

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОСТІ ВІД ЗАХВОРЮВАННЯ НА COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬО ПЕРЕНЕСЕНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ

Ряба О.В. <https://orcid.org/0000-0003-4573-6858>

Чалий К.О. <https://orcid.org/0000-0001-7077-0324>

Голубовська О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3455-8718>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

riabaola@gmail.com

Актуальність. Згідно численних досліджень вакцинація є ефективним методом у запобіганні госпіталізації та смертності від COVID-19. Проте, фіксуються також летальні випадки, пов'язані з COVID-19, серед повністю вакцинованих осіб.

Ціль: метою нашої роботи було порівняння ризиків летальності від коронавірусного захворювання 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання, які раніше не були вакциновані, різної статі та різних вікових груп.

Матеріали та методи. Дослідження включало 220 госпіталізованих пацієнтів, які були поділені на дві групи: вакциновані пацієнти (n=129) та пацієнти з перенесеним COVID-19 в анамнезі (n=91). За віковим розподілом усіх пацієнтів було поділено на три групи: ≤ 39 років, 40-69 років, ≥ 70 років. Усі пацієнти були госпіталізовані із лабораторно підтвердженою наявністю SARS-CoV-2 методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу.

Результати. У віковій групі ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 не зафіксовано. При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (n=36) та вакцинованих пацієнтів (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,742$). Ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (n=46) та вакцинованих пацієнтів (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,011$). При цьому, ризик в групі перехворілих пацієнтів виявився більшим ніж у групі вакцинованих пацієнтів на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7).

Ключові слова: коронавірусне захворювання 2019, вакцинація, летальність.

Актуальність. Виникнення хвороби, зумовленої коронавірусом 2019 (COVID-19), спричинило глобальну надзвичайну ситуацію в системі охорони здоров'я. У грудні 2019 року спалах респіраторного захворювання, спричинений новим коронавірусом, вперше був виявлений на ринку в китайському місті Ухань і з того часу швидко поширився на понад 150 країн [1].

30 січня 2020 року ВООЗ оголосила надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я міжнародного рівня через глобальний спалах COVID-19 [2], а вже у березні 2020 визнала, що спалах коронавірусного захворювання 2019 став пандемією [3].

За офіційними даними від початку пандемії у світі було зареєстровано понад 600 мільйонів випадків захворювання та понад 6,5 мільйона смертей [4]. Проте, деякі дослідження показують, що лише за період з 1 січня 2020 року по 31 грудня 2021 від коронавірусного захворювання 2019 у світі померло 18,2 мільйона людей [5].

Накопичені літературні дані про вивчення вірусу SARS-CoV-2 свідчать про можливу відсутність тривалого рівня захисних антитіл в крові, тому виникають невирішені питання стосовно тривалості та ефективності імунного захисту після перенесеного захворювання. І хоча низка даних вказує на стійку гуморальну

імунну відповідь у людей, що були інфіковані SARS-CoV-2 та перенесли коронавірусне захворювання 2019, водночас реєструються випадки повторного інфікування [6-9].

Результати авторитетних досліджень показали, що вакцинація запобігає тяжкому перебігу захворювання, госпіталізації і смерті від COVID-19. Зокрема, аналіз, проведений Агентством з безпеки охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) дійшов висновку, що у нещеплених дорослих ймовірність госпіталізації у вісім разів вища, ніж у тих, хто був вакцинований, і що ревакцинація на 88% ефективна для запобігання госпіталізації (UK Health Security Agency. Omicron daily overview: 31 December 2021 summary. 31 Dec 2021).

Вакциновані особи є більш захищеними від тяжкого перебігу хвороби та смерті, ніж невакциновані, навіть якщо відбувається проривна інфекція (інфікування після вакцинації) [10]. На даний момент ряд рекомбінантних ад'ювантних, мРНК та інактивованих вакцин проти COVID-19 відповідають вимогам ВООЗ щодо екстреного використання [11].

Однак, повідомлялося про смертельні випадки, пов'язані з COVID-19, у повністю вакцинованих осіб. Вищий рівень летальності спостерігався у літніх людей, пацієнтів хронічними із супутніми захворюваннями, та у вакцинованих осіб, які отримали одну дозу вакцини [12-15].

Вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення особливостей перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів після первинного зараження у порівнянні із вакцинованими пацієнтами.

Ціль: виявити та оцінити ризики летальності у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли на COVID-19, та у госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання, які раніше не були вакциновані, в залежності від статі та віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективно було проаналізовано 220 історій хвороб пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019, що знаходились на стаціонарному

лікуванні в інфекційному відділенні та відділенні інтенсивної терапії для інфекційних хворих КМКЛ №9 у період із грудня 2021 року по січень 2023 рік. Усі пацієнти були госпіталізовані із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу.

Пацієнтів було поділено на дві групи: вакциновані пацієнти, у яких раніше не було ознак COVID-19 (група I), та не вакциновані пацієнти, що перенесли раніше COVID-19, який був підтверджений лабораторно (група II). Вакцинальний статус та попередньо перенесене захворювання в анамнезі перевірявся через електронну систему охорони здоров'я eHealth. Слід зазначити, що госпіталізовані вакциновані пацієнти хворіли на коронавірусне захворювання 2019 вперше (в анамнезі не зафіксовано попереднього лабораторно підтвердженого випадку захворювання).

Група I налічувала 129 осіб із середнім віком $66,7 \pm 13,7$ років (95% ДІ 63,9 – 69,6), серед яких було 74 жінки (57,4%) із середнім віком $63,5 \pm 14,2$ років (95% ДІ 60,7 – 66,4) та 55 чоловіків (42,6%) із середнім віком $63,3 \pm 13,5$ років (95% ДІ 60,5 – 66,2).

Група II налічувала 91 особу із середнім віком $67,6 \pm 14,3$ років (95% ДІ 64,8 – 70,5), серед яких було 49 жінок (53,8%) із середнім віком $68,9 \pm 15,1$ років (95% ДІ 66,1 – 71,8) та 42 чоловіків (46,2%) із середнім віком $59,9 \pm 14,7$ років (95% ДІ 57,1 – 62,8).

Ступінь тяжкості перебігу захворювання визначався відповідно до критеріїв, визначених у ПРОТОКОЛІ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» [16]. За ступенем тяжкості пацієнти поділялись на три групи: середній, тяжкий та критичний. Усі пацієнти, що мали критичний перебіг захворювання, померли.

Інформація щодо пацієнтів, необхідна для подальшого статистичного аналізу, була впорядкована за допомогою програми для роботи із електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичний аналіз наявних даних щодо об'єктів вибірки здійснювався за допомогою спеціалізованого статистичного програмного

забезпечення MedStat v.5.2. Статистично значущими вважатимемо відмінності характеристик об'єктів статистичного спостереження при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Було проаналізовано розподіл пацієнтів у кластерах за віком та ступенем тяжкості перебігу хвороби в обох групах. За віком було виділено три кластери для подальшого аналізу, зокрема: в групі I пацієнти із віком ≤ 39 років склали 13 (10,1%), пацієнти із віком 40-69 років склали 58 (44,95%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 58 (44,95%); в групі II пацієнти із віком ≤ 39 років склали 9 (9,9%), пацієнти із віком 40-69 років склали 36 (39,6%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 46 (50,5%). За ступенем тяжкості перебігу COVID-19 було виділено три кластери для подальшого аналізу, зокрема: в групі I пацієнти середньої тяжкості склали 101 (78,3%), пацієнти у тяжкому стані склали 18 (13,95%), пацієнти у критичному стані склали 10 (7,75%); в групі II пацієнти середньої тяжкості склали 50 (54,9%), пацієнти у тяжкому стані склали 22 (24,2%), пацієнти у критичному стані склали 19 (20,9%). У таблиці 1 представлено чисельний розподіл у визначених вікових групах та кластерах за ступенем

тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в обох групах (чоловіки та жінки) пацієнтів ($n=220$), які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли та пацієнтів, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли.

У таблиці 2 представлено чисельний розподіл у визначених вікових групах та кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в групах пацієнтів-чоловіків ($n=97$), які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли та пацієнтів, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли.

У таблиці 3 представлено чисельний розподіл у визначених вікових групах та кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в групах пацієнтів-жінок ($n=123$), які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли та пацієнтів, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли.

