

## Прорывная инфекция COVID-19 по данным инфекционного стационара

М.Ш. Галиуллина<sup>1</sup>, С.В. Халиуллина<sup>2\*</sup>, Х.С. Хаертынов<sup>2</sup>,  
М.Р. Гатауллин<sup>1</sup>, Т.М. Мартынова<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница  
им. А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Несмотря на очевидные успехи мирового сообщества в борьбе с распространением SARS-CoV-2, не прекращаются попытки создания новых препаратов, активных в отношении возбудителя COVID-19, параллельно идёт целенаправленный поиск новых возможностей профилактики. Вакцинация, не предохраняя на 100% от возможного заражения, значительно снижает риск развития тяжёлых форм COVID-19, необходимости госпитализации и летальных исходов.

**Цель.** Описать особенности течения COVID-19 у пациентов, ранее вакцинированных против этой инфекции.

**Материал и методы исследования.** На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в период с 15 января по 28 августа 2021 г. проведено обсервационное ретроспективное аналитическое исследование, включившее наблюдение за 1260 пациентами, обратившимися в приёмный покой стационара и имевшими в анамнезе иммунизацию против COVID-19. Статистическую обработку данных проводили с использованием on-line калькулятора. Достоверность различий между сравниваемыми группами рассчитывали по критерию  $\chi^2$  и точному критерию Фишера. Гам-КОВИД-Вак в качестве специфической профилактики получили 87,8% (1106/1260), ЭпиВакКорону — 9,5% (120/1260), КовиВак — 2,6% (33/1260), Спутник лайт — 0,1% (1/1260). Оценку побочных проявлений после иммунизации проводили с учётом рекомендации Всемирной организации здравоохранения (2012).

**Результаты.** Подтверждённую лабораторно (либо клинико-эпидемиологически) «новую коронавирусную инфекцию» регистрировали у 53,4% (673/1260) пациентов. Доля заболевших COVID-19 в каждой группе вакцинированных определённой вакциной различалась: у привитых Спутником V она составила 51,3% (567 человек из 1106 обратившихся), ЭпиВакКороной — 71,7% (86 из 120;  $p < 0,001$ ), КовиВак — 62,5% (20 из 32). Побочные проявления после иммунизации, обусловленные действием вакцины (ранее такие явления называли поствакцинальными реакциями), были зарегистрированы у 1% (12/1260) привитых. Прорывную инфекцию (развившуюся через 14 дней после законченного курса вакцинации) зафиксировали у 26,4% (333 из 1260). Она отличалась более лёгким течением и минимальными проявлениями на компьютерных томограммах. Наибольшую эпидемиологическую эффективность среди трёх отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак), согласно полученным нами результатам, показал Гам-КОВИД-Вак. Вакцинированные им заболевали COVID-19 реже (33%, 365/1106), чем привившиеся ЭпиВакКороной (56,7%, 68/120) и КовиВаком (31,3%, 10/32),  $p < 0,001$  и  $p = 0,836$  соответственно.

**Вывод.** Прорывная инфекция COVID-19 отличалась более лёгким течением, даже среди госпитализированных больных, исключительно низкой летальностью (0,9%, 3/333) у привитых в сравнении с не привитыми против SARS-CoV-2; наше исследование доказало, что полный курс иммунизации снижает частоту развития среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вакцинация, прорывные инфекции.

\*Для переписки: svekhal@mail.ru

Поступила 03.11.2021; принята в печать 30.11.2021;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

\*For correspondence: svekhal@mail.ru

Submitted 03.11.2021; accepted 30.11.2021;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Галиуллина М.Ш., Халиуллина С.В., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Мартынова Т.М., Анохин В.А. Прорывная инфекция COVID-19 по данным инфекционного стационара. *Казанский мед. ж.* 2022; 103(4):541–551. DOI: 10.17816/KMJ2022-541.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-541

### Breakthrough COVID-19 infection according to the infectious diseases hospital

M.Sh. Galiullina<sup>1</sup>, S.V. Khaliullina<sup>2\*</sup>, Kh.S. Khaertynov<sup>2</sup>, M.R. Gataullin<sup>1</sup>, T.M. Martynova<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

#### Abstract

**Background.** Despite the obvious successes of the world community in the fight against the spread of SARS-CoV-2, attempts to create new drugs that are active against the COVID-19 pathogen do not stop. In parallel, a targeted search for new prevention opportunities is being carried out. Vaccination does not protect 100% against possible infection, but significantly reduces the risk of developing severe forms of COVID-19, the need for hospitalization and death.

**Aim.** Describe the course of COVID-19 in patients previously vaccinated against this infection.

**Material and methods.** On the basis of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital of Kazan, from January 15 to August 28, 2021, an observational retrospective analytical study, which included the observation of 1260 patients who applied to the emergency room of the hospital and had a history of immunization against COVID-19, was conducted. Statistical data processing was carried out using an on-line calculator. The significance of differences between the compared groups was calculated using the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test. Gam-COVID-Vac as a specific prophylaxis was received by 87.8% (1106/1260), EpiVacCorona by 9.5% (120/1260), CoviVac by 2.6% (33/1260), Sputnik Light by 0.1% (1/1260). The assessment of adverse events after immunization was carried out taking into account the recommendations of the World Health Organization (2012).

