

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РЯБА ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

УДК 616.98:578.834COVID19]-036.1:[616-052+[616-052:614.47]]

ДИСЕРТАЦІЯ

Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів після попередньо перенесеного
захворювання та у вакцинованих пацієнтів

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Ряба О.В.

Науковий керівник: Голубовська Ольга Анатоліївна, доктор медичних наук,
професор

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Ряба О.В. Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання та у вакцинованих пацієнтів. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Галузь знань 22 «Охорона здоров'я») – НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, 2025.

Актуальність

Коронавірусна хвороба 2019 – гостре респіраторне захворювання, що спричиняється висококонтагіозним коронавірусом SARS-CoV-2. У грудні 2019 року спалах цього респіраторного захворювання вперше був виявлений на ринку в китайському місті Ухань і з того часу швидко поширився на понад 150 країн (Umakanthan, S., et al., 2020).

Пандемія коронавірусної хвороби 2019, що була офіційно оголошена ВООЗ у 2020 році, призвела до високої захворюваності та смертності в усьому світі. Станом на 16 лютого 2025 року загальна кількість випадків захворювання у світі становить 777 504 802, при цьому більше семи мільйонів людей померли: точна цифра становить 7 089 979 (WHO COVID-19 dashboard).

Вивчення особливостей клінічного перебігу коронавірусної хвороби 2019 було і залишається одним із провідних наукових інтересів вчених в усьому світі. Так, згідно накопиченим даним численних досліджень відомо, що спектр клінічних проявів інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, може варіюватися від безсимптомного перебігу до небезпечних для життя ускладнень COVID-19 та смерті (Majumder and Minko (2021); Safiabadi, Tali SH., et al., 2021). Фактори ризику розвитку тяжкого COVID-19 у дорослих можуть залежати від демографічних особливостей, таких як старший вік, чоловіча стать та етнічна приналежність, та наявності основних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (Ejaz, H., et al., 2020; Zhang, JJ., et al., 2023). Всебічне розуміння клінічних особливостей коронавірусної хвороби 2019 та факторів ризику тяжкого

перебігу даного захворювання буде вкрай важливим для запобігання інфікуванню, прогресуванню та несприятливим наслідкам у інфікованих пацієнтів.

Накопичені літературні дані свідчать про те, що вакцинація та попереднє інфікування призводять до утворення гуморальної та клітинної імунної відповіді. Не вакциновані особи з попередньою інфекцією можуть мати такий самий рівень захисту, як і повністю вакциновані особи без попереднього захворювання (Tartof, SY., et al., 2023). Проте із появою нових штамів вірусу SARS-CoV-2 все частіше повідомляється про повторне інфікування після перенесеного COVID-19 або проривну інфекцію у повністю вакцинованих пацієнтів (Проривна інфекція (англ. - breakthrough infection) – це інфекція, спричинена вірусом, бактерією або іншим мікроорганізмом, що виникла після вакцинації від цієї конкретної інфекції). Повідомлялося також про смертельні випадки, пов'язані з COVID-19, у повністю вакцинованих осіб. (Vitale, J., et al., 2021; Matuchansky, 2022).

Все вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 у пацієнтів після первинного зараження у порівнянні із вакцинованими пацієнтами.

Мета дослідження: виявити закономірності перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів в залежності від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання; виявити та оцінити ризики летальності у даних груп пацієнтів; оцінити вплив проведеної вакцинації дорослого населення на ступінь тяжкості COVID-19 шляхом вивчення особливостей перебігу цього захворювання у вакцинованих пацієнтів.

Методи дослідження: з метою реалізації поставленої мети дослідження було проведено ретроспективний аналіз даних історій хвороб пацієнтів: аналіз об'єктивних даних, результатів загальноклінічних методів дослідження (показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми), спеціальних методів дослідження (аналіз змивів із носоглотки методом ПЛР для виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2, експрес-тест на якісне визначення антигену вірусу), інструментальних методів дослідження (КТ ОГП, рентгенографія ОГП); виконана статистична обробка отриманих матеріалів досліджень.

Об'єкти дослідження: госпіталізовані не вакциновані пацієнти із COVID-19, які мали в анамнезі підтверджене інфікування, госпіталізовані пацієнти із вперше виявленим COVID-19, які отримали повний чи частковий курс вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2.

Опис досліджуваної популяції:

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 підтверджені через електронну систему охорони здоров'я eHealth. Слід зазначити, що госпіталізовані вакциновані пацієнти хворіли на коронавірусну хворобу 2019 вперше (не зафіксовано попереднього лабораторно підтвердженого випадку захворювання).

Критерії включення:

- чоловіки та жінки;
- вік від 18 років;
- лабораторно підтверджений діагноз коронавірусної хвороби 2019;
- підтверджений вакцинальний статус та історія попереднього COVID-19 на підставі даних електронної системи охорони здоров'я eHealth.

Критерії виключення:

- вік до 18 років;
- не підтверджений або виключений діагноз коронавірусної хвороби 2019;
- вакциновані пацієнти, які вже перенесли COVID-19;
- не вакциновані пацієнти, які мали анамнезі більше одного випадку

інфікування вірусом SARS-CoV-2.

Результати дослідження:

1. Вивчені клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби 2019 серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які захворіли вперше, та госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів, які перенесли раніше лабораторно підтверджений COVID-19.
2. Проведено аналіз супутньої патології, як можливого предиктора тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019, у пацієнтів різних вікових груп в залежності від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання на COVID-19.
3. Виявлено та оцінено 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.
4. Проаналізовано вплив особливостей проведеної вакцинації, а саме типу отриманих вакцин та пройденого курсу щеплення (повний, частковий), на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які захворіли вперше.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні в місті Києві на великому клінічному матеріалі (220 госпіталізованих пацієнтів) в умовах епідемії коронавірусної хвороби 2019 було проведено вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу COVID-19 у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів із підтвердженим повторним інфікуванням SARS-CoV-2, а також у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, що захворіли вперше; було визначено предиктори тяжкого перебігу захворювання та ризики летальності в обох групах дослідження; було проаналізовано вплив особливостей проведеної вакцинації, а саме типу отриманих вакцин та пройденого курсу щеплення, на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019; було оцінено тривалість імунного захисту (в місяцях) від моменту отримання останньої дози щеплення або первинного COVID-19 до моменту зараження вірусом SARS-CoV-2.

Практичне значення отриманих результатів

Досліджено клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів в залежності від вакцинального статусу та історії попереднього захворювання. Виявлено, що вакциновані пацієнти, які раніше не мали ознак COVID-19, можуть хворіти даною інфекцією, проте ризики летальності у них менші, ніж у не вакцинованих пацієнтів, що захворіли повторно.

Визначено основні фактори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 і смерті серед госпіталізованих пацієнтів.

В ході роботи також виявлено, що імунний захист після перенесеної коронавірусної хвороби 2019 у не вакцинованих пацієнтів є нетривалим і ризик повторного інфікування збільшується з часом. Тому має бути рекомендовано незалежно від отриманих раніше щеплень або історій попереднього зараження вірусом SARS-CoV-2 вживати запобіжних заходів для запобігання зараженню - первинного або повторного.

Отримані результати дозволять покращити стратегії вакцинації населення від вірусу SARS-CoV-2.

Результати дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб медичних університетів, а також в практиці охорони здоров'я.

Ключові слова: *вакцинація, гіпертонічна хвороба, дихальна недостатність, діагностика, інактивовані вакцини, ІХС, клінічний перебіг, коронавірусна хвороба 2019, летальність, лімфопенія, мРНК-вакцини, пневмонія, С-реактивний білок, цукровий діабет 2 тип, SARS-CoV-2.*

SUMMARY

Riaba O.V. Peculiarities of COVID-19 in patients after a previous illness and in vaccinated patients. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

A dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Healthcare» under specialty 222 «Medicine» – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Background

Coronavirus disease 2019 is an acute respiratory illness caused by the highly contagious coronavirus SARS-CoV-2. In December 2019, an outbreak of this respiratory disease was first detected in the market in the Chinese city of Wuhan and has since spread rapidly to more than 150 countries (Umakanthan, S., et al., 2020).

The 2019 coronavirus pandemic, which was officially declared by the WHO in 2020, has resulted in high morbidity and mortality worldwide. As of February 16, 2025, the total number of cases worldwide is 777,504,802, with more than seven million people having died: the exact figure is 7,089,979 (WHO COVID-19 dashboard).

Studying the peculiarities of the clinical course of the coronavirus disease in 2019 has been and remains one of the leading scientific interests of scientists around the world. Thus, according to the accumulated data from numerous studies, it is known that the spectrum of clinical manifestations of infection caused by the SARS-CoV-2 virus can range from asymptomatic to life-threatening complications of COVID-19 and death (Majumder and Minko (2021); Safiabadi, Tali SH., et al., 2021). Risk factors for severe COVID-19 in adults may depend on demographic characteristics, such as older age, male gender, and ethnicity, and the presence of underlying medical conditions, such as cardiovascular disease, hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Ejaz, H., et al., 2020; Zhang, J.J., et al., 2023). A comprehensive understanding of the clinical features of coronavirus disease 2019 and the risk factors for severe disease will be essential to prevent infection, progression, and adverse outcomes in infected patients.

The accumulated literature suggests that vaccination and prior infection lead to humoral and cellular immune responses. Unvaccinated individuals with prior infection

may have the same level of protection as fully vaccinated individuals without prior disease (Tartof, SY., et al., 2023). However, with the emergence of new strains of SARS-CoV-2 virus, reinfection after COVID-19 or breakthrough infection in fully vaccinated patients is increasingly reported (A breakthrough infection is an infection caused by a virus, bacterium or other microorganism that occurs after vaccination against that particular infection). COVID-19-related deaths have also been reported in fully vaccinated individuals (Vitale, J., et al., 2021; Matuchansky, 2022).

All of the above dictates the need for a deep and comprehensive study of the features of the course of coronavirus disease 2019 in patients after primary infection compared to vaccinated patients.

The aim: to identify patterns of coronavirus disease 2019 in hospitalized patients depending on vaccination status and history of previous illness; to identify and assess the risks of mortality in these groups of patients; to assess the impact of vaccination of the adult population on the severity of COVID-19 by studying the characteristics of the disease in vaccinated patients.

Methods: In order to achieve the study aim, a retrospective analysis of patient records was conducted: analysis of objective data, results of general clinical research methods (complete blood count, biochemical blood count, coagulogram), special research methods (analysis of nasopharyngeal swabs by PCR to detect SARS-CoV-2 virus RNA, rapid test for qualitative determination of virus antigen), instrumental research methods (CT scan of the lower respiratory tract, radiography of the lower respiratory tract); statistical processing of the research materials was performed.

Study objects: hospitalized unvaccinated patients with COVID-19 who had a history of confirmed infection, hospitalized patients with newly diagnosed COVID-19 who received a full or partial course of vaccination against the SARS-CoV-2 virus.

Description of the study population:

We retrospectively analyzed 220 case histories of patients with coronavirus disease 2019 who were hospitalized in the Infectious Diseases Department and Intensive Care Unit for Infectious Diseases of Kyiv City Clinical Hospital No. 9 from

December 2021 to January 2023. All patients were hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by PCR or a rapid qualitative viral antigen test.

Patients were divided into two groups: vaccinated patients who had no previous signs of COVID-19 (group I) and unvaccinated patients who had previously had COVID-19 confirmed by laboratory (group II). The vaccination status and previous medical history were confirmed through the eHealth electronic healthcare system. It should be noted that the hospitalized vaccinated patients had coronavirus disease 2019 for the first time (no previous laboratory-confirmed case of the disease was recorded).

Inclusion criteria:

- men and women;
- age 18 years and older;
- laboratory-confirmed diagnosis of coronavirus disease 2019;
- confirmed vaccination status and history of previous COVID-19 based on eHealth data.

Exclusion criteria:

- age under 18 years;
- unconfirmed or excluded diagnosis of coronavirus disease 2019;
- vaccinated patients who have already had COVID-19;
- unvaccinated patients with a history of more than one case of SARS-CoV-2 virus infection.

Results of the study:

1. Clinical and laboratory features of the course of coronavirus disease 2019 among hospitalized vaccinated patients who fell ill for the first time and hospitalized unvaccinated patients who had previously laboratory-confirmed COVID-19 were studied.
2. The analysis of comorbidities as a possible predictor of severe coronavirus disease 2019 in patients of different age groups, depending on the vaccination status and history of previous COVID-19 disease was identifies.
3. The risks of mortality in hospitalized vaccinated patients who had not previously had COVID-19 and in hospitalized patients after a previous illness who had not

previously been vaccinated, depending on gender and age, were identified and assessed.

4. The influence of the features of the vaccination, namely the type of vaccines received and the course of vaccination (full, partial), on the severity of coronavirus disease 2019 in hospitalized vaccinated patients who fell ill for the first time was analyzed.

The scientific novelty of the obtained results

For the first time in Ukraine, in Kyiv, a large clinical sample (220 hospitalized patients) was used to study the clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in hospitalized unvaccinated patients with confirmed re-infection with SARS-CoV-2, as well as in hospitalized vaccinated patients who fell ill for the first time during the 2019 coronavirus epidemic; predictors of severe disease and mortality risks in both study groups were identified; the impact of vaccination features, namely the type of vaccine received and the vaccination course completed, on the severity of the 2019 coronavirus disease was analyzed; the duration of immune protection (in months) from the last dose of vaccination or primary COVID-19 to the time of infection with SARS-CoV-2 virus was estimated.

The practical significance of the results obtained

Clinical and laboratory features of the course of coronavirus disease 2019 in hospitalized patients depending on vaccination status and history of previous illness were investigated. It was found that vaccinated patients who had no previous signs of COVID-19 may have this infection, but their mortality risks are lower than in unvaccinated patients who have fallen ill again.

The main factors of severe coronavirus disease in 2019 and death among hospitalized patients were identified.

The study also found that immune protection after coronavirus disease 2019 in unvaccinated patients is short-lived and the risk of reinfection increases over time. Therefore, it should be recommended that, regardless of previous vaccinations or histories of previous SARS-CoV-2 infection, precautions be taken to prevent infection - primary or re-infection.

The results obtained will improve strategies for vaccinating the population against the SARS-CoV-2 virus.

The results of the study can be used in the educational process at the departments of infectious diseases of medical universities, as well as in health care practice.

Key words: *clinical course, coronary artery disease, coronavirus disease 2019, C-reactive protein, diagnosis, hypertension, inactivated vaccines, lymphopenia, mortality, mRNA vaccines, pneumonia, respiratory failure, SARS-CoV-2, type 2 diabetes mellitus, vaccination.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ряба О., Голубовська О., & ЧалийК. (2024). ОЦІНКА РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОСТІ ВІД ЗАХВОРЮВАННЯ НА COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬО ПЕРЕНЕСЕНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ. Журнал «Медична наука України» (НМУ), 20(3), 53-63. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2024.07>.
2. Ряба О., & Голубовська О. (2025). Аналіз супутньої патології у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-2019. Журнал «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція», 60(1), 7-13. <https://doi.org/10.30978/TB2025-1-7>.
3. Riaba, O., & Golubovska, O. (2025). Clinical and laboratory features of COVID-19 in the vaccinated patients and the patients after previous illness. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 152(1), 38-46. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.38-46](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.38-46).
4. Ряба, О. В., & Анастасій, І. А. (2025). ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ОТРИМАНОЇ ВАКЦИНИ ТА КУРСУ ЩЕПЛЕНЬ. Інфекційні хвороби, 119(1), 27–31. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2025.1.15152>.

Апробація результатів дослідження:

1. Голубовська О.А., Ряба О.В. Тези «Поточні дані щодо вакцинації від COVID-19 в Україні та світі». Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» - 16-17 травня 2024 р., м. Чернівці.
2. Ряба О.В. Доповідь на тему «Аналіз особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів» в рамках науково-практичної конференції «Стан після COVID-19: сучасний погляд на проблему» - 21 лютого 2025 р., м. Київ.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
1.1. Теорії походження, шляхи передачі, методи діагностики та лікування коронавірусної хвороби 2019	23
1.2. Вакцинація, як засіб попередження тяжкого перебігу та летальних випадків COVID-19	28
1.3. Тривалість імунного захисту та особливості перебігу коронавірусної хвороби 2019 у вакцинованих пацієнтів та у пацієнтів, що хворіють повторно	32
1.4. Супутня патологія та прогностичні фактори тяжкого перебігу COVID-19.....	36
1.5. Огляд діючих національних нормативних документів та міжнародних рекомендацій щодо підходів до вакцинації від COVID-19.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ПАЦІЄНТІВ	48
2.1. Матеріали та методи дослідження.....	48
2.2. Загальна характеристика груп пацієнтів.....	50
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ 2019 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ ВПЕРШЕ, ТА У НЕ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПОПЕРЕДНЬО ПЕРЕНЕСЕНИМ COVID-19 В АНАМНЕЗІ	58
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ВПЛИВУ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ 2019 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ОБОХ ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ	67
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВПЛИВУ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРОВЕДЕНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ, А САМЕ ТИПУ ОТРИМАНИХ ВАКЦИН ТА ПРОЙДЕНОГО КУРСУ ЩЕПЛЕННЯ, НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ 2019 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЗАХВОРІЛИ ВПЕРШЕ	74

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОСТІ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ 2019 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСУ ТА ІСТОРІЇ ПОПЕРЕДНЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ	82
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	96
ВИСНОВКИ.....	100
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	103
ДОДАТОК 1	122

Перелік умовних позначень

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДІ – довірчий інтервал

ЗАК – загальний аналіз крові

ІХС – ішемічна хвороба серця

КТ – комп'ютерна томографія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РНК – рибонуклеїнова кислота

СРБ – С-реактивний білок

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

ВСТУП

Актуальність теми. Епідемія коронавірусної хвороби 2019 розпочалася в китайському місті Ухань наприкінці грудня 2019 року і з того часу швидко поширилася спочатку на найближчі країни, такі, як Таїланд, Японію, Південну Корею, Сінгапур та Іран. Потім відбулось широке поширення вірусу по всьому світу [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 року визнала, що спалах коронавірусної хвороби 2019 став пандемією [3].

В Україні коронавірусну інфекцію COVID-19 (пневмонію нового типу) вперше було діагностовано 3 березня 2020 року в Чернівцях. 13 березня був зафіксований перший летальний випадок внаслідок цього вірусного захворювання. Станом на 13 квітня 2024 в Україні налічувалося 5557995 захворілих, з них померлих — 112418 [4].

Після трьох років виснажливої боротьби 4 травня 2023 року Всесвітня організація охорони здоров'я нарешті оголосила, що COVID-19 більше не є «глобальною надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я», підкресливши при цьому, що він залишається глобальною загрозою для здоров'я [5].

Згідно з даними Інформаційної панелі ВООЗ щодо коронавірусної хвороби 2019, в якій зібрано ключові статистичні дані з початку пандемії, станом на 16 лютого 2025 року загальна кількість випадків захворювання у світі наразі становить 777 504 802, при цьому більше семи мільйонів людей померли: точна цифра наразі становить 7 089 979 [6].

За офіційною статистикою ВООЗ у світі було введено понад 13,64 більйона доз вакцини, із яких 67% - вакциновані повною первинною серією вакцини проти COVID-19, а 32% - вакциновані принаймні однією бустерною дозою вакцини проти COVID-19 [6].

Вакцинація від коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні почалася 24 лютого 2021 року.

Від початку вакцинації в Україні використовувались такі вакцини проти COVID-19:

- Johnson&Johnson;
- Moderna;
- Pfizer/BioNTech;
- Sinovac;
- Oxford/AstraZeneca.

Поточна статистика по вакцинації станом на 18 липня 2024 року в Україні наступна:

- кількість вакцинованих – 15729617 – 38,24% населення;
- повністю вакциновано – 15201112 – 36,96% населення;
- бустерна доза – 724557 – 1,76% населення;
- додаткова доза – 28024 – 0,07% населення [7].

Наявність вакцинованих пацієнтів серед хворих із коронавірусною хворобою 2019, повторні випадки зараження цією інфекцією у перехворілих осіб, летальні випадки серед повністю вакцинованих госпіталізованих пацієнтів диктують необхідність глибокого та всебічного вивчення особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 у пацієнтів після первинного зараження у порівнянні із пацієнтами, які були вакциновані.

Мета та завдання дослідження. Виявити закономірності перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів в залежності від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання; виявити та оцінити ризики летальності у даних груп пацієнтів; оцінити вплив проведеної вакцинації дорослого населення на ступінь тяжкості COVID-19 шляхом вивчення особливостей перебігу цього захворювання у вакцинованих пацієнтів.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити особливості клініко-лабораторного перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів, які мали в анамнезі підтверджене інфікування вірусом SARS-CoV-2.

2. Дослідити особливості клініко-лабораторного перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли.

3. Провести оцінку факторів тяжкого перебігу захворювання і смерті серед госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 в залежності від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання.

4. Оцінити ризики летальності від COVID-19 серед вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які раніше не хворіли, у порівнянні із госпіталізованими не вакцинованими пацієнтами, які мали в анамнезі випадок коронавірусної хвороби 2019.

Методи дослідження. Ретроспективний аналіз даних архівних матеріалів (історій хвороби госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019) та даних електронної системи охорони здоров'я eHealth (вакцинальний статус, історія попереднього захворювання на COVID-19); статистична обробка опрацьованих матеріалів.

Об'єкти дослідження: госпіталізовані не вакциновані пацієнти із COVID-19, які мали в анамнезі підтверджене інфікування; госпіталізовані пацієнти із вперше виявленим COVID-19, які отримали повний чи частковий курс вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2.

Предмет дослідження: дані електронної системи охорони здоров'я eHealth (вакцинальний статус, історія попереднього захворювання на коронавірусну хворобу 2019), результати загальноклінічних методів дослідження (показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми), спеціальних методів дослідження (аналіз змивів із носоглотки методом ПЛР для виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2, експрес-тест на якісне визначення антигену вірусу SARS-CoV-2), інструментальних методів дослідження (КТ ОГП, рентгенографія ОГП).