Наведені дані свідчать, що у віковій групі ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 не зафіксовано. Тому далі у порівняльному аналізі розглядається дві вікові групи вакцинованих пацієнтів (ПВ) та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання (ПП), зокрема: 40-69 років та ≥ 70 років.

Таблиця 1

Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 в обох групах (чоловіки та жінки)

Вік, років	Група I				Група II			
	ПВ_С, n=101	ПВ_Т, n=18	ПВ_П, n=10	ПВ, всього	ПП_С, n=50	ПП_Т, n=22	ПП_П, n=19	ПП, всього
≤ 39	13	0	0	13	9	0	0	9
40-69	45	9	4	58	22	10	4	36
≥ 70	43	9	6	58	19	12	15	46

Позначення:

Пацієнти, які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли
Пацієнти, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли
Градції тяжкості хвороби: середні (С), тяжкі (Т), померлі (П)

Таблиця 2

**Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19
в обох групах (чоловіки)**

	Група I				Група II			
Вік, років	ПВ_С, n=38	ПВ_Т, n=11	ПВ_П, n=6	ПВ, всього	ПП_С, n=24	ПП_Т, n=10	ПП_П, n=8	ПП, всього
≤39	6	0	0	6	5	0	0	5
40-69	19	5	3	27	13	5	3	21
≥70	13	6	3	22	6	5	5	16

Позначення:

Пацієнти, які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли

Пацієнти, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли

Градації тяжкості хвороби: Середні (С), тяжкі (Т), померлі (П)

Таблиця 3

**Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19
в обох групах (жінки)**

	Група I				Група II			
Вік, років	ПВ_С, n=63	ПВ_Т, n=7	ПВ_П, n=4	ПВ, всього	ПП_С, n=26	ПП_Т, n=12	ПП_П, n=11	ПП, всього
≤39	7	0	0	7	4	0	0	4
40-69	26	4	1	31	9	5	1	15
≥70	30	3	3	36	13	7	10	30

Позначення:

Пацієнти, які були вакциновані (ПВ) від COVID-19, але пізніше захворіли

Пацієнти, які раніше перехворіли (ПП) на COVID-19 та пізніше повторно захворіли

Градації тяжкості хвороби: Середні (С), тяжкі (Т), померлі (П)

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 госпіталізованих пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58) продемонструвало наступні результати (мал. 1(а)):

Група 40-69: ЧЛВ=6,9% (95% ВІ 1,8-15,0),

Група ≥70: ЧЛВ=10,3% (95% ВІ 3,8-19,6).

При порівнянні ЧЛВ у вакцинованих пацієнтів (ПВ) у вікових групах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58) статистично значущої різ-

ниці ризиків не виявлено (p=0,742).

Натомість, визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=36) та ≥70 років (n=46) продемонструвало наступні результати (мал. 1(б)):

Група 40-69: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,9-23,8),

Група ≥70: ЧЛВ=32,6% (95% ВІ 19,7-47,1).

Виявлено, що ризики летальних випадків у вікових групах 40-69 років (n=36) та ≥70 років (n=46) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої та жіночої статі статистично значимо відрізняються (p=0,038). При цьому, ризик в групі ≥70 виявляється більшим

ніж у групі 40-69 на 21,5% (95% ВІ 3,1-37,4) (мал. 1(б)). Ризики летальних випадків у групі ≥ 70 , в середньому, майже у 3 рази вищі ніж у групі 40-69 і характеризуються відношенням ризиків $ВР=2,93$ (95% ВІ 1,07-8,08).

Подальше визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років продемонструвало наступні результати (мал. 2(а)):

Група ПВ: ЧЛВ=6,9% (95% ВІ 1,8-15,0),

Група ПП: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,9-23,8).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,742$).