**Results.** Laboratory-confirmed (or clinico-epidemiologically) “new coronavirus infection” was registered in 53.4% (673/1260) of patients. The proportion of cases of COVID-19 in each group vaccinated with a particular vaccine differed: among those vaccinated with Sputnik V it was 51.3% (567 people out of 1106 who applied), with EpiVacCorona — 71.7% (86 out of 120;  $p < 0.001$ ), KoviVac — 62.5% (20 out of 32). Side effects after immunization due to the action of the vaccine (previously such phenomena were called post-vaccination reactions) were registered in 1% (12/1260) of the vaccinated. Breakthrough infection (developing 14 days after the completed vaccination course) was recorded in 26.4% (333 out of 1260). It was characterized by a milder course and minimal manifestations on computed tomograms. The highest epidemiological efficacy among the three domestic vaccines (Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona and KoviVac), according to our results, was shown by Gam-COVID-Vac. Those vaccinated with it fell ill with COVID-19 less frequently (33%, 365/1106) than those vaccinated with EpiVacCorona (56.7%, 68/120) and CoviVac (31.3%, 10/32),  $p < 0.001$  and  $p = 0.836$ , respectively.

**Conclusion.** Breakthrough COVID-19 infection was characterized by a milder course, even among hospitalized patients, exceptionally low mortality rate (0.9%, 3/333) in vaccinated compared to unvaccinated against SARS-CoV-2. Our study has shown that a full course of immunization reduces the incidence of moderate and severe forms of the disease.

**Keywords:** new coronavirus infection, COVID-19, vaccination, breakthrough infections.

**For citation:** Galiullina MSh, Khaliullina SV, Khaertynov KhS, Gataullin MR, Martynova TM, Anokhin VA. Breakthrough COVID-19 infection according to the infectious diseases hospital. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(4):541–551. DOI: 10.17816/KMJ2022-541.

#### Актуальность

Несмотря на беспрецедентные усилия всего мирового сообщества в борьбе с новым вирусом, эффективно повлиять на распространение SARS-CoV-2 пока, к сожалению, не удаётся. Не прекращаются попытки создания новых препаратов, активных в отношении возбудителя COVID-19, и, конечно же, параллельно идёт целенаправленный поиск новых возможностей профилактики. В настоящее время в разработке

находится более 300 вакцин на абсолютно разных производственных платформах. В гражданский оборот (III фаза клинических испытаний) выпущены векторные, РНК-овые<sup>1</sup>, пептидные, цельновирионные и прочие вакцины.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ведёт рабочий документ, который включает большинство вакцин, находящихся в раз-

<sup>1</sup>РНК — рибонуклеиновая кислота.

работке [1]. К сожалению, надежды на уверенный контроль над инфекцией массовой иммунизацией оправдываются пока не в полной мере. Очевидно, что этому есть множество причин, часть из которых мы знаем (это и мутация самого возбудителя, и отсутствие иммунизации детей, и естественное снижение со временем напряжённости поствакцинального иммунитета, и пр.), а часть нам ещё предстоит узнать.

Вместе с тем, уже накоплено достаточно знаний о том, что вакцинация, не предохраняя на 100% от возможного заражения, значительно снижает риск развития тяжёлых форм COVID-19 (или тяжёлого течения, как принято сейчас их именовать), необходимости госпитализации и летальных исходов [2–11].

В рамках исследования новой коронавирусной инфекции получил распространение новый термин — «прорывная инфекция». По определению CDC (от англ. Centers for Disease Control and Prevention — Центр по контролю и профилактике заболеваний США), прорывная инфекция (breakthrough infections) — это случай COVID-19, который зарегистрирован у человека, получившего полный курс вакцинации, то есть через 14 дней или более после завершения введения рекомендуемых доз разрешённой вакцины [5].

Согласно опубликованным результатам исследований, проведённых в США [6], 27% наблюдаемых прорывных инфекций протекали бессимптомно, 10% пациентов были госпитализированы, а 2% умерли. Подобные исследования, также проведённые в США, продемонстрировали низкий риск тяжёлого течения прорывной инфекции [7].

В литературе уже сегодня накопилось достаточно данных по оценке эффективности и безопасности зарубежных вакцин, но очень мало информации подобного рода по вакцинам, разрешённым в Российской Федерации. Мы провели анализ этих показателей по данным отечественного стационара.

### Цель

Цель исследования — описать особенности течения COVID-19 у пациентов, ранее вакцинированных против этой инфекции.

### Материал и методы исследования

На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в период с 15 января по 28 августа 2021 г. проведено обсервационное ретроспективное аналитическое исследование, включавшее наблюдение за

1260 пациентами, обратившимися в приёмный покой стационара и имевшими в анамнезе иммунизацию против COVID-19.