Результати дослідження:

1. В усіх госпіталізованих пацієнтів, які були включені в дослідження, та мали тяжкий і критичний перебіг коронавірусної хвороби 2019, було діагностовано пневмонію та дихальну недостатність ($p=0,018$ та $p=0,0001$

для групи вакцинованих пацієнтів, які раніше не мали ознак інфікування вірусом SARS-CoV-2; $p=0,0001$ для групи не вакцинованих пацієнтів із повторним випадком COVID-19).

2. Встановлено, що виражена абсолютна лімфопенія та підвищення рівня С-реактивного білку асоціювались із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 ($p=0,0001$) у госпіталізованих пацієнтів незалежно від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання.
3. Наявність супутніх хронічних серцево-судинних захворювань таких, як гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця, статистично значимо підвищує ймовірність тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 ($p=0,001$ та $p=0,0001$ відповідно).
4. Ризик летальних випадків виявляється більшим у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів вікової підгрупи ≥ 70 років, що мали в анамнезі перенесену коронавірусну хворобу 2019 ($p=0,011$). Крім того, у пацієнтів з попередньо перенесеним COVID-19 жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років ризик летальності був більший, ніж у вакцинованих пацієнтів жіночої статі ($p=0,027$).
5. Серед 129 вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019, більшість мала середньо тяжкий перебіг захворювання ($n=101$ (78,3%), $p=0,0001$).
6. В структурі всіх вакцинованих госпіталізованих пацієнтів незалежно від тяжкості перебігу COVID-19 суттєво переважала група тих, що отримали щеплення інактивованою вакциною CoronaVac (82 із 129 пацієнтів (64%), $p=0,0004$). Пацієнти, які були щеплені мРНК-вакциною (Pfizer або Moderna) склали 47 осіб (36%) в групі вакцинованих.
7. Лише отриманий повний курс щеплень попереджав тяжкий перебіг коронавірусної хвороби 2019 у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які захворіли вперше, ($p=0,001$). Тоді як пацієнти, що отримали

частковий курс вакцинації, мали однакову ймовірність середнього та тяжкого перебігу захворювання ($p=0,234$).

8. Тривалість імунного захисту у не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу 2019 раніше, вища, ніж у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які хворіють вперше.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні в місті Києві на великому клінічному матеріалі (220 госпіталізованих пацієнтів) в умовах епідемії коронавірусної хвороби 2019 було проведено вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу COVID-19 у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів із підтвердженим повторним інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, а також у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, що захворіли вперше; було визначено предиктори тяжкого перебігу захворювання та ризику летальності в обох групах дослідження; було проаналізовано вплив особливостей проведеної вакцинації, а саме типу отриманих вакцин та пройденого курсу щеплення, на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019; було оцінено тривалість імунного захисту (в місяцях) від моменту отримання останньої дози щеплення або первинного COVID-19 до моменту зараження вірусом SARS-CoV-2.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем був проведений аналіз накопичених літературних даних з обраної проблематики та обґрунтування актуальності вибраної теми дослідження; проведено опрацювання та ретроспективний аналіз архівних матеріалів історій хвороб госпіталізованих пацієнтів (аналіз об'єктивних даних, результатів загальноклінічних методів дослідження (показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми), спеціальних методів дослідження (аналіз змивів із носоглотки методом ПЛР для виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2, експрес-тест на якісне визначення антигену вірусу SARS-CoV-2), інструментальних методів дослідження (КТ ОГП, рентгенографія ОГП)); проведена статистична обробка отриманих матеріалів досліджень; написані всі розділи дисертації; оформлений аналіз та узагальнення результатів і висновки.

Апробація результатів дослідження. Матеріали та результати даного дисертаційного дослідження були викладені на Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (16-17 травня 2024 р., м. Чернівці); представлені в рамках науково-практичної конференції «Стан після COVID-19: сучасний погляд на проблему» (21 лютого 2025 р., м. Київ). За темою дисертації опубліковано 4 статті.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, розділу огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження і загальної характеристики груп пацієнтів, 4 розділів власних досліджень особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 у пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання та у вакцинованих пацієнтів, розділу аналізу та узагальнення результатів дисертаційного дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел та одного додатку. Дисертація викладена на 123 друкованого тексту, містить 28 таблиць та 14 рисунків. Список використаних літературних джерел складається із 107 найменувань, з яких 96 є англомовними.

Зв'язок роботи із НДР кафедри. Дана дисертаційна робота є частиною НДР кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця «Сучасні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дорослих в залежності від вакцинального статусу та застосування противірусної терапії» (№ держреєстрації 0124U001420, термін виконання – 2023-2025 роки).

Практичне значення отриманих результатів. Досліджено клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів в залежності від вакцинального статусу та історії попереднього захворювання. Виявлено, що вакциновані пацієнти, які раніше не мали ознак COVID-19, можуть хворіти даною інфекцією, проте ризики летальності у них менші, ніж у не вакцинованих пацієнтів, що захворіли повторно.

Визначено основні фактори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 і смерті серед госпіталізованих пацієнтів.

В ході роботи також виявлено, що імунний захист після перенесеної коронавірусної хвороби 2019 у не вакцинованих пацієнтів є нетривалим і ризик

повторного інфікування збільшується з часом. Тому має бути рекомендовано незалежно від отриманих раніше щеплень або історій попереднього зараження вірусом SARS-CoV-2 вживати запобіжних заходів для запобігання зараженню - первинного або повторного.

Отримані результати дозволять покращити стратегії вакцинації населення від вірусу SARS-CoV-2.

Результати дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб медичних університетів, а також в практиці охорони здоров'я.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Теорії походження, шляхи передачі, методи діагностики та лікування коронавірусної хвороби 2019

Коронавіруси (CoV) - це велика група вірусів, що інфікують багато різних тварин і можуть викликати респіраторні інфекції від легкого до важкого ступеня у людей. У 2002 та 2012 роках, відповідно, два високопатогенні коронавіруси зоонозного походження - коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) та коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) - з'явилися у людей і спричинили смертельні респіраторні захворювання, зробивши коронавіруси новою проблемою громадського здоров'я у XXI столітті [8].

Наприкінці грудня 2019 року було виявлено кілька пацієнтів з вірусною пневмонією, епідеміологічно пов'язаних з ринком морепродуктів Хуанань в Ухані, провінція Хубей, у Китаї. Новий CoV (2019-nCoV) був ізолюваний від одного пацієнта і згодом підтверджений ще у 16 осіб. Згодом 2019-nCoV був швидко передбачений як ймовірний збудник вірусної пневмонії. Спалах захворювання швидко досяг епідемічного піку в лютому 2020 року, коли загальна кількість хворих в Китаї продовжувала різко зростати в середньому на понад 3000 нових підтверджених випадків на день [1, 9-11]. Незважаючи на безпрецедентно суворі заходи у сфері охорони здоров'я, що були запроваджені в Китаї для боротьби з поширенням інфекції, станом на 1 липня 2020 року вірус поширився на понад 200 країн, що призвело до більш ніж 10 мільйонів виявлених випадків, з яких 508 000 були летальними [12].

30 січня 2020 року ВООЗ оголосила новий спалах коронавірусу надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що має міжнародне значення [2]. 11 лютого 2020 року Міжнародний комітет з таксономії вірусів назвав новий коронавірус «SARS-CoV-2», а ВООЗ назвала хворобу «COVID-19» [13]. В березні 2020 року офіційно було визнано, що спалах коронавірусної хвороби 2019 став пандемією [3].

Більшість досліджень вказують на те, що SARS-CoV-2 є природним вірусом, який, ймовірно, походить від тварин, але досі немає чіткого висновку про те, коли і де вірус вперше потрапив до людини. Оскільки деякі з перших зареєстрованих випадків у місті Ухань не мали епідеміологічного зв'язку з ринком морепродуктів, було висловлено припущення, що ринок може не бути первинним джерелом інфікування людей вірусом SARS-CoV-2 [14]. У доповіді Спеціального підкомітету з коронавірусної пандемії Конгресу США від 2 грудня 2024 року йдеться про те, що коронавірус SARS-CoV-2 має лабораторне походження та поширився внаслідок витоку з лабораторії в місті Ухань [15].

Як новий бетакоронавірус, SARS-CoV-2 має 79% ідентичності геномної послідовності з вірусом SARS-CoV і 50% з вірусом MERS-CoV [16]. Геном вірусу містить одноланцюгову позитивно спрямовану РНК, інкапсульовану в мембранну оболонку з середнім діаметром 75-150 нм. Оболонка вкрита глікопротеїновими шипами, які надають коронавірусу схожості з короною (corona - латинський термін, що означає «корона» або «гірлянда»). Геном SARS-CoV-2 має довжину близько 30 тис. нуклеотидів, у ньому кодуються чотири основні структурні білки, а саме: поверхневий глікопротеїн шип (S), мембранний білок (M), оболонковий білок (E) та нуклеокапсидний білок (N) [17].

Реплікація SARS-CoV-2, як і будь-якого іншого вірусу, потребує клітини-хазяїна і зазвичай включає етапи прикріплення, проникнення, видалення оболонки, реплікації, збірки та вивільнення. Шиповий глікопротеїн на поверхні цього коронавірусу зв'язується з білком-рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2), розташованим на плазматичній мембрані клітини-хазяїна, і полегшує інвазію в клітину-хазяїна [17].

Передача коронавірусної хвороби 2019 від людини до людини відбувається такими поширеними шляхами, як повітряно-крапельний та контактний-побутовий, через аерозолі та під час виконання медичних процедур. Кашель, чхання, вдихання крапель, контакт зі слизовими оболонками рота, носа та очей є найпоширенішими шляхами зараження. Повітряно-крапельний шлях передачі реалізується через переважно великодисперсні (>5мкм) виділення з дихальних

шляхів, як правило, в межах 1-2 метрів від людини джерела. Виділення вірусу відбувається з дихальних шляхів, слини, фекалій та сечі, що також призводить до інших джерел поширення вірусу. Встановлено, що більші концентрації вірусу у підтверджених випадках виділяються з дихальних шляхів на ранніх стадіях захворювання, а з перебігом хвороби концентрація вірусу різко знижується [1, 18-20].

Спектр клінічних проявів інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, може варіюватися від безсимптомної інфекції та легкого перебігу до небезпечних для життя ускладнень коронавірусної хвороби 2019 з розвитком прогресуючої дихальної недостатності та сепсису. Ознаки та симптоми захворювання можуть відрізнятися у різних пацієнтів залежно від статі, віку, наявності супутніх захворювань і дози збудника, що потрапила в організм. Різні варіанти вірусу обумовлюють різну картину хвороби [20-22].

У клінічному перебігу коронавірусної хвороби 2019 виділяють наступні фази: інкубаційний період, симптоматичний період та період реконвалесценції. Інкубаційний період становить 2-14 днів (в середньому близько 5 днів), тяжка форма захворювання зазвичай розвивається через 8 днів після появи симптомів, а критичний стан і смерть настають на 16 день. У більшості випадків захворювання починається загально-інтоксикаційними та респіраторними проявами: гарячкою, кашлем, міалгією, головним болем. У деяких пацієнтів можуть спостерігатись розлади запаху або смаку, але ці ознаки не можна вважати патогномонічними симптомами COVID-19. На початку хвороби також можуть виникати симптоми з боку інших органів та систем: діарея, нудота/блювання, біль в животі. На першому тижні хвороби може розвинути пнеумонія, яка обумовлена безпосередньою цитопатичною дією вірусу на альвеолоцити, та у випадку тяжкого перебігу захворювання супроводжується явищами дихальної недостатності. Загалом, хоча деякі ознаки або симптоми можуть бути характерні лише для COVID-19, жоден з них не є специфічним, і для підтвердження діагнозу необхідне лабораторне тестування [1,9, 17, 20-29].

Рання діагностика має вирішальне значення для контролю над поширенням коронавірусної хвороби 2019, а також для своєчасного призначення медикаментозного лікування та попередження ускладнень. Золотим стандартом специфічної діагностики COVID-19 є молекулярне виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яке зараз широко доступне. Також можуть бути проведені імунодіагностичні методи для виявлення вірусних антигенів та серологія для розпізнавання імунної відповіді на вірус [20].

Лабораторні дані, які найбільше відповідають COVID-19, - це лімфоцитопенія, зростання кількості нейтрофілів, тромбоцитопенія, підвищена швидкість осідання еритроцитів та підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ). Лімфоцитопенія зумовлена некрозом або апоптозом лімфоцитів. Тяжкість лімфоцитопенії відображає ступінь тяжкості COVID-19. При прогресуванні захворювання знижується кількість абсолютних лімфоцитів та одночасно підвищується рівень СРБ, що потребує ретельного моніторингу, оскільки може бути несприятливою прогностичною ознакою. Прокальцитонін зазвичай може бути підвищеним у зв'язку з бактеріальною ко-інфекцією [1, 9, 20, 21, 30, 31].

У пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 може спостерігатись високий рівень цитокінів та хемокінів у крові, таких як інтерлейкін ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-10, гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, фактор некрозу пухлин альфа [32, 33].

Слід також звертати увагу на зміни параметрів гемостазу у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019, до яких входять підвищення рівнів D-димеру, фібриногену, протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastиного часу (АЧТЧ), зниження кількості тромбоцитів [34].

Моніторинг та оцінка біохімічних показників у пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 має ключове значення для прогнозування тяжкого перебігу захворювання. До таких тестів зокрема належать: визначення активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), рівнів сечовини, креатиніну, загального білірубину, СРБ [20].

До основних методів візуалізації патологічних процесів у легенях у пацієнтів із COVID-19 належить комп'ютерна томографія (КТ) та рентгенографія органів грудної клітки. Класична КТ та рентгенографічна картина при даній інфекції може включати в себе чисельні ущільнення за типом «матового скла», зливні інфільтративні тіні, консолідацію легеневої тканини. У більшості випадків картина має двосторонній полісегментарний характер [20, 35, 36].

Основними принципами ведення пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 є рання діагностика, негайна ізоляція пацієнта та створення захисних умов для запобігання інфекції. Спостереження є основою для тих, у кого хвороба протікає в легкій формі. Пацієнти з середньо тяжким перебігом хвороби, хронічними захворюваннями, ослабленим імунітетом та вагітні жінки потребують госпіталізації. Типове лікування COVID-19 включає специфічну противірусну терапію, імуномодуючу терапію, загальну підтримуючу терапію, респіраторну підтримку, а також нутритивну підтримку [1, 17].

В Україні затверджено 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), в якому викладені основні особливості амбулаторного та стаціонарного лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 відповідно до ступеню тяжкості перебігу захворювання із застосуванням симптоматичної терапії, системних кортикостероїдів, противірусної та імуномодуючої терапії згідно показань. Так, для пацієнтів із середнім ступенем тяжкості COVID-19, які не потребують стаціонарного лікування, може бути рекомендоване симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при гарячці та болю. Для тих пацієнтів, хто потребує госпіталізації, в лікуванні має бути розглянуто призначення низькомолекулярних гепаринів, якщо це не протипоказано. Для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії, лікар може призначити противірусний препарат ремдесивір. Його найкраще призначати

у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань. Всі пацієнти із тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019 потребують оптимальної підтримуючої терапії в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії) із кисневою підтримкою. Також можуть застосовуватись системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно, ремдесивір, 10% імуноглобулін людини нормальний, тофацитиніб, тоцилізумаб. Показання до призначення тоцилізумабу наступні: інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. За умови приєднання бактеріальної флори пацієнтам у стаціонарі рекомендовано застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до даних локальної чутливості мікроорганізмів у закладі охорони здоров'я [37].

1.2. Вакцинація, як засіб попередження тяжкого перебігу та летальних випадків COVID-19

Світова наукова спільнота з початку пандемії коронавірусної хвороби 2019 почала шукати різні шляхи попередження даної інфекції, зниження кількості пацієнтів, що мають тяжкий та критичний перебіг захворювання, та запобігання летальних випадків. Наразі вакцинація є ефективним методом у попередженні госпіталізацій та смертності від COVID-19. Масштаб і швидкість зусиль з розробки вакцин були винятковими, і вакцини з високим рівнем захисту були поширені по всьому світу. Перша вакцина проти коронавірусної хвороби 2019 була введена 8 грудня 2020 року. За рік після того 55% населення світу отримали принаймні одну дозу вакцини проти COVID-19, 45% - дві дози, а 4% - бустерну дозу [38]. На даний момент ряд рекомбінантних ад'ювантних вакцин проти COVID-19 відповідають вимогам ВООЗ щодо екстреного використання [39].

Накопичені наукові дані показують, що навіть якщо після отримання щеплень відбувається інфікування вірусом SARS-CoV-2 (проривна інфекція), вакциновані пацієнти мають менший ризик розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 та смерті від неї [40-44].

Однак поява та глобальне поширення нових варіантів вірусу SARS-CoV-2 викликало широке занепокоєння громадськості щодо ефективності вакцин проти цих варіантів. Особливо це стосується варіантів, що викликають занепокоєння згідно класифікації ВООЗ. Варіанти COVID-19 можуть бути класифіковані як ті, що викликають занепокоєння, якщо вони демонструють одну або більше з наступних характеристик: збільшення передачі вірусу; збільшення вірулентності або зміни в клінічних проявах коронавірусної хвороби 2019; зниження ефективності існуючих діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів. Виділяють п'ять варіантів вірусу SARS-CoV-2, ідентифікованих як ті, що викликають занепокоєння: Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2) та Омикрон (B.1.1.529) [43].

Саме тому виникла потреба дослідити вплив та ефективність проведеної вакцинації на показники захворюваності, госпіталізації та летальних випадків від коронавірусної хвороби 2019 у щеплених пацієнтів для ефективного контролю за поширенням вірусу SARS-CoV-2, а особливо нових його варіантів.

Так, ефективність мРНК-вакцини BNT162b2 (Pfizer) була досліджена у багатонаціональному, плацебо-контрольованому, сліпому дослідженні серед 43 448 осіб віком від 16 років, яких було поділено на отримання двох доз вакцини з інтервалом у 21 день або плацебо. Було зафіксовано 8 випадків коронавірусної хвороби 2019 з початком захворювання щонайменше через 7 днів після другої дози серед учасників, які отримували BNT162b2, і 162 випадки серед тих, хто отримував плацебо. BNT162b2 показала свою ефективність у запобіганні COVID-19 на 95% [45].

У дослідженні британських вчених порівнювалась ефективність мРНК вакцина BNT162b2 або інактивованої ChAdOx1 nCoV-19 проти симптоматичного захворювання COVID-19, спричиненого Дельта-варіантом або Альфа-варіантом, з дизайном «тест-негативний випадок-контроль». Було виявлено, що ефективність після однієї дози вакцини (BNT162b2 або ChAdOx1 nCoV-19) була помітно нижчою серед осіб з Дельта-варіантом (30,7%; 95% довірчий інтервал [ДІ] від 25,2 до 35,7), ніж серед осіб з Альфа-варіантом (48,7%; 95% ДІ від 45,5 до 51,7);

результати були подібними для обох вакцин. Для вакцини BNT162b2 ефективність двох доз становила 93,7% (95% ДІ від 91,6 до 95,3) серед осіб з Альфа-варіантом і 88,0% (95% ДІ від 85,3 до 90,1) серед осіб з Дельта-варіантом. Для вакцини ChAdOx1 nCoV-19 ефективність двох доз становила 74,5% (95% ДІ, 68,4-79,4) серед осіб з Альфа-варіантом і 67,0% (95% ДІ, 61,3-71,8) серед осіб з Дельта-варіантом [42].

Ще одне дослідження, проведене в місті Онтаріо, Канада, було спрямоване на оцінку ефективності вакцин Pfizer-BioNTech та Moderna на загальний рівень захворюваності, госпіталізації та смертності від коронавірусної хвороби 2019. Результати показали, що щеплення вакцинами Pfizer-BioNTech та Moderna зменшило кількість госпіталізацій на 27,3% (95% ДІ: 22,3% - 32,4%) та 27,0% (95% ДІ: 21,9% - 32,6%), відповідно, протягом одного року. Найбільші переваги вакцинації спостерігалися у запобіганні смертності: зниження на 31,5% (95% ДІ: 22,5% - 39,7%) та 31,9% (95% ДІ: 22,0% - 41,4%) для вакцин Pfizer-BioNTech та Moderna, відповідно, порівняно з відсутністю вакцинації [46].

Згідно дослідження Thibault Fiolet et al. всі вакцини проти COVID-19 мали високу ефективність проти оригінального штаму вірусу та варіантів, що викликають занепокоєння. Інактивовані, векторні та мРНК-вакцини були ефективними у запобіганні симптоматичному перебігу коронавірусної хвороби 2019 та тяжких інфекцій, пов'язаним із Альфа-, Бета-, Гамма- або Дельта-варіантами. Повна імунізація мРНК-вакцинами ефективно запобігає інфікуванню оригінальному штаму вірусу SARS-CoV-2 та варіантів Альфа і Бета, але має знижену ефективність проти штаму Дельта. Зниження рівня захисту від інфекції спостерігалось через 6 місяців для мРНК-вакцин [47].

Ще одне дослідження ефективності мРНК-вакцини BNT162b2 (Pfizer) було проведене в Англії у 2022 році. Вчені мали на меті оцінити дані вакцини з урахуванням віку учасників, супутніх захворювань та з плином часу після отримання другої дози щеплення, а також дослідити зниження ефективності окремо для варіантів B.1.1.7 (Альфа) та B.1.617.2 (Дельта) вірусу SARS-CoV-2. Ефективність проти симптоматичного COVID-19 з Дельта-варіантом досягла піку

в перші тижні після отримання другої дози, а потім знизилася через 20 тижнів до 66,3% (95% ДІ, від 65,7 до 66,9). Зниження ефективності вакцини було більшим у осіб віком 65 років і старше, ніж у осіб віком від 40 до 64 років. Через 20 тижнів або більше після вакцинації ефективність вакцини знижувалася як щодо госпіталізації - до 91,7% (95% ДІ, 90,2-93,0), так і щодо смерті - до 91,9% (95% ДІ, 88,5-94,3), відповідно [41].