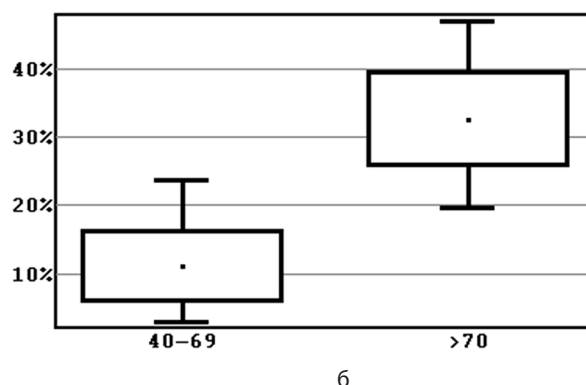
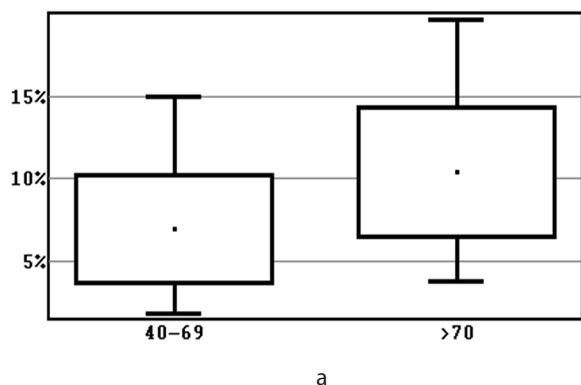
Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати (мал. 2(б)):

Група ПВ: ЧЛВ=10,3% (95% ВІ 3,8-19,6),

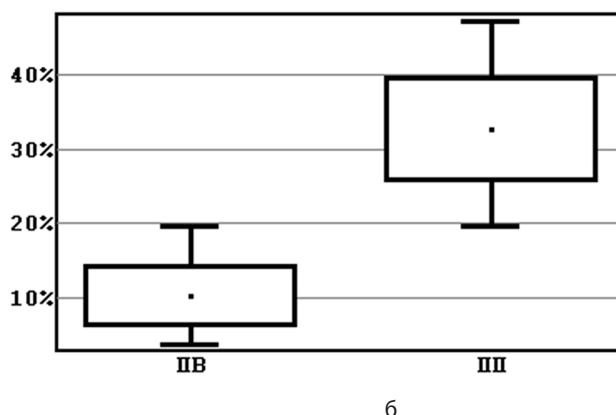
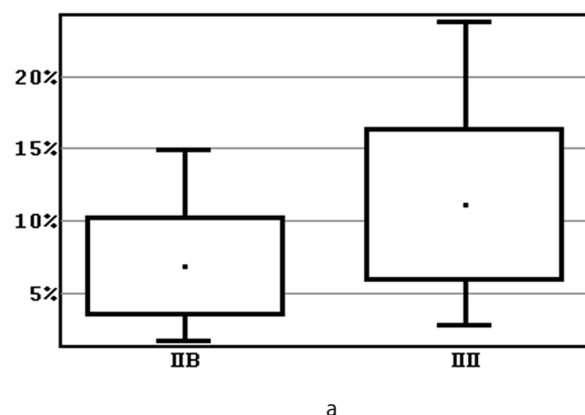
Група ПП: ЧЛВ=32,6% (95% ВІ 19,7-47,1).

Виявлено, що ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,011$). При цьому, ризик в групі ПП виявляється більшим ніж у групі ПВ на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7). Ризики летальних випадків у групі ПП, в середньому, майже у 3 рази вищі ніж у групі ПВ і характеризуються відношенням ризиків $ВР=3,15$ (95% ВІ 1,33-7,48).

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 госпіталізо-



Мал. 1. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=58) та ≥ 70 років (n=58); (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої та жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=36) та ≥ 70 років (n=46)



Мал. 2. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі 40-69 років; (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років

ваних пацієнтів чоловічої статі. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=27$) та ≥ 70 років ($n=22$) продемонструвало наступні результати (мал. 3(а)):

Група 40-69: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,0-26,2),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=13,6% (95% ВІ 2,4-31,9).

При порівнянні ЧЛВ у вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=27$) та ≥ 70 років ($n=22$) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,866$).

Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=21$) та ≥ 70 років ($n=16$) продемонструвало наступні результати (мал. 3(б)):

Група 40-69: ЧЛВ=14,3% (95% ВІ 2,5-33,3),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=31,3% (95% ВІ 10,3-57,4).

При порівнянні ЧЛВ у перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=21$) та ≥ 70 років ($n=16$) наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,412$). Проте, різниця частоти летальних випадків в групах складає 17,0%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок, отримані дані можуть бути підставою для подальших досліджень.