Данные отбирали из медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) и журнала учёта приёма больных и отказов в госпитализации (форма 001/у). Согласно полученным данным, Гам-КОВИД-Вак в качестве специфической профилактики получили 87,8% [95% доверительный интервал (ДИ) 86–89,6; 1106/1260], ЭпиВакКорону — 9,5% (95% ДИ 7,9–11,1; 120/1260), КовиВак — 2,6% (33/1260), Спутник лайт — 0,1% (1/1260).

Оценку побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) проводили с учётом рекомендации ВОЗ (2012) [8]. У части больных оценивали уровень антител в сыворотке крови. Учитывали данные, представленные в медицинских картах стационарного больного; активного назначения, в соответствии с дизайном исследования, не проводили.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием on-line калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Нормальное распределение констатировали при  $p > 0,05$ .

В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличном от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), в качестве мер рассеяния рассчитывали 95% ДИ, рядом указывали абсолютные частоты, отражающие количество пациентов с наблюдаемым значением признака, и общее количество пациентов в группе (n/N). Достоверность различий между сравниваемыми группами рассчитывали по критерию  $\chi^2$ . При сравнении групп с малым числом участников применяли точный критерий Фишера. Используя таблицы сопряжённости, вычисляли отношение шансов.

### Результаты

Подтверждённую лабораторно (либо клинико-эпидемиологически) новую коронавирусную инфекцию регистрировали у 53,4% (95% ДИ 51,5–55,3; 673/1260) пациентов, ПППИ, обусловленные действием вакцины (ранее такие явления называли поствакцинальными реакциями), — у 1% (95% ДИ 0,5–1,5; 12/1260). Диагноз «острая респираторная вирусная инфекция

**Таблица 1.** Побочные проявления после иммунизации, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом (после введения вакцины против SARS-CoV-2), n=212

Причина обращения	Доля, %	Абс.
Рожа	5,7	12
VZV-инфекция (опоясывающий лишай, ветряная оспа)	6,1	13
Острые кишечные инфекции	40,5	86
Укусы клещей, лаймская болезнь	5,7	12
Патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы неинфекционного характера (обострение хронического гастрита, холецистита, панкреатита, язвенной болезни желудка, болезнь Крона, цирроз печени, механическая желтуха, острый аппендицит и пр.)	8	17
Инфекции мочевой системы	2,4	5
Хронические заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит)	5,7	12
Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов (пансинусит, ангина)	5,2	11
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	2,8	5
Энтеровирусная инфекция	1,5	6

Примечание: VZV — Varicella Zoster Virus; ЛОР (от *larynx, otos, rhinos*) — имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу.

(ОРВИ)» был установлен в 22,8% случаев (95% ДИ 20,5–25,1; 287/1260), «внебольничная очаговая пневмония» — в 2% (95% ДИ 1,8–2,2; 25/1260), «внебольничная двусторонняя пневмония» (при условии отрицательного результата обследования на SARS-CoV-2 и отсутствия соответствующего эпидемиологического анамнеза) — в 4% (95% ДИ 3–5; 51/1260).

Среди прочих причин (16,8%, 95% ДИ 14,7–18,9; 212/1260), ставших поводом для обращения в стационар (в соответствии с рекомендациями ВОЗ [8] их можно отнести к «ПППИ, совпавшим по времени с поствакцинальным периодом»), были острые кишечные инфекции, опоясывающий лишай, укусы клещей, патология гепатобилиарной системы и пр. В одном случае был установлен диагноз «постковидный синдром». Данные представлены в табл. 1.

Диагноз «сепсис» был установлен 2 пациентам. Кроме того, регистрировали единичные случаи коклюша, бруцеллёза, реактивных шейных лимфаденитов, инфицированных ран, геморрагических васкулитов, артрозов и пр. С подозрением на тромбоз вен нижних конечностей обратился 1 мужчина. Все пациенты этой группы имели отрицательный результат обследования на SARS-CoV-2 (метод амплификации нуклеиновых кислот).

32% (95% ДИ 11,9–52,1; 68/212) пациентов обратились после введения первой дозы вакцин, 68% (95% ДИ 47,9–88,1; 144/212) — после второй. Мы намеренно рассматривали все случаи ПППИ, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом, независимо от сроков

обращения (классически этот период составляет 30 дней), поскольку вакцины против SARS-CoV-2 находятся на стадии изучения, и любая новая информация может иметь значение. Однако при стратификации пациентов по группам в зависимости от времени развития реакции после иммунизации получились следующие результаты: в срок до 30 дней после первой дозы с ПППИ обратились 60 человек (28,3%, 95% ДИ 22,3–34,3; 60/212), в этот же срок после второй — 54 (25,5%, 95% ДИ 48,2–59,8; 54/212;  $p > 0,05$ ), на сроке более 30 дней — 46,2% (95% ДИ 39,5–52,9; 98/212). В целом 27% (95% ДИ 21,1–32,9; 57/212) обратившихся в приёмное отделение из этой группы нуждались в госпитализации. В большинстве случаев это были пациенты с клинической картиной острой инфекционной диареи.