За даними дослідження, проведеного в Катарі з 23 березня по 7 вересня 2021 року, вакцина mRNA-1273 (Moderna) показала ефективність у запобіганні інфікуванню штамом Дельта через більше ніж 14 днів після першої або другої дози у 73,1%. Ефективність цієї вакцини у запобіганні тяжкого перебігу та смерті від штаму Дельта через більше ніж 14 днів після отримання другої дози становила 96,1%. Слід відмітити, що вакцина була ефективнішою для людей молодших за 50 років, та менш ефективною для людей віком старше 50 років [48].

Слід також звернути увагу на ряд досліджень ефективності інактивованої вакцини Coronavac/Sinovac, що містить у своєму складі неактивний, “вбитий” вірус, у запобіганні коронавірусної хвороби 2019.

За результатами проспективного когортного чилійського дослідження 2021 року, що включало 10 187 720 учасників, серед осіб, які отримали повну імунізацію Coronavac/Sinovac, скоригована ефективність вакцини становила 65,9% щодо профілактики інфікування вірусом SARS-CoV-2 та 87,5% щодо запобігання госпіталізації, 90,3% щодо запобігання госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та 86,3% щодо запобігання смерті, спричиненої коронавірусною хворобою 2019 [49].

Ще одне дослідження серед мешканців Китаю віком 18–59 років, яке відбулось в травні 2021 року під час спалаху захворюваності на штам Дельта, виявило, що дві дози інактивованої вакцини мали ефективність у 59% відсотків проти симптоматичного захворювання на COVID-19, 70,2% проти середньої форми тяжкості захворювання і 100% проти тяжких випадків [50].

Бразильське дослідження серед 43 800 людей у віці від 70, що проводилось із січня по квітень 2021 року, показало, що скоригована ефективність вакцини

Coronavac/Sinovac проти симптоматичної коронавірусної хвороби 2019, викликаної штамом Гамма, становила 24,7% (95% довірчий інтервал від 14,7% до 33,4%) через 0-13 днів і 46,8% (від 38,7% до 53,8%) через ≥ 14 днів після другої дози. Скоригована ефективність вакцини щодо випадків госпіталізації становила 55,5% (46,5% до 62,9%), а щодо смертей — 61,2% (48,9% до 70,5%) через ≥ 14 днів після другої дози. Ефективність вакцини через ≥ 14 днів після другої дози була найвищою для наймолодшої вікової групи (70-74 роки) - 59,0% (43,7% до 70,2%) щодо симптоматичних захворювань, 77,6% (62,5% до 86,7%) щодо госпіталізації та 83,9% (59,2% до 93,7%) щодо смертей - і знижувалася з віком [51].

Варто відмінити ще одне дослідження, що було проведене серед співробітників приватної медичної лабораторії в період із березня 2020 року по листопад 2021 року, та мало на меті оцінити особливості імунної відповіді у вакцинованих від коронавірусної хвороби 2019. Когорта осіб, які були обстежені на визначення антитіл, склала 756 людей, з яких було 603 (79,76%) вакцинованих учасників і 153 (20,24%) не вакцинованих осіб, які склали контрольну групу при визначенні наявності та напруженості імунітету. Отримані результати показали, що в усіх вакцинованих виробились захисні антитіла, незалежно від історії захворювання на COVID-19 до вакцинації. Ці антитіла утримувались принаймні протягом 4 місяців, демонструючи певні коливання їх кількості, залежно від виду отриманої вакцини. Найстабільніший рівень антитіл був у тих, хто отримав щеплення мРНК-вакциною Pfizer-BioNTech [52].

Наведені дані свідчать, що вакцинація проти вірусу SARS-CoV-2 є ефективним засіб попередження тяжкого перебігу та летальних випадків коронавірусної хвороби 2019, проте ефективність вакцин проти різних штамів вірусу може відрізнятись та зменшуватись із появою нових мутацій.

1.3. Тривалість імунного захисту та особливості перебігу коронавірусної хвороби 2019 у вакцинованих пацієнтів та у пацієнтів, що хворіють повторно

Попередньо перенесена коронавірусна хвороба 2019 та вакцинація від даної інфекції сприяють утворенню гуморальної та клітинної відповіді. Повністю вакциновані особи, які раніше не мали ознак інфікування COVID-19, а також не

вакциновані особи, що раніше перехворіли, можуть мати такий самий рівень захисних антитіл [53-55].

Проте із появою нових штамів вірусу SARS-CoV-2 все частіше повідомляється про повторне інфікування після перенесеного COVID-19 або проривну інфекцію у повністю вакцинованих пацієнтів (Проривна інфекція (англ. - breakthrough infection) – це інфекція, спричинена вірусом, бактерією або іншим мікроорганізмом, що виникла після вакцинації від цієї конкретної інфекції). Повідомлялося також про смертельні випадки, пов'язані з COVID-19, у повністю вакцинованих осіб [56, 57].

Так, оцінка виникнення проривної інфекції COVID-19 у вакцинованих осіб через ≥ 14 днів після другої дози вакцини та не вакцинованих осіб контрольної групи була проведена між 23 грудня 2020 року та 28 березня 2021 року в Катарі. Основними результатами був тяжкий перебіг захворювання, визначений як госпіталізація, потреба у ШВЛ або смерть. Повністю вакциновані особи, у яких розвинулася проривна інфекція, мали значно меншу ймовірність тяжкого перебігу захворювання або смерті порівняно з відповідними не вакцинованими особами, у яких розвинулася інфекція. Було виявлено, що рівень тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 або смерті серед не вакцинованих осіб був майже в 3 рази вищим, ніж у вакцинованих (тяжкий перебіг захворювання було зафіксовано у 48 (10,5%) вакцинованих та 121 (26,5%) не вакцинованих осіб ($p < 0,001$)). Фактори, пов'язані з тяжким перебігом захворювання в даному дослідженні, включали старший вік, виражену симптоматику на початковому етапі хвороби, відсутність щеплень [56].

Когортне дослідження 10,6 мільйонів жителів Північної Кароліни, що було проведене з 2 березня 2020 року по 3 червня 2022 року, мало на меті оцінити у часі можливість інфікування вірусом SARS-CoV-2 у осіб після первинного курсу щеплень та ревакцинації проти COVID-19 та осіб після попередньої інфекції. Результати показали, що ефективність вакцинації була високою проти госпіталізації та смерті від коронавірусної хвороби 2019, хоча з часом відбувалось зниження ефективності щодо інфікування вірусом, особливо із появою варіанту

Омікрон. Попередня інфекція SARS-CoV-2 була пов'язана з нижчим ризиком інфікування, госпіталізації та смерті. Однак з часом захист послаблювався і ризик реінфекції став відчутним через 4 місяці [57].

Ретроспективне вивчення можливості повторного інфікування вірусом SARS-CoV-2 після первинної перенесеної коронавірусної хвороби 2019 проводилось з 12 березня 2020 року по 30 серпня 2020 року у Огайо та Флориді. Це дослідження включало 150 325 пацієнтів, протестованих на інфекцію COVID-19 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції до 24 лютого 2021 року. Основним результатом було реінфікування, яке визначалося як інфікування через ≥ 90 днів після первинного позитивного тестування. Вторинними результатами були симптоматична інфекція та захист від повторного інфікування, який утворився після попередньої інфекції. 8845 (5,9%) осіб отримали позитивний результат після тестування, а 141 480 (94,1%) - негативний. Щонайменше через 90 днів 1278 (14,4%) пацієнтів з позитивним результатом пройшли повторне тестування, і 63 з них (4,9%) були обстежені на предмет можливого повторного інфікування. З 62 реінфекцій 31 була симптоматичною; найпоширенішим симптомом була задишка, жоден пацієнт не втратив нюху. Вісімнадцять пацієнтів із симптомами були госпіталізовані протягом 30 днів після позитивного тесту, 5 із них - із симптомами, які вважалися можливо пов'язаними з COVID-19. З цих 5 пацієнтів жоден не потребував інтенсивної терапії або штучної вентиляції легень. Багато реінфекцій сталися майже через 90 днів після первинного інфікування, а середній час до повторного інфікування становив $138,9 \pm 46,3$ дня (діапазон 90,2-294,9 дня). Таким чином, захист попереднього інфікування від симптоматичного захворювання становив 85%, навіть з урахуванням безсимптомних випадків захист від повторного інфікування становив 82%. Через шість місяців після інфікування захист від симптоматичних захворювань перевищив 90% [58].

Ще одне ретроспективне обсерваційне дослідження 124 500 осіб порівнювало 2 групи: I група - особи, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019 та отримали 2-дозову схему мРНК BNT162b2 вакцини BioNTech/Pfizer, і II група - раніше інфіковані особи вірусом SARS-CoV-2, які не

були щеплені. Результати показали, що вакциновані проти вірусу SARS-CoV-2 мали в 13,06 разів (95% довірчий інтервал [ДІ], 8.08-21.11) підвищений ризик прориву інфекції Дельта-варіантом порівняно з не вакцинованими особами, які раніше були інфіковані. Підвищений ризик також було значущим для симптоматичного захворювання. Щодо симптоматичних інфекцій SARS-CoV-2 за період спостереження було зафіксовано 199 випадків, з яких 191 у групі вакцинованих і 8 у групі раніше інфікованих. Симптоми для 90% пацієнтів включали, головним чином, лихоманку, кашель, утруднене дихання, діарею, втрату смаку або нюху, міалгію, слабкість, головний біль і біль у горлі. Отже, природний імунітет забезпечував сильніший захист від інфекції та симптоматичних захворювань, спричинених Дельта-варіантом вірусу SARS-CoV-2, порівняно з імунітетом, спричиненим 2-дозовою мРНК-вакциною BNT162b2 [59].

Перевагу природного імунітету над індукованим вакциною показали результати багатоцентрового проспективного когортного дослідження за участю медичних працівників (віком ≥ 18 років) у Великобританії. З 35 768 учасників 27% (9488) мали попередню інфекцію SARS-CoV-2. Охоплення вакцинацією було високим: 95% учасників отримали дві дози щеплення. Було встановлено, що повний курс вакцинації асоціювався з високим короткостроковим захистом від інфікування вірусом SARS-CoV-2; цей захист значно знижувався через 6 місяців. Натомість імунітет, набутий внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби 2019, знизився лише через 1 рік у не вакцинованих учасників дослідження [60].

Ще одне дослідження тривалості збереження природного імунітету після перенесеної коронавірусної хвороби 2019 було проведене серед 60 учасників в період із червня 2020 року по березень 2021 року. Результати показали, що у 73,33% перехворілих визначалась імунна відповідь, що зберігалася в середньому 4–4,5 місяця від моменту отримання позитивного ПЛР-тесту. Лише 9% перехворілих зберегли імунну відповідь понад 6 місяців, а у 3% пацієнтів імунна відповідь зберігається до 9 місяців після захворювання. Клінічна симптоматика була відсутня у 24 осіб (40%), серед пацієнтів із симптоматичним перебігом

можна було виділити наступні симптоми: головний біль, слабкість, нежить, аносмія, пульмонологічні симптоми (кашель, задишка), розлади ШКТ, скелетні болі [61].

У системному огляді Shenai, M. B., Rahme, R., & Noorchashm, H. досліджень еквівалентності захисту від природного імунітету в осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу 2019, та повністю вакцинованих осіб, проведеному в 2021 році, було показано, що хоча вакцинація є високоефективним засобом захисту від інфікування та тяжкого перебігу COVID-19, природний імунітет у людей, які перехворіли на COVID-19, щонайменше еквівалентний захисту, який забезпечує повна вакцинація COVID-19-наївних груп населення. Тому вакцинація осіб, які перехворіли на коронавірусну хворобу 2019, повинна проводитися з урахуванням клінічної рівноваги та індивідуальних переваг [62].

Проте, низка досліджень вказує на те, що історія попереднього інфікування вірусом SARS-CoV-2 в поєднанні із отриманням основного курсу щеплень та бустерних доз має найкращий захист від повторного зараження коронавірусною хворобою 2019, особливо в період циркуляції Омикрон варіанту вірусу [53, 63-68].

Таким чином, вакцинація може бути рекомендована після попередньої інфекції COVID-19, оскільки обидва типи захисту з часом слабшають, і існує занадто багато факторів ризику розвитку захворювання, щоб покладатися лише на захист від минулого інфікування.

1.4. Супутня патологія та прогностичні фактори тяжкого перебігу COVID-19

Згідно із наявними літературними даними, до факторів ризику можливого тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 належать чоловіча стать, старший вік, етнічні особливості, наявність супутньої патології. Рівень захворюваності і смертності від COVID-19 вищі серед населення із такими хронічними захворюваннями, як цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, онкологічні захворювання, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) [69-72].

Перш за все слід розглянути особливості розвитку коронавірусної хвороби 2019 у людей старшого віку, як вразливої групи населення зі зниженою ефективністю імунної системи. Наприклад, мета-аналіз 59 досліджень, що включали 36 470 пацієнтів, показав, що пацієнти віком старше 70 років мають на 65% вищий ризик захворіти на COVID-19 (BP: 1,65, 95% ДІ: від 1,50 до 1,81) [73, 74].

Ще одне дослідження показало, що середній вік пацієнтів, які отримували інтенсивну терапію коронавірусної хвороби 2019, був вищим, ніж у тих, хто не був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії (66 років проти 51 року). Серед госпіталізованих пацієнтів відсоток тяжких і критично хворих становив від 19,8% до 49,0% у дорослих когортах, і лише 2,2% у дитячій когорті населення [75]. Порівняно з пацієнтами у віці 30-59 років, пацієнти у віці до 30 років і старше 59 років мали в 0,6 (0,3-1,1) і 5,1 (4,2 - 6,1) рази більше шансів померти після розвитку симптомів COVID-19 відповідно, згідно з даними 79 394 підтверджених випадків в Китаї [76].

Результати багатьох досліджень вказують на те, що пацієнти з основними супутніми захворюваннями є більш уразливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019. Так, у китайському дослідженні Guan et al. повідомлялось про те, що 399 (25,1%) із 1590 пацієнтів мали принаймні одне супутнє захворювання, тоді як 130 (8,2%) пацієнтів мали два або більше супутніх захворювань. Найпоширенішими супутніми захворюваннями серед усіх хворих на COVID-19 були артеріальна гіпертензія (16,9%), цукровий діабет (8,2%), серцево-судинні захворювання (3,7%) та хронічна хвороба нирок (1,3%) [77]. Результати ще одного дослідження серед 99 госпіталізованих пацієнтів, що перебували у лікарні Ухань Цзіньїнтань, показали, що 51% пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 мали супутні захворювання, такі як серцево-судинні або цереброваскулярні захворювання (40,4%), цукровий діабет (12%), захворювання травної системи (11%) та злоякісні пухлини (0,01%) [78].

Супутні серцево-судинні захворювання, а саме ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та серцева недостатність, є найпоширенішими серед пацієнтів з

COVID-19, які потребують негайної допомоги для зниження рівня госпіталізацій та смертності [79-82].

Дослідження, що було проведене серед 541 пацієнта із коронавірусною хворобою 2019, показало, що смертність пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями досягла 22,2%, що було вище, ніж у загальній популяції цього дослідження (9,8%). Частка пацієнтів із тяжким перебігом захворювання у групі із супутньою серцево-судинною патологією (27,8%) була значно вищою, ніж у групі без неї (8,8%). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що серцево-судинні захворювання (BP: 2,735 (95% ДІ від 1,495 до 5,003), $p=0,001$) були пов'язані з критичним станом COVID-19, тоді як пацієнти з ішемічною хворобою серця мали меншу ймовірність досягнення стандартів одужання (BP: 0,331 (95% ДІ від 0,125 до 0,880), $p=0,027$) [83].

Два великі мета-аналізи, проведені в 2020 році, встановили, що артеріальна гіпертензія є поширеною супутньою патологією у хворих на COVID-19, яка асоціюється зі збільшенням сукупного несприятливого результату, включаючи смертність, тяжку форму COVID-19, ГРДС, потребу в лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та прогресування захворювання у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 [84, 85]. Так, як показали результати одного мета-аналізу, для дослідження тяжкості захворювання було включено 12 публікацій із 2389 пацієнтами з коронавірусною хворобою 2019 (674 тяжкі випадки). Рівень тяжкості COVID-19 у пацієнтів з гіпертонією був набагато вищим, ніж у випадках без артеріальної гіпертензії (37,58% проти 19,73%, сукупне BP: 2,27, 95% ДІ: 1,80-2,86). Крім того, для аналізу смертності від захворювання було включено шість досліджень зі 151 смертю з 2116 випадків коронавірусної хвороби 2019. Результати показали, що пацієнти з гіпертонією мали майже в 3,48 рази вищий ризик смерті від COVID-19 (95% ДІ: 1,72-7,08). [84]. В іншому мета-аналізі було відібрано 30 досліджень, що об'єднали 6560 пацієнтів. Артеріальна гіпертензія була пов'язана зі збільшенням сукупного несприятливого результату (співвідношення ризиків (BP) 2,11 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,85, 2,40), $p < 0,001$; I², 44%), включаючи смертність (BP 2,21 (1,74, 2,81), $p < 0,001$; I², 66%),

тяжкий перебіг COVID-19 (ВР 2,04 (1,69, 2,47), $p < 0,001$; І2 31%), лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВР 2,11 (1,34, 3,33), $p = 0,001$; І2 18%, $p = 0,30$) і прогресування захворювання (ВР 3,01 (1,51, 5,99), $p = 0,002$; І2 0%, $p = 0,55$) [85].

Як і вищезазначені фактори ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019, цукровий діабет також може бути причиною госпіталізації у відділення інтенсивної терапії пацієнтів із COVID-19, а смертність від даного захворювання серед хворих на цукровий діабет, за даними деяких досліджень, становить 8% [86-88].

В одноцентровому ретроспективному обсерваційному дослідженні було зібрано клінічні та лабораторні характеристики 193 пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019. 48 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 мали цукровий діабет, а 145 пацієнтів (тобто контрольна група) не мали діабету. Результати показали, що пацієнти з цукровим діабетом були старшими, сприйнятливими до призначення штучної вентиляції легенів та госпіталізації до реанімації та мали вищу смертність. Середня тривалість виживання після госпіталізації пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 та цукровим діабетом або без нього становила 10 днів та 18 днів відповідно [89].

Ще одне ретроспективне поперервне багатоцентрове дослідження 7337 випадків оцінювало потенційний зв'язок контролю глікемії та клінічних результатів у людей із цукровим діабетом 2 типу та COVID-19. Пацієнти із даною супутньою патологією склали 95 особи (13%) від загальної вибірки. В ході дослідження було встановлено, що люди з цукровим діабетом 2-го типу мали підвищену потребу в медичних втручаннях під час коронавірусної хвороби 2019 і мали вищий рівень смертності в лікарні. Більша частота несприятливих наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу була пов'язана з рівнем контролю показників глюкози в крові. Так, особи з глікованим гемоглобіном (HbA1c) 8,1% мали гірші лабораторні характеристики та потребували більш інтенсивного терапевтичного лікування [90].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що спостерігається у 50–52,3% випадків COVID-19 в пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, також може призводити до високої смертності серед даної категорії осіб [91].

Ретроспективне дослідження, що було спрямоване на порівняння рівня смертності в осіб із ХОЗЛ, які одужали від коронавірусної хвороби 2019, проведене у період з 8 жовтня 2020 року по 31 грудня 2021 року (когорта COVID-19, n=2499), показало що особи з ХОЗЛ, які одужують від COVID-19, мають підвищений ризик довгострокової смертності, особливо протягом перших 180 днів після одужання, особливо ті, хто переніс тяжку форму даного захворювання [92].

Ще одне дослідження із загальною вибіркою 61 338 пацієнтів продемонструвало, що особи з ХОЗЛ в анамнезі мають підвищений ризик тяжких наслідків коронавірусної хвороби 2019. Крім того, у пацієнтів з ХОЗЛ ризик смерті підвищився на 67% (ВР 1,67; 95% ДІ 1,37-2,03) протягом 60 днів [93].

З огляду на всі наведені вище дослідження, можна стверджувати, що пацієнти з супутніми хронічними захворюваннями є дійсно більш вразливими до тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019, розвитку ускладень даного захворювання та пов'язаними із ним летальних випадків. Тому визначеній категорії осіб має бути рекомендоване проведення вакцинації від вірусу SARS-CoV-2 відповідно до чинних нормативних документів.

1.5. Огляд діючих національних нормативних документів та міжнародних рекомендацій щодо підходів до вакцинації від COVID-19

Головною метою вакцинації та введення бустерних доз вакцини проти коронавірусної хвороби 2019 залишається запобігання тяжким випадкам, потребі у госпіталізації та летальним випадкам від даного захворювання, особливо серед визначених груп ризику.

Наказом МОЗ України від 5 серпня 2024 № 1380 "Про введення в дію підпункту 1.1 пункту 1 Рішення оперативного штабу Міністерства охорони здоров'я України з реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти" були оновлені рекомендації НТГЕІ (Національної технічної

групи експертів з питань імунопрофілактики) щодо визначення пріоритетних груп для вакцинації проти COVID-19 та отримання бустерних доз вакцини [94].

Згідно чинних рекомендацій НТГЕІ, первинна вакцинація проти коронавірусної хвороби 2019 – це курс щеплення, що передбачає отримання однієї дози вакцини проти вірусу SARS-CoV-2 для вакцин на векторній чи мРНК платформі, двох доз - при використанні вакцин на платформі інактивованого вірусу (за гомо/гетерологічною схемою). Додаткова доза вакцини проти COVID-19, що рекомендована для окремих груп осіб, зараховується до первинної вакцинації. Для первинної вакцинації та ревакцинації (бустерних доз) може бути використана будь-яка з доступних вакцин проти коронавірусної хвороби 2019. При наявності вибору вакцини, перевагу слід надавати вакцині, що адаптована під варіант вірусу SARS-CoV-2 Omicron з пріоритезацією осіб, які належать до групи високого пріоритету [95].

Для здорових дорослих осіб передбачено одноразове щеплення, ревакцинація бустерними дозами не рекомендується в рамках рутинної вакцинації, але може бути введена за бажанням особи при відсутності дефіциту вакцини для щеплення інших осіб віком понад 75 років, вагітних жінок, осіб з тяжкими імуносупресивними станами; інтервал до введення наступної бустерної дози має складати щонайменше 6 місяців від введення попередньої дози вакцини проти COVID-19 [95].