Подальше визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої статі у віковій групі 40-69 років продемонструвало наступні результати (мал. 4(а)):

Група ПВ: ЧЛВ=11,1% (95% ВІ 2,0-26,2),

Група ПП: ЧЛВ=14,3% (95% ВІ 2,5-33,3).

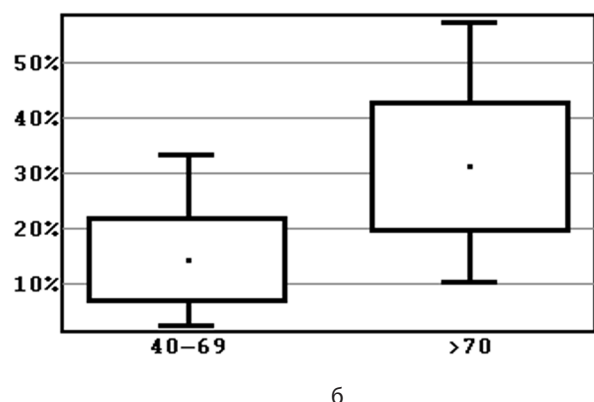
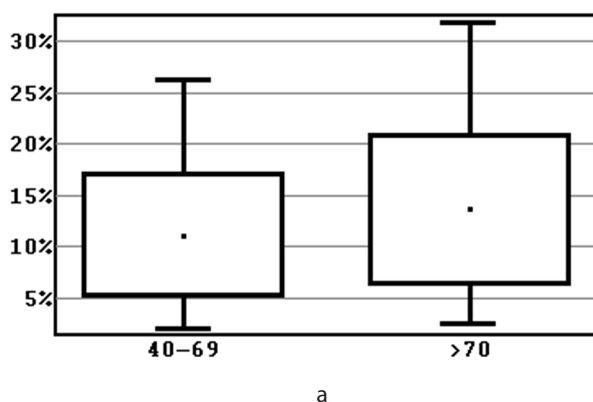
При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=21$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=27$) чоловічої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,913$).

Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати (мал. 4(б)):

Група ПВ: ЧЛВ=13,6% (95% ВІ 2,4-31,9),

Група ПП: ЧЛВ=31,3% (95% ВІ 10,3-57,4).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=16$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=22$) чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,369$). Проте, різниця частоти летальних випадків в групах складає 17,7%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок, отримані дані можуть бути підставою для подальших досліджень.



Мал. 3. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=27$) та ≥ 70 років ($n=22$); (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) чоловічої статі у вікових групах 40-69 років ($n=21$) та ≥ 70 років ($n=16$)

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 госпіталізованих пацієнтів жіночої статі. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$) продемонструвало наступні результати (мал. 5(а)):

Група 40-69: ЧЛВ=3,2% (95% ВІ 0,0-12,7),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=8,3% (95% ВІ 1,5-19,9).

При порівнянні ЧЛВ у вакцинованих пацієнтів (ПВ) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,713$).

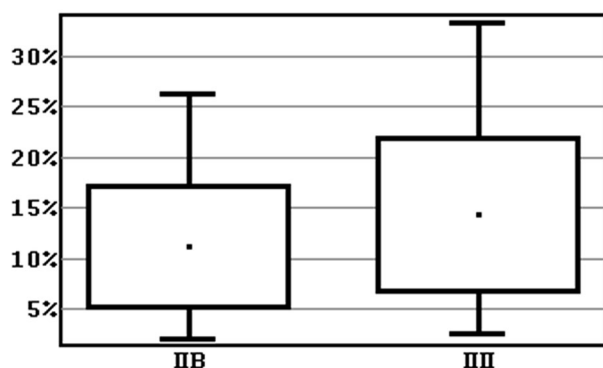
Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$) продемонструвало наступні результати (мал. 5(б)):

Група 40-69: ЧЛВ=6,7% (95% ВІ 0,0-26,3),

Група ≥ 70 : ЧЛВ=33,3% (95% ВІ 17,3-51,7).

При порівнянні ЧЛВ у госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,087$).