ПППИ, обусловленные действием вакцины («поствакцинальные реакции»), выявленные впервые врачом приёмного покоя, встречались в нашем исследовании редко — у 1% (95% ДИ 0,5–1,5; 12/1260) госпитализированных. Все они развились в первые 2–4 сут после введения вакцины и в большинстве случаев характеризовались ОРВИ-подобным синдромом (выраженная слабость, мышечные и суставные боли, цефалгия), появлением фебрильной и высокой лихорадки. У 2 пациентов зарегистрирована экзантема: у одного эти явления расценили как токсико-аллергическую реакцию (на 4-й день после второй дозы Гам-КОВИД-Вак), у второго сыпь была сходной с проявлениями геморрагическо-

го васкулита (появилась в день введения первой дозы Гам-КОВИД-Вак). Оба обратившихся были госпитализированы и выписаны после нормализации клинической симптоматики.

Безусловно, наличие двусторонней пневмонии в период пандемии необходимо рассматривать как одно из основных проявлений COVID-19. Вместе с тем, по формальному признаку, для постановки окончательного диагноза «новая коронавирусная инфекция» необходимо наличие лабораторного подтверждения или положительного эпидемиологического анамнеза [9].

Обратившихся с отрицательным результатом обследования на SARS-CoV-2, отсутствием контактов с больными COVID-19 (отрицательный эпидемиологический анамнез), но с признаками двусторонней пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) было в нашем исследовании 4% (95% ДИ 3–5%; 51/1260). Мы допускаем, что среди них могли быть (и, по-видимому, были) больные новой коронавирусной инфекцией, но по ряду уже указанных формальных моментов такие пациенты были выделены нами в отдельную группу «подозрительных на COVID-19 случаев» [9]. Тем более что различные респираторные вирусы (вирус гриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и пр.) потенциально могут стать причиной подобных изменений в лёгких.

У всех пациентов этой группы объём поражения лёгочной ткани (по данным КТ) не превышал 15%. 88,2% (95% ДИ 79,4–97; 45/51) из них переносили заболевание в среднетяжёлой форме, остальные в лёгкой. Дыхательная недостаточность 1-й степени была диагностирована у 3 пациентов. Необходимости в респираторной поддержке не было ни у кого. У половины обследованных этой группы был отягощён преморбидный фон: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, бронхиальная астма, болезнь Альцгеймера<sup>1</sup>. В стационарном лечении (в большинстве случаев в связи с выраженным инфекционно-токсическим синдромом, обострением хронических болезней и пр.) нуждались 43% (95% ДИ 29,5–56,5; 22/51) пациентов этой группы, из них отказались от госпитализации по разным причинам 31,4% (95% ДИ 18,7–44,1; 16/51).

Внебольничные очаговые пневмонии зарегистрированы у 2% (95% ДИ 1,8–2,2; 25/1260)

Примечание редакции. Альцгеймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание Альцгеймер.

**Таблица 2.** Количество пациентов с отрицательным результатом обследования на SARS-CoV-2, больных пневмониями, после введения 1-й и 2-й доз вакцины

Характер пневмонии	1-я доза	2-я доза
Внебольничная двусторонняя всего, n=51 (100%)	16 (31,4%)	35 (68,6%)
Из них в срок до 30 дней	14	12
Внебольничная очаговая (односторонняя) всего, n=25 (100%)	9 (36%)	16 (64%)
Из них в срок до 30 дней	9	9

обратившихся в приёмное отделение. Специфическое обследование на SARS-CoV-2 показало отрицательный результат, поэтому мы расценили вероятность бактериальной (не вирусной) причины заболевания как высокую, что позволило нам выделить этих пациентов в отдельную группу. Вариантов тяжёлого течения пневмоний не было. Дыхательная недостаточность 1-й степени зарегистрирована у 3 пациентов. У 1 взрослого мужчины пневмония осложнилась развитием правостороннего плеврита. Данные о развитии заболевания и сроках вакцинации представлены в табл. 2.

Таким образом, в классические сроки (до 30 дней) развития ПППИ, совпавших по времени с поствакцинальным периодом, укладывалось обращение 51% (95% ДИ 37,3–64,7; 26/51) пациентов с внебольничной двусторонней пневмонией и 72% (95% ДИ 54,4–89,6; 18/25) с односторонней очаговой.

Новую коронавирусную инфекцию диагностировали у 53,4% (95% ДИ 50,7–56,1; 673/1260) обратившихся. Из них у 91,2% (95% ДИ 89,1–93,3; 614/673) COVID-19 был подтверждён лабораторно (метод амплификации нуклеиновых кислот), у 8,8% (95% ДИ 6,7–10,9; 59/673) диагноз выставили с учётом клинико-эпидемиологических данных. Медиана возраста заболевших составила 65,5 года, межквартильный размах 46–73 года. Лечение в условиях стационара потребовалось 375 пациентам (29,7%, 95% ДИ 25,1–34,3 от числа обратившихся). Из всех заболевших COVID-19 47,1% (95% ДИ 43,4–50,8; 317/673) были мужчинами. Медиана возраста госпитализированных 67 лет (межквартильный размах 59–73 года).