Для людей, які входять до групи ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019, передбачено введення більшої кількості доз — тобто ревакцинація через 6-12 місяців після отримання останньої дози. До цієї категорії осіб входять:

- особи віком понад 75 років;
- особи літнього віку (понад 60 років) з супутніми хронічними станами, що підвищують ризик тяжкого перебігу COVID-19;
- інші дорослі з тяжкою формою ожиріння або супутніми хронічними станами, що підвищують ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019;

- особи з помірними або тяжкими імунodefіцитними станами (дорослі і діти віком понад 6 місяців);
- вагітні жінки (одноразова вакцинація протягом кожної вагітності незалежно від попередньої історії вакцинації; оптимально вакцинацію варто провести в другому триместрі вагітності);
- працівники охорони здоров'я, які безпосередньо контактують з пацієнтами [95].

Поточні рекомендації Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC) наголошують на тому, що вакцинація від коронавірусної хвороби 2019 має проводитись наступним чином:

- людям віком від 65 років, вакцинованим за плановим графіком, рекомендовано отримати 2 дози будь-якої вакцини проти COVID-19 2024–2025 (тобто Moderna, Novavax або Pfizer-BioNTech) з інтервалом у 6 місяців (мінімальний інтервал у 2 місяці) незалежно від історії вакцинації, за одним винятком: не вакциновані люди, які починають вакцинацію з 2024–2025 Novavax COVID-19 Vaccine рекомендується отримати 2 дози Novavax з подальшою третьою дозою будь-якої вакцини проти COVID-19 через 6 місяців (мінімальний інтервал 2 місяці);
- людям віком від 6 місяців і старше з помірними або тяжкими імунodefіцитними станами рекомендується отримувати: (1) не вакциновані: багатодозова початкова серія з вакциною проти вірусу SARS-CoV-2, що відповідає віку, і 1 доза через 6 місяців (мінімальний інтервал 2 місяці) після завершення початкової серії; (2) вакциновані, у яких попередньо завершена багатодозова початкова серія щеплень: 2 дози вакцини проти COVID-19 2024–2025 років, що відповідають віку, з інтервалом у 6 місяців (мінімальний інтервал у 2 місяці) [96].

Вакцинація проти коронавірусної хвороби 2019 рекомендована всім у Сполучених Штатах Америки віком від 6 місяців для профілактики даного

захворювання. Наразі не існує вакцини проти вірусу SARS-CoV-2, схваленої для дітей віком до 6 місяців. В серпні 2024 року Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) внесло зміни в дозвіл на екстрене використання (EUA) та схвалило оновлені (формула 2024-2025 pp.) мРНК-вакцини проти COVID-19 від Moderna та Pfizer-BioNTech [97-99].

мРНК-вакцина Moderna проти COVID-19 (формула 2024–2025) дозволена дітям віком від 6 місяців до 11 років; SPIKEVAX є ліцензованим продуктом Moderna для людей віком від 12 років. Дана вакцина містить моновалентний (одноразовий) компонент, який відповідає штаму Omicron KP.2 вірусу SARS-CoV-2 [97]. Вакцина Moderna проти COVID-19 (формула 2024-2025) дозволена для використання таким чином:

Особи віком від 6 місяців до 4 років:

- не вакциновані особи: вводяться дві дози вакцини Moderna COVID-19 (формула 2024-2025). Другу дозу вводять через 1 місяць після першої;
- особи, які отримали одну попередню дозу будь-якої вакцини Moderna проти COVID-19, яка більше не дозволена для використання: одну дозу вакцини Moderna COVID-19 (формула 2024-2025) вводять через 1 місяць після попередньої дози;
- особи, які отримали дві або більше попередніх доз будь-якої вакцини Moderna COVID-19, яка більше не дозволена для використання: одна доза вакцини Moderna COVID-19 (формула 2024-2025) вводиться принаймні через 2 місяці після останньої попередньої дози.

Особи віком від 5 до 11 років, незалежно від статусу вакцинації:

- одна доза вакцини Moderna проти COVID-19 (формула 2024-2025).

Особи з ослабленим імунітетом віком від 6 місяців до 11 років:

- завершити принаймні три дози вакцини проти COVID-19, кожен дозу з інтервалом в один місяць. Принаймні одна доза має бути з вакциною проти COVID-19 (формула 2024-2025) [97].

мРНК-вакцина Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024–2025) дозволена дітям віком від 6 місяців до 11 років; COMIRNATY — це ліцензований продукт Pfizer-BioNTech для людей віком від 12 років. Дана вакцина також містить моновалентний (одноразовий) компонент, який відповідає штаму KP.2 варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 [98]. Вакцина Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024-2025) дозволена для використання наступним чином:

Особи віком від 6 місяців до 4 років:

- не вакциновані особи: вводяться три дози вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024-2025). Перші дві дози вводять з інтервалом у три тижні. Третю дозу вводять щонайменше через 8 тижнів після другої дози;
- особи, які отримали одну попередню дозу будь-якої вакцини Pfizer BioNTech проти COVID-19, яка більше не дозволена для використання: вводяться дві дози вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024-2025). Першу дозу вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024-2025) вводять через три тижні після отримання попередньої дози, а другу дозу вводять принаймні через 8 тижнів;
- особи, які отримали дві або більше попередніх доз будь-якої вакцини Pfizer BioNTech проти COVID-19, яка більше не дозволена для використання: одну дозу вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024-2025) вводять принаймні через 8 тижнів після отримання останньої попередньої дози.

Особи віком від 5 до 11 років, незалежно від статусу вакцинації:

- одна доза вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (формула 2024-2025).

Особи з ослабленим імунітетом віком від 6 місяців до 11 років:

- завершити серію принаймні трьох доз вакцини проти COVID-19 із відповідною дозою та схемою дозування. Принаймні одна доза має бути з вакциною проти COVID-19 (формула 2024-2025) [98].

Білкова субодинична вакцина Novavax COVID-19 з ад'ювантом (формула 2024–2025) дозволена людям віком від 12 років і старше. Ця вакцина містить моновалентний (одноразовий) компонент, який відповідає штаму Omicron JN.1 вірусу SARS-CoV-2 [99]. Вакцина Novavax COVID-19 з ад'ювантом (формула 2024-2025) дозволена для використання особам віком від 12 років, як зазначено нижче:

- особи, які ніколи не були щеплені будь-якою вакциною проти COVID-19: дві дози вакцини Novavax COVID-19 з ад'ювантом (формула 2024-2025) вводяться з інтервалом у три тижні;
- особи, які були щеплені лише однією дозою будь-якої вакцини Novavax COVID-19 з ад'ювантом: одна доза вакцини Novavax COVID-19 з ад'ювантом (формула 2024-2025) вводиться принаймні через 3 тижні після отримання попередньої дози;
- особи, які були щеплені попередньою формулою вакцини проти COVID-19 від іншого виробника або двома чи більше дозами попередньої формули вакцини Novavax COVID-19: одна доза вакцини Novavax COVID-19, принаймні через 2 місяці після останньої дози вакцини проти COVID-19;
- особи з ослабленим імунітетом: додаткову дозу вакцини Novavax COVID-19 з ад'ювантом (формула 2024-2025) можна вводити принаймні через 2 місяці після останньої дози вакцини проти COVID-19 (формула 2024-2025). Додаткові дози вакцини Novavax COVID-19 з ад'ювантом (формула 2024-2025) можуть бути введені на розсуд медичного працівника, враховуючи клінічні обставини людини. Час введення додаткових доз може залежати від індивідуальних клінічних обставин [99].

Стратегічна консультативна групі експертів з імунізації (SAGE) при Всесвітній Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) у вересні 2024 року підтвердила обґрунтованість своїх рекомендацій щодо вакцинації проти коронавірусної хвороби 2019 і важливість ревакцинації через 6-12 місяців після отримання

останньої дози вакцини для груп із вищим ризиком тяжкого перебігу захворювання та смерті, а саме:

- людей старше 75 чи 80 років;
- людей старше 50 чи 60 років із наявністю супутніх коморбідних станів;
- людей, що мають імуносупресивні захворювання.

Також проведення ревакцинація рекомендовано усім медичних працівників, що мають прямий контакт із пацієнтами [100].

Крім того, згідно рекомендацій ВООЗ варто проводити щеплення будь-якою доступною вакциною, навіть після перенесеної коронавірусної хвороби 2019. Гібридний імунітет (тобто захист як від вакцинації, так і від інфікування вірусом SARS-CoV-2) посилює захист від тяжких захворювань у майбутньому при інфікуванні COVID-19 і забезпечує більш тривалий захист [100].

Ревакцинація приблизно через 12 місяців після введення попередньої дози вакцини особливо важлива для груп із вищим ризиком тяжкого захворювання та летальних випадків (літні люди, люди з хронічними захворюваннями, вагітні особи, особи з ослабленим імунітетом) та медичних працівників [100].

Вагітним жінкам, тим, які планують вагітність або зараз годують грудьми, слід також рекомендувати вакцинацію від вірусу SARS-CoV-2. Рекомендується одноразова доза під час вагітності, незалежно від попередньої вакцинації [100].

Усі поточні випадки коронавірусної хвороби 2019 спричинені різними версіями варіанту вірусу SARS-CoV-2 Omicron, які вперше з'явилися наприкінці 2021 року. Станом на 10 вересня 2023 року підваріант EG.5 "Eris" становив 33,6% послідовностей вірусу, проаналізованих у всьому світі, що робило його найпоширенішим підваріантом, зокрема про нього повідомили 73 країни. Варіант ХВВ.1.5, який іноді називають "Кракен", становив 8,6% випадків, а варіанти ВА.4 і ВА.5 практично зникли з обігу. Занепокоєння також викликає підваріант ВА.2.86 "Pirola" через велику кількість мутацій, які він містить, що теоретично може підвищити його здатність уникати захисту імунної системи. Хоча варіант ХВВ.1.5 потроху занепадає, субваріанти ХВВ (включаючи EG.5 або "Eris") все ще

становлять більшість нинішніх інфекцій COVID-19 і містять багато тих самих генетичних мутацій. BA.2.86 походить від субваріанту BA.2 Omicron, який спричинив велику хвилю інфекцій на початку 2022 року [101].

Дослідження на людях оцінювали імунну відповідь, індуковану вакциною BA.4/5 проти нового варіанту XBB.1 (від якого походить XBB.1.5) і декількох нащадків субваріантів BA.2 і BA.4-BA.5. Одне з цих досліджень, опубліковане в журналі “The New England Journal of Medicine”, показало, що у літніх людей, які отримали четверту дозу (другий бустер) вакцини BA.4/5, спостерігалось більше зростання антитіл проти XBB.1 і нащадків субваріантів BA.2 і BA.4-BA.5, які циркулювали в середині-кінці 2022 року, порівняно з людьми, які отримали четверту дозу оригінальної вакцини [102].

Інше дослідження, проведене в США, показало, що бустерна доза вакцини BA.4/5 забезпечила літнім людям значний захист від смерті, пов'язаної з коронавірусною хворобою 2019, у період з вересня 2022 року по квітень 2023 року [103].

У сукупності ці дослідження підкреслюють важливість бустерних вакцин для поповнення антитіл проти різних штамів вірусу SARS-CoV-2 Омикрон, а також очікується, що вакцини XBB.1.5 і BA.4/5 продовжуватимуть захищати від тяжкого перебігу захворювання, пов'язаного з нинішніми циркулюючими штамами вірусу [101].

Огляд наведених літературних даних підкреслює актуальність та значущість всебічних досліджень коронавірусної хвороби 2019, а особливо її клініко-лабораторних особливостей перебігу, факторів, що можуть впливати на тяжкість захворювання та виникнення ускладнень, і, зокрема, важливим також залишається питання розуміння формування імунної відповіді у людей після отриманої вакцинації від вірусу SARS-CoV-2 та після перенесеного захворювання COVID-19.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ПАЦІЄНТІВ

2.1. Матеріали та методи дослідження

Ретроспективне клінічне дослідження із залученням архівних матеріалів виконувалось на базі інфекційного відділення та відділення інтенсивної терапії для інфекційних хворих Київської міської клінічної лікарні №9. Був проведений аналіз 220 історій хвороб пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019, що знаходились на стаціонарному лікуванні в період із грудня 2021 року по січень 2023 рік. При опрацюванні історій хвороб були використані деперсоніфіковані дані пацієнтів.

Усім госпіталізованим пацієнтам інфікування вірусом SARS-CoV-2 підтверджувалось лабораторно методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу. Пацієнти були госпіталізовані за направленням сімейного лікаря, за викликом КШД, або переведені із інших відділень лікарні.

Усіх 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 коронавірусну хворобу 2019 вперше (в анамнезі не зафіксовано попереднього лабораторно підтвердженого випадку захворювання).

Зібрані дані включали вік, стать, ступінь тяжкості захворювання, день хвороби при поступленні, ліжко-дні, клінічну симптоматику (наявність лихоманки, кашлю та інших катаральних проявів), наявність дихальної недостатності, наявність супутніх хронічних захворювань (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу), результати інструментальних (комп'ютерна томографія або рентгенографія органів грудної клітки) та лабораторних (показники загального, біохімічного аналізу крові, коагулограми)

досліджень. Слід зазначити, що чутливість рентгенографії не дозволяла виявити пневмонію у деяких випадках. Пацієнти, що одужали, виписувались без рентгенологічних ознак пневмонії або із її залишковими явищами. Всі лабораторні методи обстеження оцінювались в динаміці.

Ступінь тяжкості перебігу захворювання визначався відповідно до критеріїв, визначених у ПРОТОКОЛІ «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) [37]. За ступенем тяжкості усіх пацієнтів було поділено на три групи: середній, тяжкий та критичний. Згідно даного нормативного документу пацієнти, що мали середній ступінь тяжкості захворювання, підлягали госпіталізації, оскільки у них був виражений інтоксикаційний синдром, ризик прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання, або ці пацієнти мали наступні характеристики: вік >65 років та наявність тяжких супутніх патологій в стадії декомпенсації – декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Усі пацієнти із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019, що були включені в дане дослідження, мали наступні ознаки захворювання: частота дихання ≥ 30 /хв; насичення киснем крові $\leq 93\%$; інфільтрати в легенях $>50\%$ легеневого поля. Відповідно усі пацієнти у критичному стані COVID-19 мали одну або більше із наступних ознак: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.

Наявність супутніх захворювань визначались на підставі анамнестичних даних та проведених в стаціонарі додаткових лабораторно-інструментальних обстежень із залученням консультацій суміжних спеціалістів.

Для групи вакцинованих пацієнтів окремо збирались дані щодо типу отриманої вакцини, пройденого курсу вакцинації та термінів, що пройшли від дати отримання останнього щеплення (тривалість імунного захисту).

Тривалість імунного захисту (ТІЗ) обліковувалась в місяцях від дати вакцинації (отримання останньої дози вакцини) чи попереднього захворювання до моменту настання захворювання.

Для групи не вакцинованих пацієнтів, що захворіли повторно, також збиралась інформація щодо особливостей перебігу первинного випадку COVID-19 та часу, який пройшов від моменту попереднього інфікування.

Інформація щодо пацієнтів, необхідна для подальшого статистичного аналізу, була впорядкована за допомогою програми для роботи із електронними таблицями Microsoft Excel. Описова статистика для якісних параметрів представлена через розподіл у абсолютних значеннях та у відсотках. Для кількісних ознак визначали характеристику відповідності нормальному розподілу даних за критерієм Шапіро-Уїлка. Відповідно до результатів, визначали середню арифметичну та стандартне відхилення (середнє квадратичне) чи медіану і міжквартильний інтервал. Порівняння підгруп для якісних ознак проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона та точним критерієм Фішера при числі спостережень в підгрупах до 5. Для порівняння кількісних параметрів застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) та критерій Краскела-Уолліса залежно від типу розподілу первинних даних. Також використовувався метод множинних порівнянь Шеффе та проводилось визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків. Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійного статистичного пакету Stata 12.1. Статистично достовірними вважалися відмінності характеристик об'єктів дослідження та/або кореляції між ними при рівні значимості $p < 0,05$.

2.2. Загальна характеристика груп пацієнтів

Група І (вакциновані пацієнти, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019) 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 (не вакциновані пацієнти, що мали в анамнезі COVID-19) 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).

За віком усіх пацієнтів було поділено на три підгрупи для подальшого аналізу, а саме 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 пацієнти поділялись на три підгрупи: середній, тяжкий та критичний. Серед пацієнтів I групи середній ступінь тяжкості мала 101 особа (78,3%), тяжкий перебіг спостерігався у 18 осіб (14,0%), а критичний – у 10 (7,7%); серед пацієнтів II групи середній ступінь тяжкості був у 50 осіб (54,9%), тяжкий перебіг – у 22 осіб (24,2%), критичний – у 19 (20,9%). Усі пацієнти, що мали критичний перебіг захворювання, померли. Причиною смерті у 72% критичних обох груп пацієнтів ($n=21$ осіб) була гостра серцево-судинна недостатність.

Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби для групи I та групи II пацієнтів (чоловіки та жінки) поданий у таблиці 2.1. і 2.2. відповідно. Серед вакцинованих пацієнтів групи I було 13 осіб віком ≤ 39 років (10,1%), 58 осіб віком 40-69 років (44,95%) та 58 осіб віком ≥ 70 (44,95%). Пацієнти старше 70 років складали 60% серед тих, що мали критичний перебіг захворювання.

Таблиця 2.1. Віковий розподіл у групі I за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 (чоловіки та жінки)

Вік, років	Група I			
	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	$n=101$	$n=18$	$n=10$	$n=129$
≤ 39	13 (12,9%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (10,1%)

40-69	45 (44,5%)	9 (50%)	4 (40%)	58 (44,95%)
≥70	43 (42,6%)	9 (50%)	6 (60%)	58 (44,95%)

Серед не вакцинованих пацієнтів групи II було 9 осіб віком ≤39 років (9,9%), 36 осіб із віком 40-69 років (39,6%) та 46 осіб із віком ≥70 років (50,5%). Частка пацієнтів старше 70 років із критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019 у групі II складала 78,9%.

Таблиця 2.2. Віковий розподіл у групі II за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 (чоловіки та жінки)

	Група II			
Вік, років	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	n=50	n=22	n=19	n=91
≤39	9 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (9,9%)
40-69	22 (44%)	10 (45,5%)	4 (21,1%)	36 (39,6%)
≥70	19 (38%)	12 (54,5%)	15 (78,9%)	46 (50,5%)

Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу COVID-19 окремо для пацієнтів жіночої статі групи I та групи II наведений у таблицях 2.3 і 2.4 відповідно.

Таблиця 2.3. Віковий розподіл у групі I за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 (жінки)

	Група I			
Вік, років	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	n=63	n=7	n=4	n=74
≤39	7 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (9,5%)
40-69	26 (41,3%)	4 (57,1%)	1 (25%)	31 (41,9%)
≥70	30 (47,6%)	3 (42,9%)	3 (75%)	36 (48,6%)

Таблиця 2.4. Віковий розподіл у групі II за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 (жінки)

	Група I			
Вік, років	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	n=26	n=12	n=11	n=49
≤39	4 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (8,2%)
40-69	9 (34,6%)	5 (41,7%)	1 (9,1%)	15 (30,6%)
≥70	13 (50%)	7 (58,3%)	10 (90,9%)	30 (61,2%)

Віковий розподіл у кластерах за ступенем тяжкості перебігу COVID-19 окремо для пацієнтів чоловічої статі групи I та групи II наведений у таблицях 2.5 і 2.6 відповідно.

Таблиця 2.5. Віковий розподіл у групі I за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 (чоловіки)

	Група I			
Вік, років	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	n=38	n=11	n=6	n=55
≤39	6 (15,8%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (10,9%)
40-69	19 (50%)	5 (45,5%)	3 (50%)	27 (49,1%)
≥70	13 (34,2%)	6 (54,5%)	3 (50%)	22 (40%)

Таблиця 2.6. Віковий розподіл у групі II за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 (чоловіки)

	Група I			
Вік, років	Середній ступінь тяжкості,	Тяжкий перебіг,	Критичний перебіг,	Всього
	n=24	n=10	n=8	n=42
≤39	5 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (11,9%)

40-69	13 (54,2%)	5 (50%)	3 (37,5%)	21 (50%)
≥70	6 (25%)	5 (50%)	5 (62,5%)	16 (38,1%)

Також додатково був проведений аналіз вікової статистики обох груп пацієнтів в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювання. В таблиці 2.7 представлений середній вік пацієнтів I групи відповідно до перебігу хвороби. Різниця за віковим складом серед вакцинованих пацієнтів (група I) в залежності від ступеню тяжкості виявилась статистично не значимою ($p=0,121$).

Таблиця 2.7. Аналіз вікової статистики: вакциновані пацієнти без попереднього COVID-19 в анамнезі (n=129)

Ступінь тяжкості	К-ть	Вік (років)				
		М	SD	Мін	Макс	95% ДІ
Середній	101	61,9	17,0	18	88	58,5-65,3
Тяжкий	18	67,4	11,9	42	85	61,5-73,4
Померлі	10	71,1	11,6	48	84	62,7-79,4
P		0,121 (ANOVA)				

Примітка. М – середня арифметична; SD – стандартне відхилення; ANOVA – оцінка вірогідності різниці між групами за дисперсійним аналізом.

В таблиці 2.8 представлений середній вік пацієнтів II групи відповідно до перебігу хвороби. Різниця за віковим складом серед не вакцинованих пацієнтів після перенесеного захворювання (група II) залежно від ступеню тяжкості статистично значимо відрізняється ($p=0,0007$).

Таблиця 2.8. Аналіз вікової статистики: не вакциновані пацієнти, що перехворіли COVID-19 (n=91)

Ступінь тяжкості	Кількість	Вік (років)				
		М	SD	Мін	Макс	95% ДІ
Середній	50	59,3	17,5	20	88	54,2-64,2
Тяжкий	22	67,7	15,9	40	92	60,7-74,8
Померлі	19	75,8	10,2	49	86	70,9-80,7
P		P=0,0007 (ANOVA)				

Примітка. М – середня арифметична; SD – стандартне відхилення; ANOVA – оцінка вірогідності різниці між групами за дисперсійним аналізом.