При порівнянні ЧЛВ у перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$) наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено

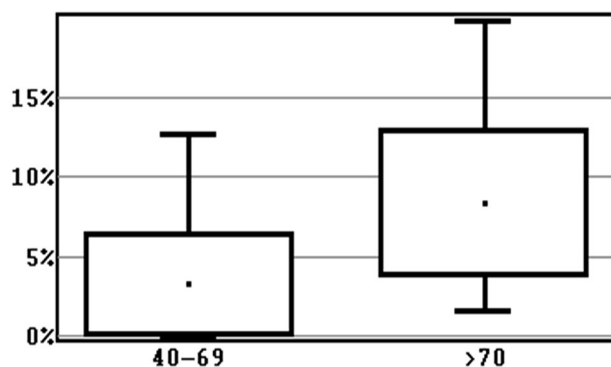


а

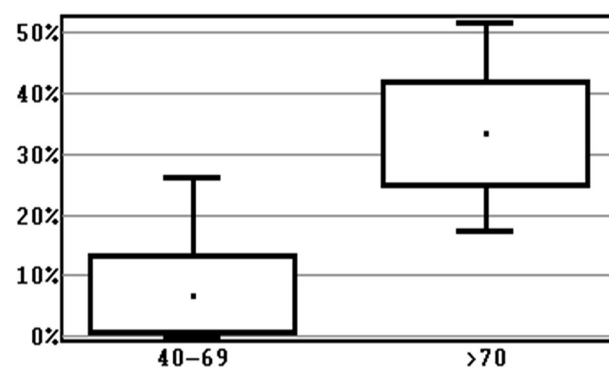


б

Мал. 4. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=21$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=27$) чоловічої статі у віковій групі 40-69 років; (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=16$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=22$) чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років



а



б

Мал. 5. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (ПВ) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$); (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років ($n=15$) та ≥ 70 років ($n=30$)

($p=0,087$). Проте, різниця частоти летальних випадків в групах складає 26,6%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок та випадків, отримані дані можуть бути підставою для подальших досліджень.

Подальше визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) жіночої статі у віковій групі 40-69 років продемонструвало наступні результати (мал. 6(а)):

Група ПВ: ЧЛВ=3,2% (95% ВІ 0,0-12,7),

Група ПП: ЧЛВ=6,7% (95% ВІ 0,0-26,3).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=15$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=31$) жіночої статі у віковій групі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,811$).

Визначення вірогідного інтервалу ЧЛВ серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати (мал. 6(б)):

Група ПВ: ЧЛВ=8,3% (95% ВІ 1,5-19,9),

Група ПП: ЧЛВ=33,3% (95% ВІ 17,3-51,7).

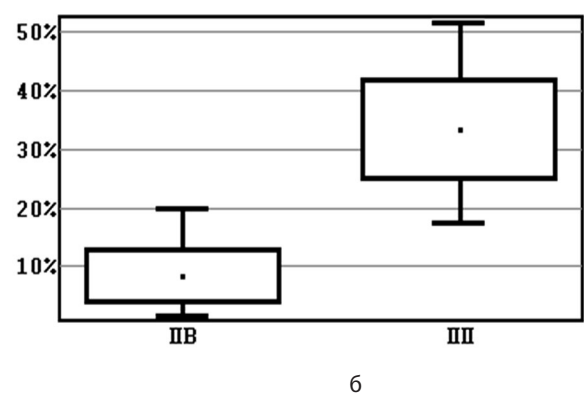
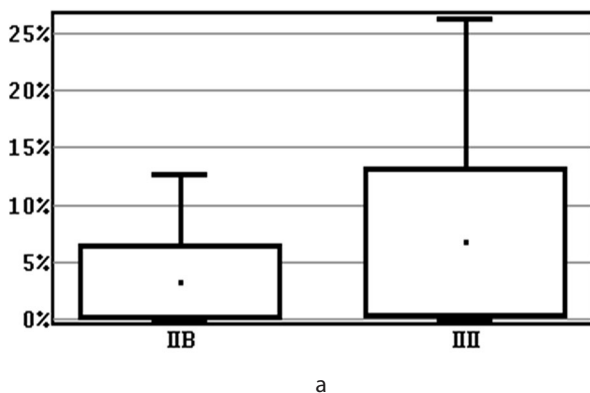
Виявлено, що ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=30$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=36$) жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,027$).