Доля заболевших COVID-19 в каждой группе вакцинированных определённой вакциной различалась: у привитых Спутником V она составила 51,3% (95% ДИ 48,4–54,2; 567/1106), ЭпиВакКороной — 71,7% (95% ДИ 63,7–79,7; 86/120), p < 0,001, КовиВаком — 62,5% (95% ДИ 45,8–79,2; 20/32) p = 0,210. Данные приведены в табл. 3.

Таблица 3. Доля заболевших COVID-19 в каждой группе вакцинированных определённой вакциной

Показатель	Гам-КОВИД-Вак (1)	ЭпиВакКорона (2)	КовиВак (3)	p
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	
Всего в группе	1106/100	120/100	32/100	—
Заболели COVID-19	567/51,3	86/71,7	20/62,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,210$ $p_{2-3} = 0,316$
После 1-й дозы				
После 1-й дозы всего	202/18,2	18/15	10/31,3	$p_{1-2} = 0,377$ $p_{1-3} = 0,063$ $p_{2-3} = 0,036$
После 1-й дозы, до 14-го дня	133/12	10/8,3	10/31,3	$p_{1-2} = 0,232$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} < 0,001$
После 1-й дозы, позднее 14-го дня	69/6,2	8/6,7	—	$p_{1-2} = 0,855$
После 2-й дозы				
Всего	365/33	68/56,7	10/31,3	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,836$ $p_{2-3} = 0,011$
До 21-го дня	87/7,9	21/17,5	4/12,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,341$ $p_{2-3} = 0,498$
На 22–60-й день	100/9	26/21,7	2/6,3	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,586$ $p_{2-3} = 0,046$
На 3–4-й месяц	106/9,6	19/15,8	3/9,4	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,969$ $p_{2-3} = 0,357$
На 5–6-й месяц	65/5,9	2/1,7	1/3,1	$p_{1-2} = 0,054$ $p_{1-3} = 0,512$ $p_{2-3} = 0,599$
Через 7 мес	7/0,6	—	—	—

Наибольшую эпидемиологическую эффективность среди трёх отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак), согласно полученным нами результатам, показал Гам-КОВИД-Вак. Вакцинированные им заболевали COVID-19 реже (33%, 95% ДИ 30,3–35,7; 365/1106), чем привившиеся ЭпиВакКорона (56,7%, 95% ДИ 47,9–65,5; 68/120;  $p < 0,001$ ) и КовиВаком (31,3%, 95% ДИ 15,3–47,3; 10/32;  $p = 0,836$ ). Необходимо сразу оговориться: количество наблюдений по вакцинированным КовиВаком было сравнительно небольшим, что могло отразиться на статистически значимых различиях сравнений эффективности этой вакцины с прочими. Данные представлены по законченным случаям вакцинации (после введения двух доз препаратов).

После 1-й дозы вакцины COVID-19 заболели 18,3% (95% ДИ 16,2–20,4; 230/1260) обратившихся, из них до 14-го дня — 12,1% (95%

ДИ 10,3–13,9; 153/1260). В данном случае нельзя исключить вероятность того, что пациенты получили вакцину уже в периоде инкубации и, соответственно, сформировать протективный титр вируснейтрализующих антител не успели. По этой причине, видимо, целесообразно считать «не сработавшей» первую дозу вакцины у заболевших через 14 дней после начала иммунизации. Таких пациентов было 77 из 1260 человек (6,1%, 95% ДИ 5,8–6,4). В этой группе 41 пациент (3,3%, 95% ДИ 2,4–4,2; 41/1260) заболел COVID-19 в сроки 15–21 день, остальные (2,9%, 95% ДИ 2–3,8; 36/1260) — позже, поскольку отказались от введения второй дозы по разным причинам, в том числе из-за возникших, по их словам, выраженных ПППИ.

У 35,2% (95% ДИ 32,6–37,8; 443/1260) пациентов заболевание развилось после введения второй дозы вакцины, то есть после 21-го дня от начала иммунизации. Необходимо ещё раз

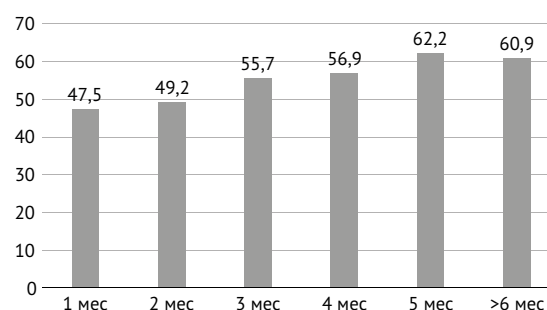
подчеркнуть, что речь идёт не о доле вакцинированных в популяции (!), а о доле заболевших COVID-19 среди обратившихся в приёмный покой стационара с признаками инфекционного заболевания. Чаще всего подтверждённые случаи COVID-19 регистрировали в период 1–4 мес после первичной иммунизации. Наиболее эффективным в сравнении с другими вакцинами также был Гам-КОВИД-Вак ( $p < 0,001$ ).