У таблицях 2.9 та 2.10 представлений статевий розподіл в обох групах порівняння в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювання. Обидві

групи за статевим складом і розподілом залежно від ступеню тяжкості не відрізняються ($p = 0,092$ для групи I та $p=0,906$ для групи II відповідно).

Таблиця 2.9. Аналіз статевого розподілу: вакциновані пацієнти без попереднього COVID-19 в анамнезі (n=129)

Ступінь тяжкості	Жінки абс, (%)	Чоловіки абс, (%)	P (X^2)
Середній	63 (62,38%)	38 (37,62%)	0,092
Тяжкий	7 (38,89%)	11 (61,11%)	
Померлі	4 (40%)	6 (60%)	
ВСЬОГО	74 (57,36%)	55 (42,64%)	

Примітка. P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Таблиця 2.10. Аналіз статевого розподілу: не вакциновані пацієнти, що перехворіли COVID-19 (n=91)

Ступінь тяжкості	Жінки абс. (%)	Чоловіки абс. (%)	P (X^2)
Середній	26 (52%)	24 (48%)	0,906
Тяжкий	12 (54,55%)	10 (45,45%)	
Померлі	11 (57,89%)	8 (42,11%)	
ВСЬОГО	49 (53,85%)	42 (46,15%)	

Примітка. P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Терміни госпіталізації до стаціонару пацієнтів, а саме день хвороби при поступленні від початку появи перших симптомів захворювання, подані у таблицях 2.11 та 2.12 для групи I і групи II відповідно.

Статистично значимої різниці у термінах госпіталізації для вакцинованих пацієнтів, що раніше не хворіли на COVID-19, з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання не було виявлено ($p=0,47$).

Таблиця 2.11. Терміни госпіталізації у вакцинованих пацієнтів без попереднього COVID-19 в анамнезі (n=129)

Ступінь тяжкості	День хвороби при поступленні в стаціонар		P (X^2)
	M	SD	
Середній	5,4	3,5	0,47
Тяжкий	6,8	4,3	
Померлі	5,8	4,3	
BCI	5,6	3,7	

Примітка. M – середня арифметична; SD – стандартне відхилення; P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Терміни госпіталізації у не вакцинованих пацієнтів різного ступеню тяжкості, які раніше перенести COVID-19, також статистично значимо не відрізнялись ($p=0,89$).

Таблиця 2.12. Терміни госпіталізації у не вакцинованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19 (n=91)

Ступінь тяжкості	День хвороби при поступленні в стаціонар		P (X^2)
	M	SD	
Середній	5,8	2,8	0,89
Тяжкий	5,3	3,0	
Померлі	5,3	3,0	
BCI	5,5	2,9	

Примітка. M – середня арифметична; SD – стандартне відхилення; P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Також була виконана оцінка періоду перебування госпіталізованих пацієнтів різного ступеню тяжкості на стаціонарному лікуванні (таблиця 2.13 та 2.14 для I групи і II групи відповідно). Визначено, що середній період перебування у стаціонарі (ліжко-дні) для обох груп статистично значимо відрізнялись ($p=0,001$ та $p=0,002$). Можна відмітити тенденцію до довшого періоду лікування для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, які одужали.

Таблиця 2.13. Період стаціонарного лікування у вакцинованих пацієнтів без попереднього COVID-19 в анамнезі (n=129)

Ступінь тяжкості	Ліжко-дні		P (X^2)
	M	SD	
Середній	10,2	3,1	0,001
Тяжкий	14,4	6,3	
Померлі	7,6	5,9	
BCI	10,6	4,3	

Примітка. M – середня арифметична; SD – стандартне відхилення; P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Таблиця 2.14. Період стаціонарного лікування у не вакцинованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19 (n=91)

Ступінь тяжкості	Ліжко-дні		P (X^2)
	M	SD	
Середній	11,1	3,8	0,002

Тяжкий	12,5	4,3	
Померлі	10,1	7,1	
ВСІ	11,3	4,8	

Примітка. М – середня арифметична; SD – стандартне відхилення; P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Для групи не вакцинованих пацієнтів, що захворіли повторно, окремо було проведено аналіз інформації щодо особливостей перебігу первинного випадку COVID-19 (таблиця 2.15). Статистично достовірної різниці виявлено не було ($p=0,162$).

Таблиця 2.15. Аналіз первинного випадку COVID-19: не вакциновані пацієнти, що хворіють повторно (n=91)

Ступінь тяжкості	Первинний випадок COVID-19		P (X^2)
	Легкий перебіг	Стаціонарне лікування	
Середній	34 (60,7%)	16 (45,7%)	0,162
Тяжкий	22 (39,3%)	19 (54,3%)	
ВСЬОГО	56 (100%)	35 (100%)	

Примітка. P (X^2) – оцінка вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат.

Серед основних клінічних симптомів, що спостерігались у пацієнтів обох груп дослідження можна було виділити наявність гарячки, сухого кашлю та інших катаральних проявів (біль у горлі, нежить, закладеність носу).

Наявність дихальної недостатності визначалась за сукупністю клінічних ознак (присутність задишки, частота дихальних рухів, рівень сатурації згідно пульсоксиметрії). У пацієнтів середнього ступеню тяжкості захворювання обох груп дихальна недостатність була відсутня, у тяжких та критичних пацієнтів обох груп була присутня дихальна недостатність.

За результатами інструментальної діагностики, що включала в себе рентгенографію або КТ органів грудної клітки, було виявлено що у групі І пневмонія спостерігалась у 107 пацієнтів (82,9%), ознаки гострого бронхіту або загострення хронічного бронхіту – у 22 пацієнтів (17,1%); у групі II пневмонія спостерігалась у 77 пацієнтів (84,6%), ознаки гострого бронхіту або загострення хронічного бронхіту – у 14 пацієнтів (15,4%).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ 2019 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ ВПЕРШЕ, ТА У НЕ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПОПЕРЕДНЬО ПЕРЕНЕСЕНИМ COVID-19 В АНАМНЕЗІ

Нами було проведено аналіз та порівняння особливостей клініко-лабораторного перебігу коронавірусної хвороби 2019 у 129 вакцинованих пацієнтів, які раніше не мали ознак захворювання (група І), та у 91 не вакцинованих пацієнтів, що перехворіли на COVID-19 раніше (група ІІ) [104].

Було досліджено та проведено порівняння пацієнтів обох груп відповідно до ступеню тяжкості перебігу хвороби. За ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019 відповідно до протоколу «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) [37] усіх пацієнтів було поділено на три підгрупи: пацієнти із середнім ступенем тяжкості складала 151 особу (68,6%), пацієнти із тяжким перебігом складала 40 осіб (18,2%), пацієнти із критичним перебігом - 29 осіб (13,2%). Усі пацієнти в критичному стані померли.

Основні дані, які були вивчені, включали в себе клінічні прояви захворювання: наявність гарячки, кашлю, інших катаральних проявів (біль у горлі, нежить, закладеність носу), ознак дихальної недостатності (наявність задишки, підвищена частота дихальних рухів, знижений рівень сатурації згідно пульсоксиметрії); результати інструментальних методів діагностики: проведені КТ або рентгенографія органів грудної клітки; та результати лабораторних методів діагностики: показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми. Слід зазначити, що нами проводилась загальна оцінка змін у лабораторних аналізах, а саме підвищення чи зниження основних показників без акценту на граничних значеннях. Всі лабораторні методи обстеження оцінювались в динаміці.

Так, серед пацієнтів середнього ступеню тяжкості відхилення від норми у загальному аналізі крові спостерігалось у 77 пацієнтів (76,2%) у групі I та у 46 пацієнтів (92%) у групі II. Для них була характерна наявність лімфоцитозу та підвищення показника ШОЕ. Всі пацієнти із тяжким та критичним перебігом в обох групах дослідження мали відхилення у показниках загального аналізу крові. У них спостерігалось превалювання абсолютної лімфопенії та підвищеного показника ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові був в нормі у 75 пацієнтів (58,1%) групи I та у 40 пацієнтів (44%) групи II. Підвищений рівень глюкози спостерігався у 25 пацієнтів (19,4%) групи I та у 19 пацієнтів (20,9%) групи II. Варто відмітити, що не всі пацієнти із підвищенням рівня глюкози мали підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу, що може свідчити про недостатню диспансеризацію населення. Підвищення печінкових проб (а саме АЛТ, АСТ) спостерігалось у 18 пацієнтів (14%) групи I та у 4 пацієнтів (4,4%) групи II, що свідчило про наявність цитолітичного синдрому у даних пацієнтів. Підвищений рівень ниркових проб (сечовини та креатиніну) спостерігався у 5 пацієнтів (3,9%) групи I та у 17 пацієнтів (18,7%) групи II.

Відхилення від норми показників С-реактивного білку (СРБ) спостерігалось у 49 пацієнтів (48,5%) середньої тяжкості групи I та у 22 пацієнтів (44%) середньої тяжкості групи II. В усіх пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 обох груп середні показники СРБ були значно вищі від норми.

Нормальні показники коагулограми спостерігались у 43 пацієнтів (33,3%) групи I та у 22 пацієнтів (24,2%) групи II. Серед особливостей у відхиленні показників коагулограми звертало на себе увагу підвищення показників протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ) та зниження показників протромбінового індексу, що могло свідчити про підвищений ризик тромбоутворення у даних пацієнтів.

Відхилення показників, що зазначені вище, спостерігалось впродовж усього періоду стаціонарного лікування і мало тенденцію до нормалізації на фоні лікування.

Основні клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби 2019 для обох груп дослідження відповідно до ступеню тяжкості захворювання представлені у таблицях 3.1 і 3.2.

Клінічні особливості перебігу COVID-19, а саме наявність скарг на гарячку, кашель та інші катаральні прояви статистично значимо не відрізнялись у пацієнтів I групи середнього, важкого та критичного перебігу захворювання ($p=0,999$, $p=0,163$, $p=0,347$ відповідно). Гарячка спостерігалась у всіх 129 (100%) пацієнтів I групи, кашель був присутній у 81 пацієнта (62,8%), а скарги на інші катаральні прояви фіксувались у 60 осіб (46,5%).

Усі вакциновані пацієнти із тяжким та критичним перебігом захворювання, які раніше не хворіли на COVID-19, мали пневмонію та дихальну недостатність ($p=0,018$ та $p=0,0001$ відповідно).

Нормальні показники загального аналізу крові у групі I були присутні у 24 пацієнтів (23,8%) із середнім ступенем тяжкості захворювання та лише у 1 пацієнта (5,6%) із тяжким перебігом. Наявність лейкоцитозу була відмічена у 20 осіб (15,5%) без достовірної різниці між групами за ступенем тяжкості ($p=0,055$). Лімфоцитоз в загальному аналізі крові фіксувався у 5 пацієнтів (3,9%), статистичної різниці у підгрупах за ступенем тяжкості не було ($p=1,00$). Серед основних особливостей у змінах лабораторних показників у вакцинованих пацієнтів можна виділити те, що абсолютна лімфопенія достовірно частіше зустрічалась у хворих із тяжким перебігом COVID-19 ($p=0,0001$). Підвищення ШОЕ також статистично значимо відрізнялось між пацієнтами із середнім, тяжким та критичним перебігом захворювання ($p=0,002$).

Середні показники СРБ наростали у міру збільшення тяжкості перебігу COVID-19. Так, для пацієнтів із середнім ступенем тяжкості хвороби середнє значення СРБ коливалось в межах $23,7 \pm 40,2$ мг/л, для тяжких - $59,2 \pm 55,3$ мг/л, для критичних - $106 \pm 111,4$ мг/л (різниця між підгрупами була статистично значима, $p=0,0001$).

Зміни у показниках біохімічного аналізу крові (підвищення рівня глюкози, АЛТ, АСТ, сечовини, креатиніну) та коагулограми (підвищений протромбінний

час, АЧТЧ, знижений протромбіновий індекс) достовірно частіше спостерігались у вакцинованих пацієнтів із тяжким та критичним перебігом захворювання.

Таблиця 3.1. Клініко-лабораторні особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів без попереднього захворювання в анамнезі (n=129)

Показник	Всі n=129	Середня тяжкість n=101	Тяжкий перебіг n=18	Критичний перебіг (померлі) n=10	P (F)
Наявність пневмонії абс, (%)	107 (83,0%)	79 (78,2%)	18 (100%)	10 (100%)	0,018*
Наявність дихальної недостатності (1,2,3 ступінь) абс, (%)	28 (23,1%)	0 (0%)	18 (100%)	10 (100%)	0,0001*
Наявність гарячки абс, (%)	129 (100%)	101 (100%)	18 (100%)	10 (100%)	0,999
Наявність кашлю абс, (%)	81 (62,8%)	60 (59,4%)	12 (66,7%)	9 (90,0%)	0,163
Наявність інших катаральних проявів абс, (%)	60 (46,5%)	48 (47,5%)	6 (33,3%)	6 (60,0%)	0,347
Норма ЗАК абс, (%)	25 (19,4%)	24 (23,8%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0,064
Лейкоцитоз абс, (%)	20 (15,5%)	12 (11,9%)	6 (33,3%)	2 (20,0%)	0,055
Лімфоцитоз абс, (%)	5 (3,9%)	5 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Абсолютна лімфопенія абс, (%)	59 (45,7%)	34 (33,7%)	15 (83,3%)	10 (100%)	0,0001*

(%)					
Підвищення ШОЕ абс, (%)	87 (67,4%)	63 (62,4%)	18 (100%)	6 (60,0%)	0,002*
СРБ (середні показники) (N - до 5 мг/л)	35,1±55,8 мг/л	23,7±40,2 мг/л	59,2±55,3 мг/л	106±111,4 мг/л	0,0001*
Підвищений рівень глюкози абс (%)	40 (31,0%)	22 (21,8%)	10 (55,6%)	8 (80,0%)	0,0001*
Підвищення рівня печінкових (АЛТ, АСТ) проб абс, (%)	18 (14,0%)	10 (9,9%)	4 (22,2%)	4 (40,0%)	0,016*
Підвищення рівня ниркових проб (сечовина, креатинін) абс, (%)	5 (3,9%)	0 (0%)	3 (16,7%)	2 (20,0%)	0,0001*
Нормальні показники коагулограми абс, (%)	43 (33,3%)	41 (40,6%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0,002*
Підвищений протромбіновий час, АЧТЧ абс, (%)	86 (66,7%)	60 (59,4%)	16 (88,9%)	10 (100%)	0,002*
Знижений протромбіновий індекс абс, (%)	18 (14,0%)	12 (11,9%)	6 (33,3%)	0 (0%)	0,029*

Примітка. *Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$; P (F) – оцінка вірогідності різниці за точним критерієм Фішера

Серед не вакцинованих пацієнтів, які захворіли на COVID-19 повторно (група II), гарячка спостерігалась у 90 пацієнтів (98,9%) без достовірної різниці між підгрупами за ступенем тяжкості перебігу захворювання ($p = 0,998$). Наявність

кашлю достовірно частіше можна було спостерігати у пацієнтів II групи із тяжким та критичним перебігом захворювання ($p=0,001$). За присутністю в клінічній картині інших катаральних проявів не вакциновані пацієнти різного ступеню тяжкості статистично значимо відрізнялись ($p=0,0001$).

Усі пацієнти II групи із тяжким та критичним перебігом COVID-19 мали пневмонію та дихальну недостатність ($p=0,0001$).

Нормальні показники загального аналізу крові у групі II були присутні лише у 4 середньо тяжких пацієнтів (8,0%). У даних пацієнтів в загальному аналізі крові частіше фіксувався лімфоцитоз ($p=0,037$), тоді як у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом – абсолютна лімфопенія ($p=0,0001$). Лейкоцитоз у загальному аналізі крові пацієнтів цієї групи дослідження зустрічався у 28 осіб (30,8%) та найчастіше фіксувався у пацієнтів з критичним перебігом захворювання (11 осіб (57,9%, різниця між підгрупами за ступенем тяжкості статистично значима, $p=0,005$). Підвищення ШОЕ статистично значимо не відрізнялось між не вакцинованими пацієнтами із середнім, тяжким та критичним перебігом захворювання ($p=0,388$).

Середні показники СРБ також статистично значимо відрізнялись між не вакцинованими пацієнтами із середнім, тяжким та критичним перебігом COVID-19 ($p=0,0001$). Для пацієнтів із середньою тяжкістю захворювання показники СРБ коливались на рівні $16,0 \pm 24,9$ мг/л, для пацієнтів із тяжким перебігом - $41,7 \pm 32,0$ мг/л, та для пацієнтів у критичному стані - $124,1 \pm 84,4$ мг/л.

Зміни у показниках біохімічного аналізу крові (підвищення рівня глюкози, показників АЛТ, АСТ, сечовини та креатиніну) та коагулограми (підвищений протромбіновий час, АЧТЧ, знижений протромбіновий індекс) достовірно частіше спостерігались у пацієнтів II групи із тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019.

Таблиця 3.2. Клініко-лабораторні особливості перебігу COVID-19 у не вакцинованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19 (n=91)

Показник	BCI n=91	Середня тяжкість	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	P (F)
----------	-------------	---------------------	-------------------	----------------------	-------

		n=55	n=22	(померлі) n=19	
Наявність пневмонії абс, (%)	77 (84,6%)	36 (72,0%)	22 (100%)	19 (100%)	0,0001*
Наявність дихальної недостатності (1,2,3 ступінь) абс, (%)	41 (45,1%)	0 (0%)	22 (100%)	19 (100%)	0,0001*
Наявність гарячки абс, (%)	90 (98,9%)	49 (98,0%)	22 (100%)	19 (100%)	0,998
Наявність кашлю абс, (%)	67 (73,6%)	31 (62,0%)	22 (100%)	14 (73,7%)	0,001*
Наявність інших катаральних проявів абс, (%)	37 (40,7%)	18 (36,0%)	19 (86,4%)	0 (0%)	0,0001*
Норма ЗАК абс, (%)	4 (4,4%)	4 (8,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,402
Лейкоцитоз абс, (%)	28 (30,8%)	9 (18,0%)	8 (36,4%)	11 (57,9%)	0,005*
Лімфоцитоз абс, (%)	11 (12,1%)	10 (20,0%)	1 (4,6%)	0 (0%)	0,037*
Абсолютна лімфопенія абс, (%)	37 (40,7%)	11 (22,0%)	15 (68,2%)	11 (57,9%)	0,0001*
Підвищення ШОЕ абс, (%)	77 (84,6%)	40 (80,0%)	19 (86,4%)	18 (94,7%)	0,388
СРБ (середні показники) (N - до 5 мг/л)	44,8±61,6 мг/л	16,0±24,9 мг/л	41,7±32,0 мг/л	124,1±84,4 мг/л	0,0001*
Підвищений рівень глюкози	45 (49,5%)	21 (42,0%)	6 (27,3%)	18 (94,7%)	0,0001*

абс (%)					
Підвищення рівня печінкових (АЛТ, АСТ) проб абс, (%)	4 (4,4%)	0 (0%)	3 (13,6%)	1 (5,3%)	0,023 *
Підвищення рівня ниркових (сечовина, креатинін) проб абс, (%)	17 (18,7%)	1 (2,0%)	4 (18,2%)	12 (63,2%)	0,0001*
Нормальні показники коагулограми абс, (%)	22 (24,2%)	16 (32,0%)	6 (27,3%)	0 (0%)	0,009*
Підвищений протромбіновий час, АЧТЧ абс, (%)	69 (75,8%)	34 (68,0%)	16 (72,7%)	19 (100%)	0,009*
Знижений протромбіновий індекс абс, (%)	26 (28,6%)	9 (18,0%)	7 (31,8%)	10 (52,6%)	0,015 *

Примітка. *Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$; P (F) – оцінка вірогідності різниці за точним критерієм Фішера

Отже, в результаті проведеного нами аналізу та порівняння виявлено, що в усіх пацієнтів обох груп дослідження із тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019 було діагностовано пневмонію та дихальну недостатність ($p=0,018$ та $p=0,0001$ відповідно).

В обох групах дослідження гарячка спостерігалась у всіх пацієнтів різного ступеню тяжкості без достовірної різниці між групами ($p=0,999$ для групи I та $p=0,998$ для групи II). В той час, коли такі клінічні ознаки, як кашель та інші катаральні прояви статистично значимо не відрізнялись у пацієнтів I групи середнього, тяжкого та критичного перебігу ($p=0,163$, $p=0,347$ відповідно), а в

групі II наявність цих симптомів достовірно частіше можна було спостерігати у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання ($p=0,001$ та $p=0,0001$ відповідно).

Серед основних відмінностей у змінах загального аналізу крові можна виділити те, що у не вакцинованих пацієнтів із повторним випадком COVID-19, що мали середній ступінь тяжкості, в загальному аналізі крові частіше фіксувався лімфоцитоз ($p=0,037$), на відміну від вакцинованих пацієнтів, у яких лімфоцитоз спостерігався без достовірної різниці між групами за ступенем тяжкості захворювання ($p=1,00$). У пацієнтів обох груп дослідження абсолютна лімфопенія достовірно частіше зустрічалась у хворих із тяжким перебігом ($p=0,0001$). Підвищення ШОЕ у вакцинованих пацієнтів статистично значимо відрізнялось між хворими із середнім, тяжким та критичним перебігом захворювання ($p=0,002$), але не відрізнялось у не вакцинованих пацієнтів, що хворіли на COVID-19 раніше ($p=0,388$).

Середні показники СРБ наростали у міру збільшення тяжкості перебігу COVID-19 в обох групах порівняння. Так, для пацієнтів I групи із середнім ступенем тяжкості значення СРБ коливалось в межах $23,7 \pm 40,2$ мг/л, для тяжких - $59,2 \pm 55,3$ мг/л, для критичних - $106 \pm 111,4$ мг/л (різниця між групами статистично значима, $p=0,0001$). Для пацієнтів II групи із середньою тяжкості показники СРБ коливались на рівні $16,0 \pm 24,9$ мг/л, для пацієнтів із тяжким перебігом - $41,7 \pm 32,0$ мг/л, та для пацієнтів із критичним перебігом - $124,1 \pm 84,4$ мг/л ($p=0,0001$).