При цьому, частота летальних випадків в групі ПП виявляється більшою ніж у групі ПВ на 25,0% (95%ВІ 5,5-43,7). Ризики летальних випадків у групі ПП, в середньому, у 4 рази вищі ніж у групі ПВ і характеризуються відношенням ризиків ВР=4,00 (95% ВІ 1,21-13,20).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що ризик летальних випадків виявляється більшим у пацієнтів вікової групи ≥ 70 років, що раніше не були вакциновані та мали в анамнезі перенесене коронавірусне захворювання 2019 ($p=0,011$). Крім того, слід зазначити, що у пацієнтів з попередньо перенесеним COVID-19 жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років ризик летальності був більший, ніж у вакцинованих пацієнтів жіночої статі ($p=0,027$).

ВИСНОВКИ

1. У віковій групі ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 серед вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання не зафіксовано.
2. Ризик летальності в групі госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання COVID-19 у порівнянні із групою госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не мали ознак інфікування SARS-CoV-2, чоловічої та жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років виявився більшим на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7).
3. Ризик летальності від захворювання на



Мал. 6. Діаграми розмаху частоти летальних випадків серед: (а) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=15$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=31$) жіночої статі у віковій групі 40-69 років; (б) госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) ($n=30$) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) ($n=36$) жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років

COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання чоловічої та жіночої статі в групі ≥ 70 років виявився більшим ніж у групі 40-69 на 21,5% (95% ВІ 3,1-37,4).

4. Серед пацієнтів жіночої статі у віковій групі ≥ 70 років ризик летальності в групі госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання COVID-19 виявляється більшим ніж у групі госпіталізованих вакцинованих пацієнтів на 25,0% (95%ВІ 5,5-43,7). При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів та вакцинованих пацієнтів чоловічої статі у віковій групі ≥ 70 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,369$).

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

REFERENCES

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
2. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ* 2020;368:m408. DOI: 10.1136/bmj.m408 pmid:32005727.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March 2020.
4. Rick AM, Laurens MB, Huang Y, Yu C, Martin TCS, Rodriguez CA, Rostad CA, Maboia RM, Baden LR, El Sahly HM, Grinsztejn B, Gray GE, Gay CL, Gilbert PB, Janes HE, Kublin JG, Huang Y, Leav B, Hirsch I, Struyf F, Dunkle LM, Neuzil KM, Corey L, Goepfert PA, Walsh SR, Follmann D, Kotloff KL; NIAID-funded COVID-19 Prevention Network (CoVPN). Risk of COVID-19 after natural infection or vaccination. *EBioMedicine*. 2023 Oct;96:104799. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104799.
5. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3. Epub 2022 Mar 10. Erratum in: *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00621-3.
6. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2021;181(10):1407-1408. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2959
7. Lin D, Gu Y, Xu Y, et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA*. 2022;328(14):1415-1426. DOI: 10.1001/jama.2022.17876
8. Tartof SY, Xie F, Yadav R, Wernli KJ, Martin ET, Belongia EA, Gaglani M, Zimmerman RK, Talbot HK, Thornburg N, Flannery B; US Flu VE Network Investigators. Prior SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccine Effectiveness against Outpatient Illness during Widespread Circulation of SARS-CoV-2 Omicron Variant, US Flu VE Network. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Jan 11:2023.01.10.23284397. DOI: 10.1101/2023.01.10.23284397. Update in: *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 May;17(5):e13143. DOI: 10.1111/irv.13143.
9. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1882-1886. DOI: 10.1093/cid/ciab234.
10. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, Ginde AA, Douin DJ, Olson SM, Talbot HK, Casey JD, Mohr NM, Zepeski A, Gaglani M, McNeal T, Ghamande S, Shapiro NI, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Shehu A, Prekker ME, Erickson HL, Gong MN, Mohamed A, Henning DJ, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Monto AS, Khan A, Hough CL, Busse LW, Ten Lohuis CC, Duggal A, Wilson JG, Gordon AJ, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Rivas C, Babcock HM, Kwon JH, Exline MC, Halasa N, Chappell JD,