После 5 мес, прошедших с момента законченной вакцинации, было зарегистрировано 75 случаев заболевания, и статистических различий в оценке эффективности какой-либо вакцины мы не выявили. Возможно, на результаты повлиял короткий и неодинаковый для разных вакцин (в силу объективных обстоятельств) период наблюдения. Мы проанализировали долю заболевших COVID-19 среди госпитализированных с учётом сроков развития заболевания после завершения первичного курса вакцинации (доля больных COVID-19 в месячной структуре заболеваемости). Таким образом, становится понятным, что с течением времени, прошедшего после вакцинации, эпидемиологическая эффективность вакцин снижается. Данные приведены на рис. 1.

Согласно определению [5, 6], к прорывным инфекциям относят лабораторно подтверждённые (обнаружение РНК/антигена) случаи заболевания COVID-19, возникшие позднее 14-го дня после завершённой вакцинации. Таких пациентов в нашем исследовании было 26,4% (95% ДИ 24–28,8; 333/1260). Основные клинические характеристики прорывных вариантов COVID-19 представлены в табл. 4.

У большинства пациентов с прорывной инфекцией COVID-19 протекал легко или в среднетяжёлой форме: у 33,6% (95% ДИ 28,6–38,6; 112/333) и 61,6% (95% ДИ 56,4–66,8; 205/333) соответственно. Согласно полученным нами данным, шанс перенести заболевание в лёгкой форме после законченной вакцинации почти в 2 раза выше, чем при незавершённой (отношение шансов 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9). Тяжёлый и крайне тяжёлый вариант заболевания диагностировали у 16 больных (4,8%, 95% ДИ 2,6–6; 16/333). Летальных исходов в рассматриваемой группе было 3 — все в исходе крайне тяжёлых форм.

Таким образом, летальность от прорывной инфекции COVID-19 среди обратившихся в приёмный покой стационара составила 0,2% (95% ДИ 0,1–0,3; 3/1260). Все умершие имели тяжёлую сопутствующую хроническую патологию (сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания), 1 пациент был под наблюдением



**Рис. 1.** Доля (%) заболевших COVID-19 после введения 2-й дозы вакцины (общий срок наблюдения, согласно протоколу исследования, составил 220 дней). Рассчитывали как отношение числа лабораторно подтверждённых случаев COVID-19 к общему числу обратившихся в приёмный покой в группе вакцинированных

по поводу хронической обструктивной болезни лёгких. У 2 из умерших диагностирован сепсис. Иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания у умерших прижизненно выявлены не были.

Мы оценили наличие и уровень антител у 220 больных. У всех определяли уровень иммуноглобулинов класса G, у 90 из них, в силу разных причин, дополнительно оценивали уровень иммуноглобулинов класса M. Стратификацию проводили по количеству полученных доз вакцины. Данные представлены в табл. 5.

Поскольку исследование было наблюдательным (описательным), мы оценивали только те данные, которые были в истории болезни, поэтому общее количество наблюдений для оценки наличия/отсутствия антител было неполным. Сравнить количественные показатели антител оказалось невозможным: исследования проводили в разных лабораториях, результаты стандартизированы не были. По сути, мы оценивали наличие антител по принципу «есть-нет».

По данным Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани, за 8 мес 2021 г. (январь–август включительно) через приёмное отделение прошли 18 905 взрослых (17 645 невакцинированных и 1260 вакцинированных). Из них в госпитализации в связи с COVID-19 нуждались 7648 пациентов (7273 невакцинированных и 375 вакцинированных). Данные о количестве госпитализаций, связанных с инфицированием SARS-CoV-2, в группах вакцинированных и невакцинированных приведены в табл. 6.

Таким образом, при сравнении частоты госпитализаций среди вакцинированных и невакцинированных против SARS-CoV-2 получены статистически значимые различия как в отношении общих причин госпитализации, так и по поводу непосредственно COVID-19.

**Таблица 4.** Основные клинические характеристики прорывной инфекции COVID-19

Показатель	Количество больных	
	Абс.	Доля, %
Форма тяжести		
Лёгкая форма (1)	112	33,6
Среднетяжёлая форма (2)	205	61,6
Тяжёлая форма (3)	13	3,9
Крайне тяжёлое течение (4)	3	0,9
Смерть от COVID-19	3	0,9
$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{1-4} < 0,001; p_{2-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001^*$		
Наличие двусторонней пневмонии, выраженность дыхательной недостаточности (ДН)		
Двусторонняя пневмония	211	64,4
ДН 0 (1)	274	82,3
ДН 1 (2)	47	14,1
ДН 2 (3)	8	2,4
ДН 3 (4)	4	1,2
$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{1-4} < 0,001; p_{2-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001$		
Результаты компьютерной томографии (КТ)		
КТ-0 (1)	113	33,9
КТ-1 (2)	163	49
КТ-2 (3)	49	14,7
КТ-3 (4)	7	2,1
КТ-4 (5)	1	0,3
$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{1-4} < 0,001; p_{1-5} < 0,001; p_{2-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001; p_{2-5} < 0,001; p_{3-4} < 0,001; p_{3-5} < 0,001$		

Примечание: \*представлены только статистически значимые различия.