Зміни у показниках біохімічного аналізу крові, а саме наявність цитолітичного синдрому та підвищення рівнів глюкози та ниркових проб, а також зміни в показниках коагулограми (підвищення протромбінового часу, АЧТЧ, зниження протромбінового індексу) достовірно частіше спостерігались у пацієнтів обох груп дослідження із тяжким та критичним перебігом захворювання.

Таким чином, отримані нами результати розширюють розуміння клінічного перебігу в залежності від змін основних лабораторних показників у пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019, які були госпіталізовані.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ВПЛИВУ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ 2019 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ОБОХ ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ

Фрагментом нашої роботи стало вивчення та оцінка коморбідних станів, як можливих чинників впливу на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019, у госпіталізованих пацієнтів в залежності від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання COVID-19 [105].

220 госпіталізованих пацієнтів, що включені в наше дослідження, були розподілені на дві групи: вакциновані пацієнти, що раніше не хворіли на COVID-19, (група I, $n = 129$) та не вакциновані пацієнти з перенесеним інфікуванням вірусом SARS-CoV-2 в анамнезі (група II, $n = 91$).

Для подальшого аналізу усіх пацієнтів обох груп дослідження було поділено на три підгрупи за віком: ≤ 39 років, 40—69 років, ≥ 70 років; та на дві підгрупи за ступенем тяжкості перебігу захворювання (відповідно до критеріїв, визначених в протоколі «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)) [37]: середній ступінь тяжкості та тяжкий перебіг (серед пацієнтів із тяжким перебігом були зафіксовані летальні випадки).

Так, у групі I пацієнти із віком ≤ 39 років, склали 13 осіб (10,1%), пацієнти із віком 40-69 років склали 58 осіб (44,95%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали також 58 осіб (44,95%); пацієнти середнього ступеню тяжкості склали 101 особу (78,3%), пацієнти у тяжкому стані склали 28 осіб (21,7%). Серед пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 у групі I було зафіксовано 10 смертей (7,75%).

У групі II пацієнти із віком ≤ 39 років склали 9 осіб (9,9%), пацієнти із віком 40-69 років склали 36 осіб (39,6%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 46 осіб (50,5%); пацієнти середнього ступеню тяжкості склали 50 осіб (54,9%), пацієнти у

тяжкому стані склали 41 особу (45,1%). 19 пацієнтів II групи (20,9%), які мали тяжкий перебіг захворювання, померли.

Інформація про наявність супутніх хронічних захворювань систематизувалась на основі даних анамнезу пацієнтів, проведених в стаціонарі додаткових лабораторно-інструментальних досліджень та консультацій суміжних спеціалістів.

Серед супутньої патології в обох групах найчастіше зустрічались наступні захворювання: гіпертонічна хвороба була присутня у 142 пацієнтів (64,5%), ішемічна хвороба серця у 106 пацієнтів (48,2%), цукровий діабет 2 типу у 44 пацієнтів (20,0%). Поєднання двох і більше патологій було виявлено у 121 пацієнта (55,0%).

Поміж 129 вакцинованих пацієнтів, які раніше не мали підтвердженого інфікування вірусом SARS-CoV-2 (група I), у 87 осіб (67,4%) було виявлено гіпертонічну хворобу, у 59 осіб (45,7%) – ішемічну хворобу серця, у 25 осіб (19,4%) – цукровий діабет 2 типу. 71 із 129 пацієнтів I групи (55%) мали поєднання двох і більше супутніх захворювань.

Поміж 91 не вакцинованих пацієнтів, що хворіли на коронавірусну хворобу 2019 раніше (група II), гіпертонічну хворобу було діагностовано у 55 осіб (60,4%), ішемічну хворобу серця фіксували у 47 осіб (51,6%), цукровий діабет 2 типу – у 19 осіб (20,9%). 50 із 91 пацієнтів II групи (54,9%) мали поєднання двох та більше супутніх захворювань.

Відразу слід зазначити, що всі пацієнти обох груп дослідження у віковій підгрупі ≤ 39 років мали середньо тяжкий перебіг коронавірусної хвороби 2019. Жоден пацієнт із даної вікової підгрупи не мав підтверджених супутніх захворювань.

В таблицях 4.1 та 4.2 представлений аналіз супутньої патології для групи I дослідження у визначених вікових підгрупах відповідно до ступеню тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019.

Проведений аналіз показав, що у групі I серед вакцинованих пацієнтів старше 70 років, що мали середній ступінь тяжкості COVID-19, гіпертонічна

хвороба зустрічається у 40 осіб (93,0%), а серед цих пацієнтів віком 40-69 років у 22 осіб (48,9%). Ішемічна хвороба серця була присутня у 26 пацієнтів (60,47%) середнього ступеню тяжкості захворювання старше 70 років та у 12 пацієнтів (26,67%) віком 40-69 років.

Тобто гіпертонічна хвороба достовірно частіше в 1,8 рази ($p=0,0001$) фіксувалась у пацієнтів віком ≥ 70 років із середньо тяжким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів 40-69 років, а ішемічна хвороба серця – у 2,2 рази відповідно ($p=0,0001$).

Таблиця 4.1. Аналіз супутньої патології у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів без попереднього захворювання в анамнезі, що мали середню тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019

Вік		≤ 39 років	40-69	≥ 70	Всі
Група І	Відсутність ГХ	13(100%)	23(51,1%)	3(7,0%)	38(37,6%)
	Наявність ГХ	-	22(48,9%)	40(93,0%)	63(62,4%)
	P (F)	0,0001*			
	Відсутність ІХС	13 (100%)	33 (73,33%)	17 (39,53%)	63 (62,38%)
	Наявність ІХС	-	12 (26,67%)	26 (60,47%)	38 (37,62%)
	P (F)	0,0001 *			
	Відсутність ЦД 2 типу	13 (100%)	41 (91,11%)	30 (69,77%)	84 (83,17%)
	Наявність ЦД 2 типу	-	4 (8,89%)	13 (30,23%)	17 (16,83%)
	P (F)	0,007 *			

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

*Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$; P (F) – точний критерій Фішера.

У той же час встановлено, що у вакцинованих пацієнтів старше 70 років І групи дослідження, що мали тяжкий перебіг коронавірусної хвороби 2019, гіпертонічна хвороба зустрічалась у 15 осіб (100%), а у цих пацієнтів вікової підгрупи 40-69 років – у 9 осіб (69,2%). Також усі пацієнти І групи старше 70

років із тяжким перебігом мали ішемічну хворобу серця, а серед цих пацієнтів віком 40-69 років дане захворювання зустрічалось у 6 осіб (46,15%).

Отже, частота виявлення гіпертонічної хвороби була у 1,7 більшою ($p=0,035$) у вакцинованих пацієнтів старше 70 років із тяжким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів віком 40-69 років, а частота виявлення ішемічної хвороби серця була вищою у 2,5 раз ($p=0,001$) відповідно.

13 пацієнтів (30,23%) середнього ступеню тяжкості старше 70 років мали ЦД 2 типу, серед тяжких пацієнтів у цій віковій підгрупі їх було 7 (46,67%). Серед пацієнтів віком 40-69 років 4 особи (8,89%) із середнім ступенем тяжкості та 1 особа (7,69%) із тяжким перебігом мали в супутніх захворюваннях ЦД 2 типу. Таким чином, частота виявлення цукрового діабету 2 типу статистично значимо відрізнялась в обох вікових підгрупах серед вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019, із середнім та тяжким перебігом захворювання ($p=0,007$ та $p=0,004$ відповідно). Проте враховуючи обмежений об'єм вибірки пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, отримані результати потребують подальших досліджень.

Таблиця 4.2. Аналіз супутньої патології у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів без попереднього захворювання в анамнезі, що мали тяжкий перебіг коронавірусної хвороби 2019

Вік		≤39 років	40-69	≥70	Всі
Група І	Відсутність ГХ	-	4 (30,8%)	-	4 (14,3%)
	Наявність ГХ	-	9 (69,2%)	15 (100%)	24 (85,7%)
	P (F)	0,035 *			
	Відсутність ІХС	-	7 (53,85%)	0 (0%)	7 (25%)
	Наявність ІХС	-	6 (46,15%)	15 (100%)	21 (75%)
	P (F)	0,001 *			
	Відсутність ЦД 2 типу	-	12 (92,31%)	8 (53,33%)	20 (71,43%)
	Наявність ЦД 2 типу	-	1 (7,69%)	7 (46,67%)	8 (28,57%)
	P (F)	0,004 *			

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

*Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$; Р (F) – точний критерій Фішера.

В таблицях 4.3 та 4.4 представлений аналіз супутньої патології для групи II дослідження у визначених вікових підгрупах відповідно до ступеню тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019.

Серед не вакцинованих пацієнтів II групи, що захворіли коронавірусною хворобою 2019 повторно та мали середній ступінь тяжкості перебігу захворювання, гіпертонічна хвороба зустрічалась у 11 осіб (57,89%) старше 70 років та у 9 осіб (40,91%) віком 40-69 років; ішемічну хворобу серця було діагностовано у 10 пацієнтів II групи (52,63%) старше 70 років із середньо тяжким перебігом та у 7 пацієнтів (31,82%) у віковій підгрупі 40-69 років.

Можна зробити висновок, що частота виявлення гіпертонічної хвороби у віковій підгрупі старше 70 років серед хворих середнього ступеню тяжкості статистично значимо не відрізнялась від пацієнтів 40-69 років ($p = 0,079$). Тоді як, ішемічна хвороба серця достовірно частіше зустрічалась у середньо тяжких пацієнтів старше 70 років ($p = 0,017$).

Таблиця 4.3. Аналіз супутньої патології у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19, та мали середню тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019

Вік		≤39 років	40-69	≥70	Всі
Група II	Відсутність ГХ	8 (88,89%)	13 (59,09%)	8 (42,11%)	29 (58%)
	Наявність ГХ	1 (11,11%)	9 (40,91%)	11 (57,89%)	21 (42%)
	Р (F)	0,079			
	Відсутність ІХС	9 (100%)	15 (68,18%)	9 (47,37%)	33 (66%)
	Наявність ІХС	-	7 (31,82%)	10 (52,63%)	17 (34%)
	Р (F)	0,017 *			
	Відсутність ЦД 2 типу	9 (100%)	18 (81,82%)	12 (63,16%)	39 (78%)
	Наявність	-	4 (18,18%)	7 (36,84%)	11 (22%)

	ЦД 2 типу				
	P (F)	0,084			

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

*Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$; P (F) – точний критерій Фішера.

Серед не вакцинованих пацієнтів II групи із тяжким перебігом захворювання гіпертонічна хвороба зустрічалась у 2,8 разів частіше у віковій підгрупі старше 70 років ($p=0,022$), а ішемічна хвороба серця у 3,3 рази частіше ($p=0,0026$), порівняно із підгрупою 40-69 років. Так, 25 осіб (92,59%) старше 70 років та 9 осіб (64,29%) віком 40-69 років мали гіпертонічну хворобу; 23 пацієнта (85,19%) у віковій підгрупі ≥ 70 років та 7 пацієнтів (50,0%) віком 40-69 років страждали на ішемічну хворобу серця.

Цукровий діабет 2 типу було діагностовано у 7 пацієнтів (36,84%) старше 70 років та у 4 пацієнтів (18,18%) 40-69 років із середньо тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019. У тяжких пацієнтів II групи віком старше 70 років ЦД 2 типу фіксувався у 6 осіб (22,22%) та у 2 осіб (14,29%) у віковій підгрупі 40-69 років. Отже, дана супутня патологія зустрічалася без достовірної різниці між віковими підгрупами серед пацієнтів середнього та тяжкого перебігу у групі II ($p=0,084$ і $p=0,692$ відповідно).

Таблиця 4.4. Аналіз супутньої патології у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19, та мали тяжкий перебіг коронавірусної хвороби 2019

Вік		≤ 39 років	40-69	≥ 70	Всі
Група II	Відсутність ГХ	-	5 (35,71%)	2 (7,41%)	7 (17,07%)
	Наявність ГХ	-	9 (64,29%)	25 (92,59%)	34 (82,93%)
	P (F)	0,022 *			
	Відсутність ІХС	-	7 (50%)	4 (14,81%)	11 (26,83%)
	Наявність ІХС	-	7 (50%)	23 (85,19%)	30 (73,17%)
	P (F)	0,026 *			
	Відсутність	-	12 (85,71%)	21	33

	ЦД 2 типу			(77,78%)	(80,49%)
	Наявність ЦД 2 типу	-	2 (14,29%)	6 (22,22%)	8 (19,51%)
	P (F)	0,692			

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

*Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$; P (F) – точний критерій Фішера.

В рамках нашого дослідження також був проведений аналіз частоти виявлення супутньої патології у загальній популяції пацієнтів ($n=220$) із середньо тяжким та тяжким перебігом захворювання (таблиця 4.5). Так, гіпертонічна хвороба достовірно частіше зустрічалась серед пацієнтів обох груп із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 (84,1% проти 55,6%, $p=0,001$), ішемічна хвороба серця також достовірно частіше зустрічалась у тяжких пацієнтів (73,9% проти 36,4%, $p=0,0001$). Наявність цукрового діабету 2 типу статистично значимо не відрізнялась у пацієнтів середнього ступеню тяжкості та пацієнтів із тяжким перебігом захворювання ($p=0,424$).

Таблиця 4.5. Частота виявлення супутньої патології у загальній популяції госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 ($n=220$)

Показник	Тяжкий перебіг (тяжкі та померлі) $n=69$	Середня тяжкість $n=151$	OR (95%CI) Для тяжкого перебігу	P
Наявність ГХ	58 (84,1%)	84 (55,6%)	4,2 (2,0-9,5)	0,001*
Наявність ІХС	51 (73,9%)	55 (36,4%)	4,9 (2,5-9,8)	0,0001*
Наявність ЦД 2 типу	16 (23,2%)	28 (18,5%)	1,3 (0,6-2,8)	0,424

Примітка. *Різниця між групами порівняння вважається статистично значимою при рівні значущості $p < 0,05$ (оцінка за критерієм Хі-квадрат)

В результаті проведеного нами дослідження можна дійти висновку, що супутня хронічна серцево-судинна патологія є предиктором тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 у пацієнтів старше 40 років.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ВПЛИВУ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРОВЕДЕНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ, А САМЕ ТИПУ ОТРИМАНИХ ВАКЦИН ТА ПРОЙДЕНОГО КУРСУ ЩЕПЛЕННЯ, НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ 2019 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЗАХВОРІЛИ ВПЕРШЕ

Для кращого розуміння перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли, нами було проведено вивчення, аналіз та порівняння можливого впливу особливостей проведеної вакцинації, а саме типу отриманих вакцин та пройденого курсу щеплення, на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019 у даної категорії пацієнтів, які захворіли вперше [106].

129 госпіталізованих вакцинованих пацієнтів було поділено на дві групи за ступенем тяжкості перебігу COVID-19 (відповідно до критеріїв, визначених в протоколі «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)) [37]: пацієнти із середнім ступенем тяжкості (n=101) та пацієнти, що мали тяжкий перебіг захворювання (n=28). Серед пацієнтів із тяжким перебігом було 10 осіб із критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019, які померли. Причиною смерті стала гостра серцево-судинна недостатність.

Відповідно до типу отриманої вакцини всіх вакцинованих пацієнтів було поділено на тих, хто отримав щеплення мРНК-вакцинами (Pfizer або Moderna), та тих, хто отримав щеплення інактивованою вакциною (CoronaVac). Пацієнтів першої групи налічувалось 47 (36%) осіб, а другої – 82 (64%) особи.

Розподіл пацієнтів за типом отриманої вакцини та ступенем тяжкості перебігу захворювання зображено в таблиці 5.1.

Серед групи вакцинованих пацієнтів, які були щеплені мРНК-вакцинами, 39 осіб (82,98%) мали середній ступінь тяжкості перебігу коронавірусної хвороби

2019, а 8 осіб (17,02%) мали тяжкий перебіг захворювання. Тоді як серед тих пацієнтів що отримали щеплення інактивованою вакциною, 62 особи (75,61%) були із середнім ступенем тяжкості COVID-19, а 20 осіб (24,39%) із тяжким перебігом захворювання. Серед померлих пацієнтів із критичним перебігом 2 особи (20%) були вакциновані мРНК-вакцинами, 8 осіб (80%) отримали щеплення інактивованою вакциною CoronaVac.

Таблиця 5.1 Розподіл групи вакцинованих госпіталізованих пацієнтів відповідно до типу отриманої вакцини та ступеню тяжкості коронавірусної хвороби 2019 (n=129)

Тип вакцини	Середній ступінь тяжкості (n=101)	Тяжкий перебіг (n=28)	Всього (129)	P (z)
мРНК-вакцини (Pfizer, Moderna)	39 (82,98%)	8 (17,02%)	47 (100%)	p=0,0001
Інактивована вакцина (Coronavac)	62 (75,61%)	20 (24,39%)	82 (100%)	p=0,0001
ВСЬОГО	101 (78,29%)	28 (21,71%)	129 (100%)	p=0,0001

Примітка. P (z) – за критерієм порівняння пропорцій

Пацієнти, які отримали вакцинацію, достовірно частіше мали середньо тяжкий перебіг захворювання ($p=0,0001$). Серед пацієнтів із перебігом середньої тяжкості COVID-19 частка вакцинованих мРНК-вакцинами склала 38,6%, а частка тих, що отримали інактивовану вакцину CoronaVac, - 61,4%, при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби 2019 частка таких пацієнтів склала 28,6% та 71,4% відповідно. Нульову гіпотезу дослідження припускала пропорційний склад госпіталізованих вакцинованих пацієнтів відповідно до типу отриманої вакцини. Проте в структурі всіх госпіталізованих вакцинованих пацієнтів незалежно від тяжкості перебігу захворювання переважали ті, що отримали щеплення інактивованою вакциною CoronaVac ($p=0,004$).

За курсом пройденого щеплення було виділено дві групи пацієнтів: ті, що отримали повний курс вакцинації (2 дози), склали 117 (91%) осіб, та ті пацієнти, що отримали частковий курс вакцинації (1 доза), – 12 (9%) осіб.

В таблиці 5.2 наведено розподіл усієї вибірки вакцинованих госпіталізованих пацієнтів відповідно до отриманого курсу щеплень та ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019.

Серед групи вакцинованих пацієнтів із повним курсом щеплень 94 особи (80,3%) мали середньо тяжкий перебіг захворювання, а 23 особи (19,7%) – тяжкий перебіг. Серед тих пацієнтів, які отримали частковий курс вакцинації, 7 осіб (58,3%) були із середнім ступенем тяжкості COVID-19 та 5 осіб (41,7%) із тяжким перебігом. Померлі пацієнти із пройденим повним курсом щеплень склали 8 осіб (80%), із частковим курсом щеплень – 2 особи (20%).

Пацієнти, що отримали повний курс вакцинації, достовірно частіше мали середню ступінь тяжкості коронавірусної хвороби 2019 ($p=0,001$). Так, серед загальної вибірки вакцинованих госпіталізованих пацієнтів таких пацієнтів було 94 особи (72,9%). Серед пацієнтів, що отримали частковий курс вакцинації, середній та тяжкий перебіг хвороби зустрічався без статистично значимої різниці між групами ($p=0,234$).

Таблиця 5.2. Розподіл групи вакцинованих госпіталізованих пацієнтів відповідно до отриманого курсу щеплення та ступеню тяжкості коронавірусної хвороби 2019

Курс щеплення	Середній ступінь тяжкості (n=101)	Тяжкий перебіг (n=28)	Всього (n=129)	P (z)
Повний	94 (80,3%)	23 (19,7%)	117 (100%)	$p=0,001$
Частковий	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100%)	$p=0,234$
ВСЬОГО	101 (78,3%)	28 (21,7%)	129 (100%)	$p=0,001$

Примітка. P (z) – за критерієм порівняння пропорцій

Нами також було проведено дослідження тривалості імунного захисту (ТІЗ) у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які захворіли на коронавірусну хворобу 2019 вперше. ТІЗ визначався у місяцях від моменту отримання останньої дози щеплення до моменту інфікування вірусом SARS-CoV-2, яке підтверджувалось лабораторно.

Було виділено три підгрупи вакцинованих госпіталізованих пацієнтів в залежності від тривалості імунного захисту: ті, що захворіли через ≤ 6 місяців після щеплення, ті, що захворіли в проміжку 7-12 місяців, та ті, що захворіли ≥ 13 місяців після отримання останньої дози вакцини.

Розподіл вакцинованих госпіталізованих пацієнтів відповідно до ТІЗ та ступеню тяжкості перебігу COVID-19 наведено у таблиці 5.3.

Серед загальної вибірки вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, ті що захворіли ≤ 6 місяців після вакцинації, склали 64 особи (49,6%), ті, що захворіли в часовому проміжку 7-12 місяців, склали 37 осіб (28,7%), а ті, що захворіли ≥ 13 місяців після отримання останньої дози щеплення – 28 осіб (21,7%).

Таблиця 5.3. Розподіл у групі вакцинованих госпіталізованих пацієнтів за ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019 та ТІЗ (n=129)

ТІЗ, місяців	Група вакцинованих пацієнтів			
	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	n=101	n=18	n=10	n=129
≤ 6	55 (54,5%)	6 (33,3%)	3 (30%)	64 (49,6%)
7-12	29 (28,7%)	6 (33,3%)	2 (20%)	37 (28,7%)
≥ 13	17 (16,8%)	6 (33,3%)	5 (5%)	28 (21,7%)

Також було визначено середні значення тривалості імунного захисту відповідно до ступеню тяжкості перебігу COVID-19 (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4. Аналіз тривалості імунного захисту (ТІЗ) у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів (n=129)

Ступінь тяжкості COVID-19	K-сть	ТІЗ, міс	SD	Min	Max	95% ДІ
---------------------------	-------	----------	----	-----	-----	--------

Середній	101	7	5	1	20	6-8
Тяжкий	28	9	5	1	16	6-11
Померлі	10	11	5	4	19	7-14

Примітка. SD – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал.

Методом множинних порівнянь Шеффе для тривалості імунного захисту було визначено наступне: середній термін, який пройшов від моменту отримання останньої дози щеплення, для вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, що мали середньо тяжкий перебіг COVID-19, склав 7 місяців; для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання – 9 місяців; для критичних пацієнтів, які померли – 11 місяців.