- Lauring AS, Grijalva CG, Rice TW, Jones ID, Stubblefield WB, Baughman A, Womack KN, Lindsell CJ, Hart KW, Zhu Y, Stephenson M, Schrag SJ, Kobayashi M, Verani JR, Patel MM; IVY Network Investigators; IVY Network. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March-July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 27;70(34):1156-1162. DOI: 10.15585/mmwr.mm7034e2.
11. COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing. Available on: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/covid-19-vaccines-who-emergency-use-listing>
 12. Grange Z, Buelo A, Sullivan C, Moore E, Agrawal U, Boukhari K, McLaughlan I, Stockton D, McCowan C, Robertson C, Sheikh A, Murray JLK. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1799-1800. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02316-3. Epub 2021 Oct 28. Erratum in: *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1802. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02431-4.
 13. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, Mulholland RH, Azcoaga-Lorenzo A, Amele S, Fagbamigbe AF, Vasileiou E, Grange Z, Shi T, Kerr S, Moore E, Murray JLK, Shah SA, Ritchie L, O'Reilly D, Stock SJ, Beggs J, Chuter A, Torabi F, Akbari A, Bedston S, McMenamin J, Wood R, Tang RSM, de Lusignan S, Hobbs FDR, Woolhouse M, Simpson CR, Robertson C, Sheikh A. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1439-1449. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00380-5.
 14. Katikireddi SV, Cerqueira-Silva T, Vasileiou E, Robertson C, Amele S, Pan J, Taylor B, Boaventura V, Werneck GL, Flores-Ortiz R, Agrawal U, Docherty AB, McCowan C, McMenamin J, Moore E, Ritchie LD, Rudan I, Shah SA, Shi T, Simpson CR, Barreto ML, Oliveira VA, Barral-Netto M, Sheikh A. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. *Lancet.* 2022 Jan 1;399(10319):25-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02754-9.
 15. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, Akbari A, Azcoaga-Lorenzo A, Bradley DT, Fagbamigbe AF, Grange Z, Hall ECR, Joy M, Katikireddi SV, Kerr S, Ritchie L, Murphy S, Owen RK, Rudan I, Shah SA, Simpson CR, Torabi F, Tsang RSM, de Lusignan S, Lyons RA, O'Reilly D, Sheikh A. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet.* 2022 Oct 15;400(10360):1305-1320. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01656-7. Erratum in: *Lancet.* 2024 Mar 23;403(10432):1140. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00493-8.
 16. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2023 року).

Article history:

Received: 01.09.2024

Revision requested: 03.09.2024

Revision received: 14.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

ASSESSMENT OF MORTALITY RISKS FROM COVID-19 IN HOSPITALISED VACCINATED PATIENTS AND PATIENTS AFTER A PREVIOUS ILLNESS DEPENDING ON AGE

Riaba O.V., Golubovska O.A., Chalyy K.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

riabaola@gmail.com

Background. According to numerous studies, vaccination is an effective method in preventing hospitalisation and mortality from COVID-19. However, COVID-19-related deaths have also been reported among fully vaccinated individuals.

Aim: to compare the risks of mortality from coronavirus disease 2019 in hospitalised vaccinated patients and patients who have not been vaccinated before after a previous illness of different sexes and different age groups.

Materials and methods. The study included 220 hospitalised patients who were divided into two groups: vaccinated patients (n=129) and patients with a history of COVID-19 (n=91). All patients were divided into three groups by age: ≤ 39 years, 40-69 years, ≥ 70 years. All patients were admitted with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 by PCR or a rapid qualitative antigen test.

Results. In the age group ≤ 39 years, no deaths from COVID-19 were recorded. When comparing the incidence of deaths among hospitalised patients after a previous illness (n=36) and vaccinated patients (n=58) in the age group 40-69 years, no statistically significant risk difference was found ($p=0.742$). The risks of mortality among hospitalised patients with a history of COVID-19 (n=46) and vaccinated patients (n=58) in the age group ≥ 70 years were statistically significantly different ($p=0.011$). At the same time, the risk in patients after a previous illness was 22.3% higher than in the vaccinated group (95%CI 6.5-37.7).

Key words: coronavirus disease 2019, vaccination, mortality.