**Таблица 5.** Наличие антител у вакцинированных пациентов, заболевших COVID-19

Обнаруженные антитела	Число серопозитивных больных (с наличием антител)		p
Исследовали только IgG, n=130			
	После 1-й дозы, n=26	После 2-й дозы, n=104	
Обнаружены IgG	7/27%	97/93%	<0,001
Антитела не обнаружены	19/73%	7/7%	
Исследовали IgM и IgG, n=90			
	После 1-й дозы, n=21	После 2-й дозы, n=69	
Обнаружены только IgM	1/4,8%	4/5,8%	0,857
Обнаружены только IgG	4/19%	18/26%	0,512
Обнаружены IgM и IgG	6/28,6%	26/37,7%	0,446
Антитела не обнаружены	10/47,6%	21/30,5%	0,141

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

**Таблица 6.** Частота госпитализации вакцинированных и невакцинированных больных COVID-19 (по данным приёмного отделения Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани), n=18 905

Причина госпитализации	Невакцинированные, n=17645	Вакцинированные, n=1260	p
Госпитализировано всего	9586/54,3%	460/36,5%	<0,001
Из них с COVID-19	7273/41,2%	375/29,7%	<0,001



Вакцинация действительно «защищает» от госпитализации (отношение шансов 2,1; 95% ДИ 1,8–2,3), даже если в расчёт брать только тех, кто обратился в приёмное отделение инфекционного стационара. Мы предполагаем, что в общей популяции эти различия будут ещё более значимыми.

### Обсуждение

В проведённом обсервационном (наблюдательном) исследовании мы оценили события поствакцинального периода у 1260 привитых против SARS-CoV-2, обратившихся за медицинской помощью в приёмное отделение инфекционного стационара за 8 первых месяцев 2021 г. Максимальный срок наблюдения составил 220 дней. Понятно, что он был неодинаковым для каждого пациента (длительность наблюдения по каждому участнику была различной, начиная с момента вакцинации и заканчивая «конечной точкой», — датой обращения в приёмный покой). Прорывную (breakthrough, возникшую, несмотря на вакцинацию) инфекцию зарегистрировали у 26,4% (95% ДИ 24–28,8; 333/1260) обратившихся.

В данном контексте необходимо ещё раз оговориться: указанные цифры не являются оценкой эффективности вакцинации и самой вакцины (!). Мы не видели (по понятным причинам) того большого количества вакцинированных, у которых это заболевание вовсе не развилось, и предполагаем, что итоговая цифра должна быть более чем на порядок меньше. Речь идёт об особенностях развития болезненных явлений (в том числе и COVID-19) у людей, получивших вакцину и обратившихся в приёмный покой инфекционного стационара.

Поводами для обращения стали также: ОРВИ — 22,8% (287/1260), острые кишечные инфекции 40,5% (86/1260), VZV-инфекция, укусы клещей, обострение хронических заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов и пр. (в среднем по 5–6% в общей структуре консультированных в приёмном отделении). Внебольничные одно- или двусторонние пневмонии, предположительно не связанные с SARS-CoV-2 (отрицательные результаты метода амплификации нуклеиновых кислот), диагностировали у 6% (76/1260) обратившихся в приёмный покой в поствакцинальный период. ПППИ, обусловленные действием вакцины (поствакцинальные реакции), наблюдали у 1% обратившихся (12/1260). Доля пациентов (независимо от события), госпитализированных в инфекционный стационар, составила 36,5% (460/1260), из них по поводу COVID-19 — 29,7% (375/1260).

Учитывая достаточно небольшой объём выборки, мы попытались сравнить частоту прорывных инфекций при использовании разных вакцин. Наилучшие результаты, согласно нашим данным, продемонстрировал Гам-КОВИД-Вак. Особенно чётко это прослеживается в группе людей с законченной вакцинацией.

Клинический профиль пациентов с прорывной инфекцией у госпитализированных значимо отличался от характеристик COVID-19 у невакцинированных, нуждающихся в госпитализации, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований [6, 7, 10, 11]. Это были пациенты с преимущественно лёгкими и среднетяжёлыми формами заболевания, чаще без признаков дыхательной недостаточности и невыраженными изменениями в лёгочной ткани по результатам инструментального обследования (КТ-0–1).

Известно, что к факторам риска тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 относят наличие сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, хронической сердечно-сосудистой недостаточности, хронической обструктивной болезни лёгких и пр. [2, 9]. Именно эти коморбидные заболевания чаще всего регистрируют у госпитализированных больных при тяжёлых и осложнённых формах COVID-19. Вероятно, сочетанная хроническая патология может оказывать негативное влияние и на формирование поствакцинального иммунитета.

Мы проанализировали клинические особенности COVID-19 у пациентов с завершённой и незавершённой вакцинацией. Оказалось, что пациенты с полным курсом иммунизации против SARS-CoV-2 имели более благоприятное течение заболевания. Развитие лёгких форм у них регистрировали чаще (31,8%, 95% ДИ 27,6–36; 141/443 против 24,3%, 95% ДИ 18,8–29,8; 56/230 у получивших 1 дозу;  $p < 0,001$ ). При сравнении выраженности дыхательной недостаточности, объёма поражения лёгких (КТ-признаки) мы получили похожие результаты: вакцинированные двумя дозами болели легче. Очевидно, что это следует учитывать при решении вопроса о применении вакцин с рекомендацией однократного введения.