Відмінності середніх значень ТІЗ в парах груп "Середній/Тяжкий" та "Тяжкий/Померлі" не є статистично значущими (відповідні рівні $p=0,34$ та $p=0,52$). Середні значення ТІЗ в парі груп "Середній/Померлі" відрізняються на граничному рівні статистичної значущості $p=0,05$.

На рисунку 5.1 представлена діаграма розмаху ТІЗ у підгрупах вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які раніше не хворіли, в залежності від ступеня тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019.

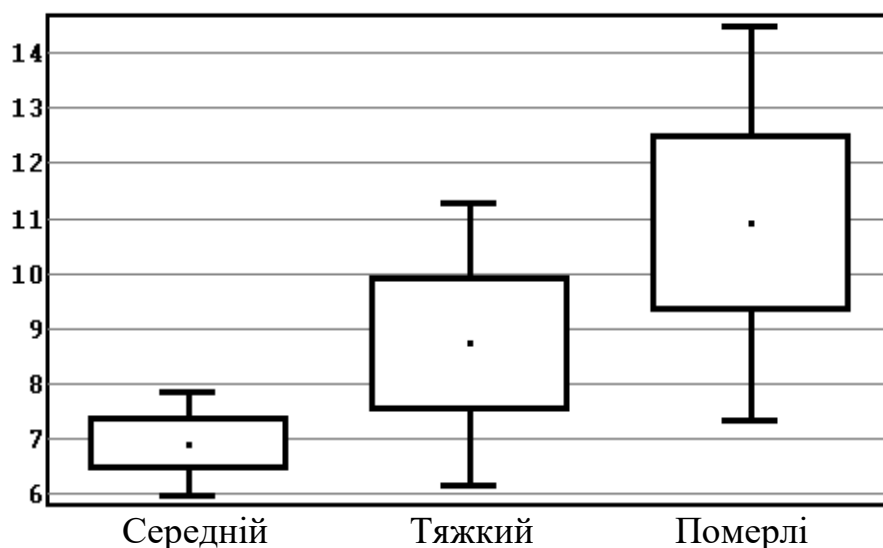


Рис. 5.1. Діаграма розмаху тривалості імунного захисту (ТІЗ) у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів (n=129) за ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019

Окремо був проведений аналіз та порівняння тривалості імунного захисту у групі не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного COVID-19 для кращого розуміння можливої різниці у сформованому імунітеті після перенесеного захворювання та після отриманої вакцинації.

Для даної групи пацієнтів ТІЗ розраховувалась з моменту одужання від первинного епізоду коронавірусної хвороби 2019 до моменту повторного зараження вірусом SARS-CoV-2.

У таблиці 5.5 наведено розподіл відповідно до ТІЗ та ступеню тяжкості перебігу COVID-19 у госпіталізованих не вакцинованих перехворілих пацієнтів.

Серед 91 не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою 2019 в анамнезі, 7 осіб (7,7%) захворіли повторно ≤ 6 місяців, 44 особи (48,4%) захворіли повторно в часовому проміжку 7-12 місяців, а 40 осіб (43,9%) захворіли знову ≥ 13 місяців після первинного захворювання.

Таблиця 5.5. Розподіл у групі не госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19, за ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019 та ТІЗ (n=91)

	Група не вакцинованих пацієнтів			
ТІЗ, місяців	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий перебіг	Критичний перебіг	Всього
	n=50	n=22	n=19	n=91
≤ 6	5 (10%)	2 (9,1%)	0 (0%)	7 (7,7%)
7-12	28 (56%)	9 (40,9%)	7 (36,8%)	44 (48,4%)
≥ 13	17 (34%)	11 (50%)	12 (63,2%)	40 (43,9%)

Було визначено середні значення ТІЗ відповідно до ступеню тяжкості перебігу COVID-19 для не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, що хворіють повторно (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6. Аналіз тривалості імунного захисту (ТІЗ) у групі не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, що перехворіли COVID-19 (n=91)

Ступінь тяжкості COVID-19	K-сть	ТІЗ, міс	SD	Min	Max	95% ДІ
---------------------------	-------	----------	----	-----	-----	--------

Середній	50	11	4	5	20	10-12
Тяжкий	22	14	5	6	22	11-16
Померлі	19	15	4	7	22	13-17

Примітка. SD – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал.

Методом множинних порівнянь Шеффе для тривалості імунного захисту у не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів із перенесеним COVID-19 в анамнезі було визначено наступне: середній термін, який пройшов від моменту первинного захворювання до повторного зараження, для не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, що мали середньо тяжкий перебіг COVID-19, склав 11 місяців; для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання – 14 місяців; для критичних пацієнтів, які померли – 15 місяців.

Відмінності середніх значень ТІЗ в парах груп "Середній/Тяжкий" та "Тяжкий/Померлі" не є статистично значущими (відповідні рівні $p=0,11$ та $p=0,63$). Середні значення ТІЗ в парі груп "Середній/Померлі" відрізняються на рівні статистичної значущості $p<0,01$.

На рисунку 5.2 представлена діаграма розмаху ТІЗ у підгрупах не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів в залежності від ступеня тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019.

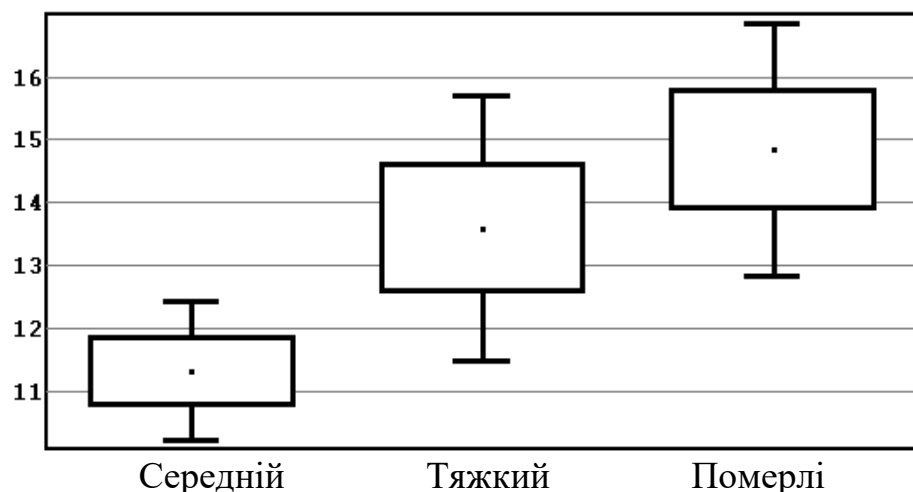


Рис. 5.2. Діаграма розмаху тривалості імунного захисту (ТІЗ) у не вакцинованих госпіталізованих перехворілих пацієнтів ($n=91$) за ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019

Проведене нами дослідження виявило, що час, який пройшов від моменту вакцинації до інфікування вірусом SARS-CoV-2, у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які раніше не хворіли, вірогідно менший, ніж час після перенесеного первинної коронавірусної хвороби 2019 до моменту повторного зараження у не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів із випадком COVID-19 в анамнезі.

Отримані нами результати показують, що ефект від отриманого природного імунітету після перенесеного захворювання може бути довготриваліший ніж після проведеної вакцинації.

Вакциновані особи можуть мати менший ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 та летальних випадків, пов'язаних із інфікуванням вірусом SARS-CoV-2.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОСТІ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ 2019 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСУ ТА ІСТОРІЇ ПОПЕРЕДНЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Значний інтерес світової наукової спільноти полягає у вивченні та порівнянні особливостей можливого впливу проведеної вакцинації та попередньо перенесеної коронавірусної хвороби 2019 на показники летальності від даного захворювання.

Тому, одним із завдань нашого дослідження було порівняння ризиків летальності від коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли, та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання, які не були вакциновані, різної статі та різних вікових груп [107].

220 пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019, які перебували на стаціонарному лікуванні, було поділено на дві основні групи дослідження: вакциновані госпіталізовані пацієнти, які раніше не хворіли на COVID-19 (група I, n=129), та не вакциновані госпіталізовані пацієнти, що мали в анамнезі підтверджений лабораторно випадок інфікування вірусом SARS-CoV-2 (група II, n=91).

Пацієнтів обох груп дослідження було також поділено на три підгрупи за ступенем тяжкості перебігу захворювання: середній ступінь тяжкості, тяжкий перебіг, критичний перебіг (згідно визначених критеріїв протоколу «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) [37]). Усі пацієнти обох груп дослідження із критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019 померли.

В групі I пацієнти середнього ступеню тяжкості склали 101 особу (78,3%), пацієнти у тяжкому стані склали 18 осіб (13,95%), пацієнти у критичному стані склали 10 осіб (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%).

Окремо було визначено три вікові підгрупи, для яких надалі досліджувались та аналізувались ризики летальності від COVID-19: ≤ 39 років, 40-60 років, ≥ 70 років.

В групі I пацієнти із віком ≤ 39 років склали 13 осіб (10,1%), пацієнти із віком 40-69 років склали 58 осіб (44,95%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 58 осіб (44,95%); в групі II пацієнти із віком ≤ 39 років склали 9 осіб (9,9%), пацієнти із віком 40-69 років склали 36 осіб (39,6%), пацієнти із віком ≥ 70 років склали 46 осіб (50,5%).

Група I налічувала 74 жінки (57,4%) та 55 чоловіків (42,6%); група II налічувала 49 жінок (53,8%) та 42 чоловіків (46,2%).

У віковій підгрупі пацієнтів ≤ 39 років летальних випадків від захворювання на COVID-19 в обох групах дослідження не було зафіксовано. Тому далі у порівняльному аналізі розглядається дві вікові підгрупи вакцинованих госпіталізованих пацієнтів (група I), які раніше не хворіли, та не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання (група II): 40-69 років та ≥ 70 років.

Першим етапом нашого дослідження було проведення аналізу та порівняння ризиків летальності у групі I та групі II дослідження між віковими підгрупами пацієнтів 40-69 років та пацієнтів ≥ 70 років незалежно від статі.

На рисунку 6.1 зображена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед чоловічої та жіночої статі у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів між віковими підгрупами пацієнтів 40-69 років та пацієнтів ≥ 70 років.

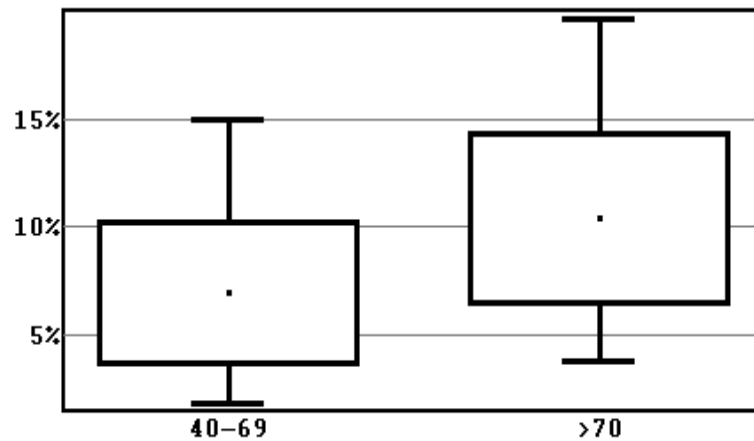


Рис. 6.1. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) чоловічої та жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58)

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ – частота летальних випадків) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) у вікових підгрупах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58) продемонструвало наступні результати:

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

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

При порівнянні частоти летальних випадків у вакцинованих пацієнтів (група I) у вікових підгрупах 40-69 років (n=58) та ≥70 років (n=58) статистично значущої різниці ризиків не було виявлено (p=0,742).

На рисунку 6.2 зображена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед чоловічої та жіночої статі у не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів між віковими підгрупами пацієнтів 40-69 років та пацієнтів ≥70 років.

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) у вікових підгрупах 40-69 років (n=36) та ≥70 років (n=46) продемонструвало наступні результати:

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

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

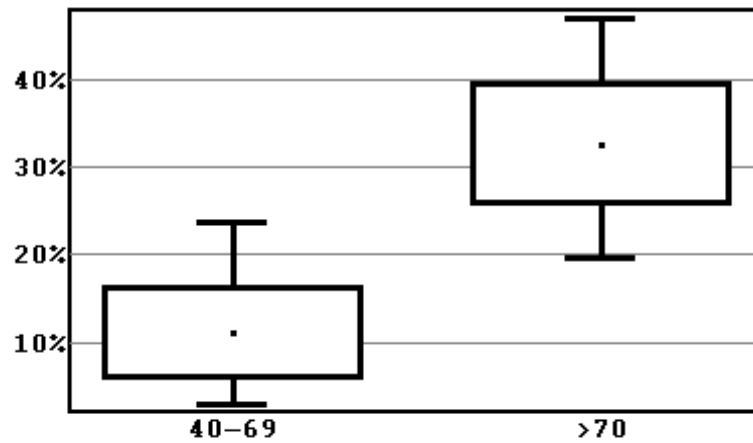


Рис. 6.2. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) чоловічої та жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=36) та ≥ 70 років (n=46)

Ризики летальних випадків у вікових підгрупах 40-69 років (n=36) та ≥ 70 років (n=46) госпіталізованих не вакцинованих перехворілих пацієнтів (група II) чоловічої та жіночої статі статистично значимо відрізняються ($p=0,038$).

При цьому, ризик в підгрупі ≥ 70 виявляється більшим ніж у підгрупі 40-69 на 21,5% (95% ВІ 3,1-37,4). Ризики летальних випадків у підгрупі ≥ 70 , в середньому, майже у 3 рази вищі ніж у підгрупі 40-69 і характеризуються відношенням ризиків $VP=2,93$ (95% ВІ 1,07-8,08).

Далі нами було проведено визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років, яке продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.3 зображена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років.

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58)

чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,742$).

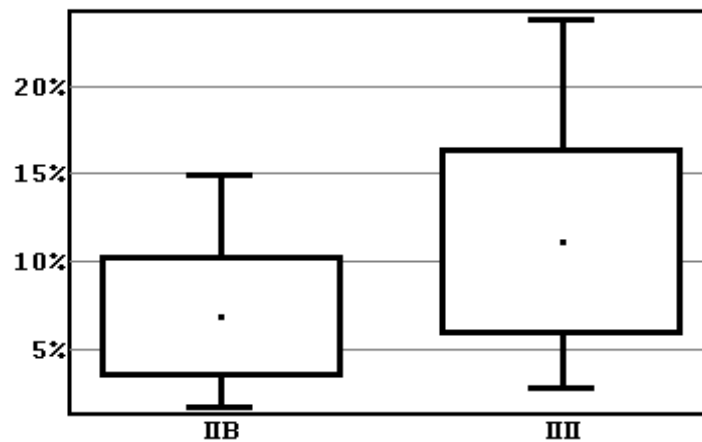


Рис 6.3. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=36) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.4 зображено діаграму розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років.

Ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,011$).

При цьому, ризик в групі II не вакцинованих перехворілих пацієнтів виявляється більшим ніж у групі I вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019, на 22,3% (95%ВІ 6,5-37,7). Ризики летальних

випадків у групі II, в середньому, майже у 3 рази вищі ніж у групі I і характеризуються відношенням ризиків $BP=3,15$ (95% ВІ 1,33-7,48).

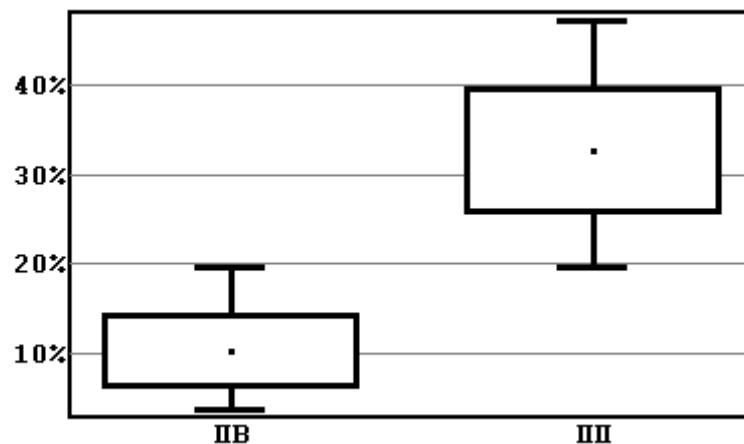


Рис. 6.4. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=46) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=58) чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років

Наступним кроком нашого дослідження було проведення аналізу ризиків летальності від коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів обох груп дослідження чоловічої статі.

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=27) та ≥ 70 років (n=22) продемонструвало наступні результати:

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

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

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

На рисунку 6.5 представлена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=27) та ≥ 70 років (n=22).

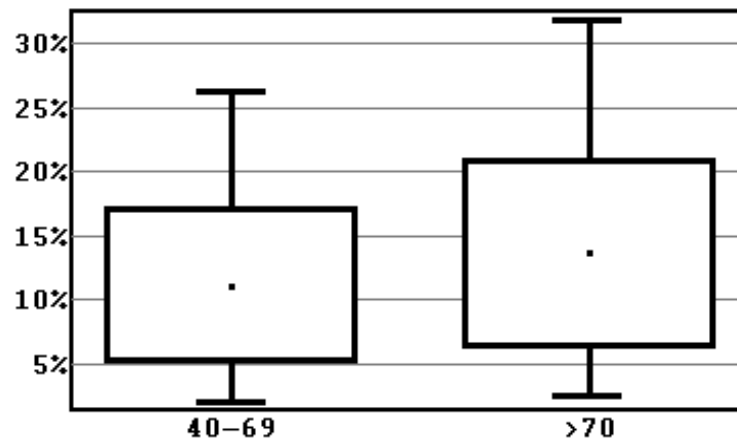


Рис. 6.5. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=27) та ≥ 70 років (n=22)

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=21) та ≥ 70 років (n=16) продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.6 представлена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=21) та ≥ 70 років (n=16).

При порівнянні ЧЛВ у перехворілих пацієнтів (група II) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=21) та ≥ 70 років (n=16) наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,412$).

Проте, різниця ризиків в групах складає 17,0%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок, отримані дані потребують подальших досліджень.

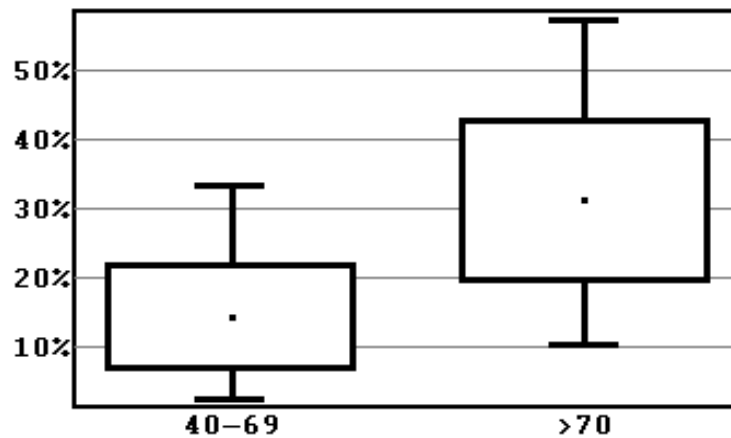


Рис 6.6 Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=21) та ≥ 70 років (n=16)

Далі було проведено визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої статі у віковій підгрупі 40-69 років, яке продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.7 зображена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=21) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=27) чоловічої статі у віковій підгрупі 40-69 років.

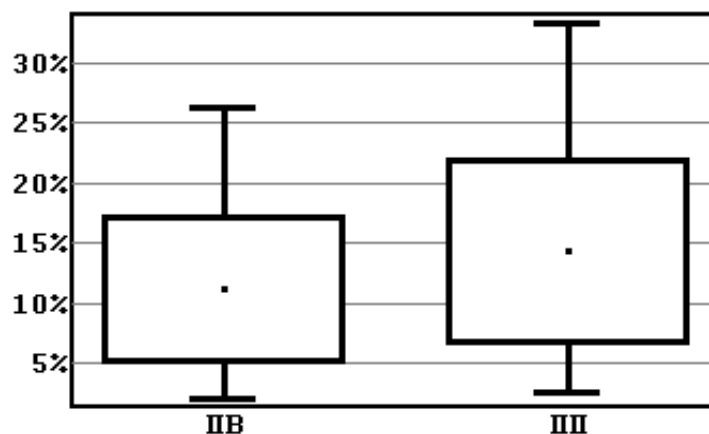


Рис. 6.7. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=21) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=27) чоловічої статі у віковій підгрупі 40-69 років

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих не вакцинованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=21) та вакцинованих пацієнтів (ПВ), які раніше не хворіли на COVID-19 (n=27), чоловічої статі у віковій підгрупі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,913$).

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих пацієнтів (ПВ та ПП) чоловічої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.8 представлена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=16) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=22) чоловічої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років.

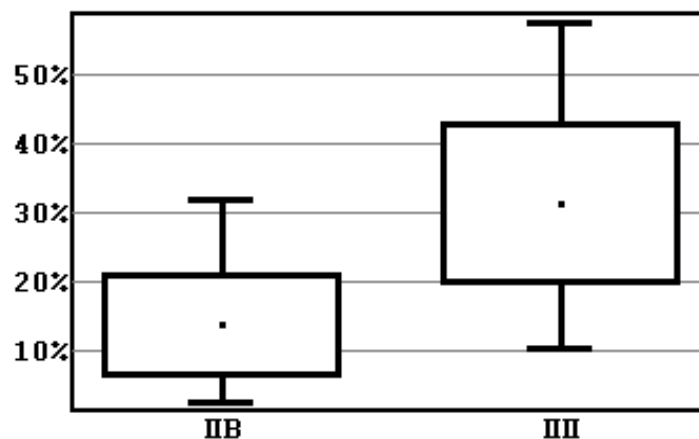


Рис. 6.8. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=16) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=22) чоловічої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=16) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=22)

чоловічої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років наразі статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,369$).

Проте, різниця ризиків в групах складає 17,7%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок, отримані дані потребують подальших досліджень.

Останнім етапом нашого дослідження стало порівняння ризиків летальності від коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів обох груп дослідження жіночої статі.

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$) продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.9 зображена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років ($n=31$) та ≥ 70 років ($n=36$).