В заключение хотим вновь подчеркнуть, что проведённое исследование не оценивает эпидемиологическую эффективность вакцин, применяемых в РФ. Мы ставили перед собой цель разобраться с возможными событиями, так или иначе связанными со специфической профилактикой COVID-19, в том числе с особенностями прорывной инфекции.

**Выводы**

1. Наибольшую эпидемиологическую эффективность среди трёх отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак), согласно полученным нами результатам, показал Гам-КОВИД-Вак. Вакцинированные им заболели COVID-19 реже (33%, 365/1106), чем привившиеся ЭпиВакКороной (56,7%, 68/120) и КовиВаком (31,3%, 10/32),  $p < 0,001$  и  $p = 0,836$  соответственно.

2. Прорывная инфекция COVID-19 отличалась более лёгким течением, даже среди госпитализированных больных, исключительно низкой летальностью (0,9%, 3/333) в сравнении с не привитыми против SARS-CoV-2.

3. Полный курс иммунизации снижает частоту развития среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания.

**Участие авторов.** М.Ш.Г. — проведение исследования; С.В.Х. — руководство работой, обзор литературы, написание статьи; Х.С.Х. — редактирование статьи; Т.М.М. — сбор и анализ результатов; М.Р.Г. — редактирование статьи; В.А.А. — руководство работой.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Overview. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (access date: 19.10.2021).

2. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> (access date: 19.10.2021).

3. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?topicsurvey=v8kj13&gclid=CjwKCAjw-ZCKBhBkEiwAM4qfF7Kp5onv6qDNDsqd-ilsv](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?topicsurvey=v8kj13&gclid=CjwKCAjw-ZCKBhBkEiwAM4qfF7Kp5onv6qDNDsqd-ilsv)

[flrEWyIPT0jfW1PXUBDd21uubDwUh8usBoCndcQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?topicsurvey=v8kj13&gclid=CjwKCAjw-ZCKBhBkEiwAM4qfF7Kp5onv6qDNDsqd-ilsv) (access date: 19.10.2021).

4. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell C. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021;385:585–594 DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.

5. COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigation and Reporting. CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html> (access date: 19.10.2021).

6. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1–April 30, 2021, CDC. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7021e3.htm> (access date: 19.10.2021).

7. Bahl A, Johnson S, Garcia MH, Nimmagadda S, Qu L, Chen N. Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2021;4:100065. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100065.

8. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf) (access date: 19.10.2021).

9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021). <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 19.10.2021). [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 13 (10/14/2021). <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (access date: 19.10.2021). (In Russ.)]

10. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, Maor Y, Cohen R, Hussein Kh, Weinberger M, Zimhony O, Chazan B, Najjar R, Zayyad H, Rahav G, Wiener-Well Y. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1652–1657. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.036.

11. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit Sh, Lipsitch M, Cohen C, Mandelboim M, Levin EG, Rubin C, Indenbaum V, Tal I, Zavitan M, Zuckerman N, Bar-Chaim A, Kreiss Y, Regev-Yochay G. COVID-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med.* 2021;385:1474–1484. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072.

**Сведения об авторах**

**Галиуллина Миляуша Шаукатовна**, врач-инфекционист, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия; [wishland.galiullina@yandex.ru](mailto:wishland.galiullina@yandex.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4039-326X>

**Халиуллина Светлана Викторовна**, докт. мед. наук, доц., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; [svekhal@mail.ru](mailto:svekhal@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Хаертынов Халит Саубанович**, докт. мед. наук, доц., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; [khalit65@ Rambler.ru](mailto:khalit65@ Rambler.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

**Гатауллин Марат Ринатович**, глав. врач, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия; [rkib.mz@tatar.ru](mailto:rkib.mz@tatar.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4522-3094>

**Мартынова Татьяна Михайловна**, зам. глав. врача по эпидемиологическим вопросам, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия; [martynova.tatyana@tatar.ru](mailto:martynova.tatyana@tatar.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3066-3636>

**Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

**Author details**

**Milyausha Sh. Galiullina**, M.D., Infectious Disease Doctor, State Autonomous Health Institution “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov”, Kazan, Russia; wishland.galiullina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4039-326X>

**Svetlana V. Khaliullina**, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. Of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; svekhal@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Khalit S. Khaertynov**, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. Of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; khalit65@Rambler.Ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

**Marat R. Gataullin**, M.D., Chief Physician, “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov”, Kazan, Russia; rkib.mz@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4522-3094>

**Tatyana M. Martynova**, M.D., Deputy Chief Physician For Epidemiological Issues, “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov”, Kazan, Russia; martynova.tatyana@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3066-3636>

**Vladimir A. Anokhin**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Anokhin56@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-9081>