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

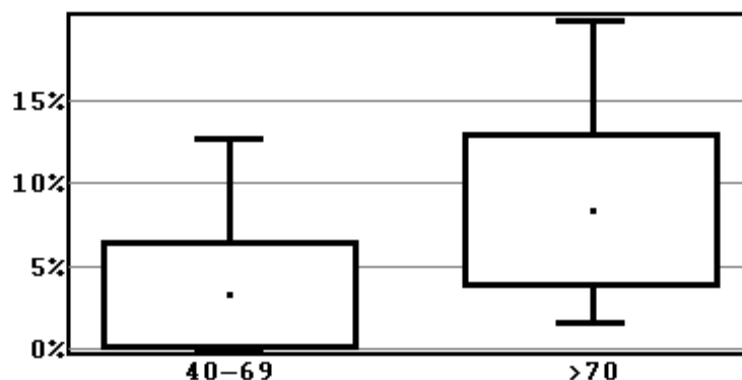


Рис. 6.9. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів (група I) жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=31) та ≥ 70 років (n=36)

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=15) та ≥ 70 років (n=30) продемонструвало наступні результати:

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

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

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

На рисунку 6.10 представлена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (група II) жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=15) та ≥ 70 років (n=30).

При порівнянні частоти летальних випадків у перехворілих не вакцинованих пацієнтів (група II) жіночої статі у вікових підгрупах 40-69 років (n=15) та ≥ 70 років (n=30) статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,087$).

Проте, різниця ризиків в підгрупах за віком складає 26,6%, що може вказувати на потенційну клінічну значущість виявленого ефекту. Враховуючи обмежений об'єм вибірок та випадків, отримані дані потребують подальших досліджень.

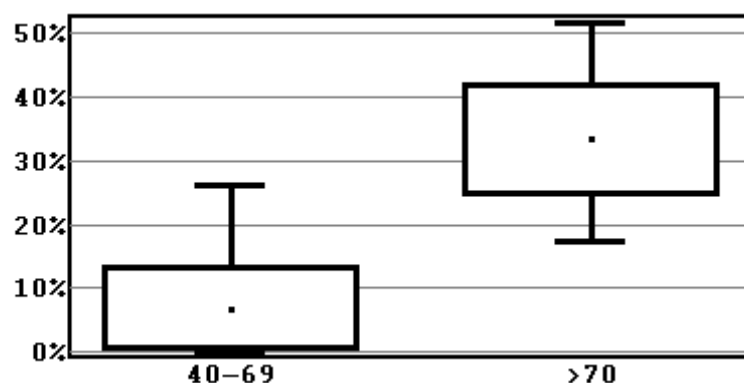


Рис. 6.10. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) жіночої статі у вікових групах 40-69 років (n=15) та ≥ 70 років (n=30)

Далі нами було проведено визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих не вакцинованих пацієнтів (ПВ та ПП) жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років, яке продемонструвало наступні результати:

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 підгрупі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,811$).

На рисунку 6.11 зображена діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=15) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=31) жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років.



Рис. 6.11. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів (ПП) (n=15) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=31) жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років

Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера летальних випадків (ЧЛВ) серед госпіталізованих вакцинованих та перехворілих не вакцинованих пацієнтів (ПВ та ПП) жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років продемонструвало наступні результати:

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

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

На рисунку 6.12 зображено діаграму розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих не вакцинованих пацієнтів (ПП) (n=30) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=36) жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років.

Ризики летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих не вакцинованих пацієнтів (ПП) (n=30) та вакцинованих пацієнтів (ПВ), які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019 (n=36), жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років статистично значимо відрізняються ($p=0,027$).

При цьому, ризик в групі II виявляється більшим ніж у групі I на 25,0% (95%ВІ 5,5-43,7). Ризики летальних випадків у групі II, в середньому, у 4 рази вищі ніж у групі I і характеризуються відношенням ризиків $VP=4,00$ (95% ВІ 1,21-13,20).

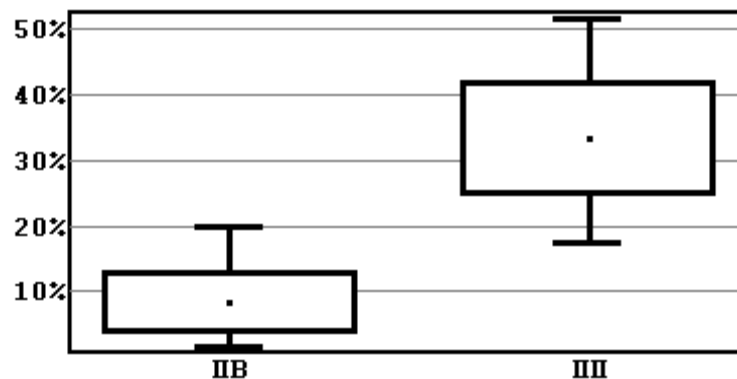


Рис. 6.12. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих не вакцинованих пацієнтів (ПП) (n=30) та вакцинованих пацієнтів (ПВ) (n=36) жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років

Підсумовуючи отримані нами результати порівняння ризиків летальності від коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих пацієнтів в залежності від

статусу вакцинації та історії попереднього захворювання в анамнезі, можна говорити про те, що 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 підгрупі старше 70 років виявився більшим на 22,3% (95%BI 6,5-37,7). При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів та вакцинованих пацієнтів чоловічої та жіночої статі у віковій підгрупі 40-69 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,742$).

При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів та вакцинованих пацієнтів чоловічої статі у вікових підгрупах 40-69 років та старше 70 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,913$ та $p=0,369$ відповідно). А серед пацієнтів жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років ризик летальності в групі госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання COVID-19 виявляється більшим ніж у групі госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які раніше не хворіли, на 25,0% (95%BI 5,5-43,7), тоді як у віковій підгрупі 40-69 років цих пацієнтів статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p=0,811$).

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В ході виконання нами даного дисертаційного дослідження був проведений ретроспективний аналіз архівних матеріалів (історій хвороб) по 220 госпіталізованим пацієнтам із коронавірусною хворобою 2019, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській клінічній лікарні №9 в період із грудня 2021 по січень 2023 року. Усіх пацієнтів було поділено на дві групи дослідження в залежності від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання COVID-19: група I – вакциновані пацієнти, які раніше не мали ознак інфікування ($n=129$); група II – не вакциновані пацієнти, які перехворіли раніше ($n=91$). Було проведено порівняння особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 в обох групах дослідження з метою виявлення достовірної різниці між ними.

Аналіз вікової статистики обох груп дослідження в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювання показав, що серед вакцинованих пацієнтів (група I) різниця за віковим складом в залежності від ступеню тяжкості була статистично не значимою ($p=0,121$). Середній вік пацієнтів I групи із середнім ступенем тяжкості захворювання склав $61,9 \pm 17,0$ років, пацієнтів із тяжким перебігом - $67,4 \pm 11,9$, пацієнтів із критичним перебігом - $71,1 \pm 11,6$. Тоді як, різниця за віковим складом серед не вакцинованих пацієнтів після перенесеного захворювання (група II) залежно від ступеню тяжкості статистично значимо відрізнялася ($p=0,0007$). Так, середній вік пацієнтів II групи із середнім ступенем тяжкості COVID-19 склав $59,3 \pm 17,5$ років, пацієнтів із тяжким перебігом - $67,7 \pm 15,9$ років, пацієнтів у критичному стані - $75,8 \pm 10,2$.

За статевим розподілом пацієнти обох груп дослідження в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання статистично значимо не відрізнялися ($p = 0,092$ для групи I та $p=0,906$ для групи II відповідно).

По термінах госпіталізації обидві групи пацієнтів з різним ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019 статистично значимо не відрізнялись ($p=0,47$ для групи I та $p=0,89$ для групи II відповідно).

Середній період перебування на стаціонарному лікуванні (ліжко-дні) для обох груп дослідження статистично значимо відрізнялись ($p=0,001$ та $p=0,002$). Була відмічена тенденція до довшого періоду лікування для пацієнтів обох груп із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019, які одужали.

Аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу COVID-19 в групах дослідження показав, що не вакциновані пацієнти, які хворіють на коронавірусну хворобу 2019 повторно, мають більш виражену симптоматику та клінічні прояви ніж вакциновані пацієнти, які раніше не хворіли на COVID-19. Усі пацієнти із тяжким та критичним перебігом захворювання обох груп мали пневмонію та дихальну недостатність ($p=0,018$ та $p=0,0001$ відповідно). Виражена абсолютна лімфопенія та підвищення рівня СРБ асоціюються із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 ($p=0,0001$). Зміни у показниках біохімічного аналізу крові та коагулограми достовірно частіше спостерігались у пацієнтів обох груп із тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби 2019. Подальші дослідження в цьому напрямку із залученням більшої вибірки пацієнтів та оцінюванням додаткових лабораторних параметрів дозволять більш точно вивчити особливості клініко-лабораторного перебігу захворювання, що спричиняється вірусом SARS-CoV-2.

Проведене дослідження впливу супутньої патології на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019 в обох групах пацієнтів показав, що серед вакцинованих пацієнтів, які раніше не мали ознак інфікування, (група І) старше 70 років середнього ступеню тяжкості гіпертонічна хвороба зустрічається достовірно частіше в 1,8 рази ($p=0,0001$), ніж у пацієнтів 40-69 років, а ішемічна хвороба серця – у 2,2 рази відповідно ($p=0,0001$). У пацієнтів старше 70 років, що мали тяжкий перебіг захворювання, частота виявлення гіпертонічної хвороби була у 1,7 більшою ($p=0,035$), ніж у пацієнтів 40-69 років, а частота виявлення ішемічної хвороби серця була вищою у 2,5 раз ($p=0,001$) відповідно.

Серед не вакцинованих пацієнтів, що захворіли коронавірусною хворобою 2019 повторно, (група ІІ) частота виявлення гіпертонічної хвороби у віковій підгрупі старше 70 років серед хворих середнього ступеню тяжкості статистично

значимо не відрізнялась від пацієнтів 40-69 років ($p=0,079$), а ішемічна хвороба серця достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів старше 70 років ($p=0,017$). Серед пацієнтів II групи із тяжким перебігом захворювання гіпертонічна хвороба зустрічалась у 2,8 разів частіше у віковій підгрупі старше 70 років ($p=0,022$), а ішемічна хвороба серця у 3,3 рази частіше ($p=0,0026$), порівняно із віковою підгрупою 40-69 років.

Нами також було вивчено можливий вплив особливостей вакцинації на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби 2019. В ході аналізу було виявлено, що більшість пацієнтів, які були вакциновані, достовірно частіше мали середньо тяжкий захворювання ($p=0,0001$). Серед 129 госпіталізованих вакцинованих пацієнтів 82 особи (64%) отримали щеплення інактивованою вакциною CoronaVac, а 47 осіб (36%) були вакциновані мРНК-вакцинами (Pfizer або Moderna) (різниця статистично значима, $p=0,0004$).

Порівняння тривалості імунного захисту в обох групах дослідження показало, що вакциновані госпіталізовані пацієнти, що мали середньо тяжкий перебіг COVID-19, захворіли через 7 місяців після отримання останньої дози щеплення, пацієнти із тяжким перебігом захворювання – через 9 місяців, критичні пацієнти, які померли – через 11 місяців. Відмінностей у тривалості імунного захисту між пацієнтами із середнім та тяжким перебігом та пацієнтами із тяжким та критичним перебігом не було виявлено (відповідні рівні $p=0,34$ та $p=0,52$). Середні значення тривалості імунного захисту між вакцинованими пацієнтами із середнім ступенем тяжкості та критичним перебігом статистично значимо відрізнялися ($p=0,05$).

Не вакциновані госпіталізовані пацієнти із перенесеним COVID-19 в анамнезі, що мали середньо тяжкий перебіг захворювання, захворіли повторно через 11 місяців, пацієнти із тяжким перебігом захворювання – через 14 місяців, критичні пацієнти, які померли – через 15 місяців. Відмінностей у тривалості імунного захисту між не вакцинованими пацієнтами із середнім та тяжким перебігом та пацієнтами із тяжким та критичним перебігом не було виявлено (відповідні рівні $p=0,11$ та $p=0,63$). Середні значення тривалості імунного захисту

між не вакцинованими пацієнтами із середнім ступенем тяжкості та критичним перебігом статистично значимо відрізнялися ($p < 0,01$).

Аналіз та порівняння ризиків летальності між двома групами дослідження показали що, вакциновані пацієнти старше 70 років, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019, мають менший ризик летального випадку від даного захворювання на відміну від не вакцинованих пацієнтів тієї ж вікової підгрупи, що раніше вже перенесли інфікування вірусом SARS-CoV-2 ($p = 0,011$). Також було визначено, що серед пацієнтів жіночої статі у віковій підгрупі старше 70 років ризик летальності в групі госпіталізованих пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання COVID-19 виявляється вищим на 25% ніж у групі госпіталізованих вакцинованих пацієнтів тієї ж вікової підгрупи. При порівнянні частоти летальних випадків серед госпіталізованих перехворілих пацієнтів та вакцинованих пацієнтів чоловічої статі у віковій підгрупі старше 70 років статистично значущої різниці ризиків не виявлено ($p = 0,369$). Отримані нами результати повністю підтверджують накопичені літературні дані про те, що вакцинація від COVID-19 є ефективною у запобіганні смертності від коронавірусної хвороби 2019, а вищий рівень летальності спостерігався у літніх людей та пацієнтів із супутніми хронічними захворюваннями.

ВИСНОВКИ

В результаті проведеного ретроспективного дослідження та порівняння особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, у яких раніше не було ознак COVID-19, та госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів, що хворіли COVID-19 повторно, можна зробити наступні висновки:

1. Вакцинація та попередньо перенесена коронавірусна хвороба 2019 не є гарантією захисту від даного захворювання.
2. В усіх госпіталізованих пацієнтів, які були включені в дослідження, та мали тяжкий і критичний перебіг коронавірусної хвороби 2019, було діагностовано пневмонію та дихальну недостатність ($p=0,018$ та $p=0,0001$ для групи вакцинованих пацієнтів; $p=0,0001$ для групи не вакцинованих пацієнтів із повторним випадком COVID-19).
3. Встановлено, що виражена абсолютна лімфопенія та підвищення рівня С-реактивного білку асоціювались із тяжким перебігом коронавірусної хвороби 2019 ($p=0,0001$) у госпіталізованих пацієнтів незалежно від статусу вакцинації та історії попереднього захворювання. Тому дані лабораторні показники в аналізі крові мають звертати на себе увагу при веденні та госпіталізації пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019.
4. Основними факторами тяжкого чи критичного перебігу коронавірусної хвороби 2019 були вік та наявність супутньої хронічної серцево-судинної патології.
5. Наявність серцево-судинних захворювань таких, як гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця, статистично значимо підвищує ймовірність тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 ($p=0,001$ та $p=0,0001$ відповідно).

6. Ризик летальних випадків виявляється більшим у госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів вікової підгрупи ≥ 70 років, що мали в анамнезі перенесену коронавірусну хворобу 2019 ($p=0,011$). Крім того, у пацієнтів з попередньо перенесеним COVID-19 жіночої статі у віковій підгрупі ≥ 70 років ризик летальності був більший, ніж у вакцинованих пацієнтів жіночої статі цієї ж вікової підгрупи ($p=0,027$).
7. Серед 129 вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які раніше не хворіли на коронавірусну хворобу 2019, більшість мала середньо тяжкий перебіг захворювання ($n=101$ (78,3%), $p=0,0001$).
8. В структурі всіх вакцинованих госпіталізованих пацієнтів незалежно від тяжкості перебігу COVID-19 суттєво переважала група тих, що отримали щеплення інактивованою вакциною CoronaVac (82 із 129 пацієнтів (64%), $p=0,0004$). Пацієнти, які були щеплені мРНК-вакциною (Pfizer або Moderna) склали 47 осіб (36%) в групі вакцинованих.
9. Лише отриманий повний курс щеплень попереджав тяжкий перебіг коронавірусної хвороби 2019 у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів ($p=0,001$). Тоді як пацієнти, що отримали частковий курс, мали однакову ймовірність середнього та тяжкого перебігу даного захворювання ($p=0,234$).
10. Тривалість імунного захисту у не вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які перехворіли на коронавірусну хворобу 2019 раніше, вища, ніж у вакцинованих госпіталізованих пацієнтів, які хворіють вперше. Імунний захист після вакцинації та попередньо перенесеної коронавірусної хвороби 2019 знижується з часом. Тому населенню має бути рекомендовано вживати запобіжних заходів для запобігання зараженню - первинного або повторного відповідно до діючих нормативних документів.

Перспективна майбутніх досліджень за тематикою даної дисертаційної роботи полягає у подальшому детальному вивченні та аналізі впливу проведеної вакцинації на клінічний перебіг коронавірусної хвороби 2019, особливостей

формування імунної відповіді після отриманого курсу щеплень у порівнянні із перенесеним захворюванням; моніторингу допоміжних інструментальних та лабораторних параметрів у госпіталізованих пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19; виявленні додаткових факторів ризику, що можуть впливати на прогресування захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

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. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999; PMCID: PMC10016932.
2. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. BMJ. 2020 Jan 31;368:m408. doi: 10.1136/bmj.m408. PMID: 32005727.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 29 June 2020 [Internet]. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---29-june-2020>
4. Коронавірус в Україні - Статистика [11.03.2024] - Карта заражень, графіки [Internet]. index.minfin.com.ua. Available from: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>
5. World Health Organization. Statement on the Fifteenth Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic [Internet]. www.who.int. 2023. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
6. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization. 2024. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
7. МОЗ України, РНБО, Ourworldindata.org. Вакцинація від коронавірусу в Україні - Статистика 23.02.2022 - Мапа, графіки [Internet]. Minfin.com.ua. 2022 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/vaccination/ukraine/>

8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947; PMCID: PMC7097006.
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. doi: 10.1038/s41579-022-00711-2. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
10. World Health Organization. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. [www.who.int](https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china). 2020. Available from: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
11. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020 Jan 24;12(2):135. doi: 10.3390/v12020135. PMID: 31991541; PMCID: PMC7077245.
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.
14. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020

- Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.
15. FINAL REPORT: COVID Select Concludes 2-Year Investigation, Issues 500+ Page Final Report on Lessons Learned and the Path Forward - United States House Committee on Oversight and Accountability [Internet]. United States House Committee on Oversight and Accountability. 2024. Available from: <https://oversight.house.gov/release/final-report-covid-select-concludes-2-year-investigation-issues-500-page-final-report-on-lessons-learned-and-the-path-forward/>
 16. 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 WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, 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 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
 17. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2. PMID: 33400058; PMCID: PMC7784226.
 18. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021 Jan;2(1):e13-e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33521734; PMCID: PMC7837230.
 19. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Duration of Viral Shedding of Discharged Patients With Severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2240-2242. doi: 10.1093/cid/ciaa451. PMID: 32302000; PMCID: PMC7184358.
 20. Коронавірусна хвороба 2019/ О.А. Голубовська, А.В. Шкурба, О.В. Безродна та ін.; за ред. О.А. Голубовської. – Київ: «Професійні видання. Україна», 2023. – 300 с.

21. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbuhi S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021 May 12;34(3):e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20. PMID: 33980687; PMCID: PMC8142517.
22. CDC. Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19 [Internet]. COVID-19. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X. PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. doi: 10.1001/jama.2021.2336. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

26. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618; PMCID: PMC7184514.
27. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Dittrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 7;7(7):CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 23;2:CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub2. PMID: 32633856; PMCID: PMC7386785.
28. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, Rodrigues da Silva Filho E, Galdino Dos Santos AG, Oliveira da Cunha EJ, Salgueiro de Aquino SH, Freire de Souza CD. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Apr;133(7-8):377-382. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242148; PMCID: PMC7689634.
29. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ*. 2020 Apr 17;369:m1470. doi: 10.1136/bmj.m1470. PMID: 32303495.
30. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, He W, Chen L, Dong F, Chen W, Chen W, Li L, Ran Q, Liu Q, Ren W, Gao F, Chen Z, Gale RP, Hu Y. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2163-2172. doi: 10.1038/s41375-020-0910-1. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32528042; PMCID: PMC7289481.

31. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829. Epub 2020 May 23. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
33. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 March-April;34(2):327-331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
34. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188. PMID: 32172226.
35. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin J, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy-Jardin M, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020 Jul;158(1):106-116. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.003. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32275978; PMCID: PMC7138384.
36. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jun;214(6):1287-1294. doi: 10.2214/AJR.20.22975. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32134681.

- 37.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).
- 38.Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Sep;22(9):1293-1302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6. Epub 2022 Jun 23. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2023 Oct;23(10):e400. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00566-2. PMID: 35753318; PMCID: PMC9225255.
- 39.COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing | WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control) [Internet]. extranet.who.int. Available from: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/covid-19-vaccines-who-emergency-use-listing>
- 40.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, Laurant 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. PMID: 34437524; PMCID: PMC8389395.
- 41.Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, Gallagher E, Thelwall S, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G,

- Edmunds M, Zambon M, Brown K, Hopkins S, Chand M, Ladhani SN, Ramsay M, Lopez Bernal J. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):340-350. doi: 10.1056/NEJMoa2115481. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35021002; PMCID: PMC8781262.
42. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub 2021 Jul 21. Erratum in: *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):672. doi: 10.1056/NEJMr210015. PMID: 34289274; PMCID: PMC8314739.
43. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol*. 2022 May 20;13:898192. doi: 10.3389/fimmu.2022.898192. PMID: 35669787; PMCID: PMC9165056.
44. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, Groome MJ, Huppert A, O'Brien KL, Smith PG, Wilder-Smith A, Zeger S, Deloria Knoll M, Patel MK. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):924-944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0. Epub 2022 Feb 23. Erratum in: *Lancet*. 2024 Aug 31;404(10455):e3. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00428-7. Erratum in: *Lancet*. 2023 Feb 25;401(10377):644. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00331-8. PMID: 35202601; PMCID: PMC8863502.
45. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi:

- 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
46. Vilches TN, Zhang K, Van Exan R, Langley JM, Moghadas SM. Projecting the impact of a two-dose COVID-19 vaccination campaign in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2021 Apr 22;39(17):2360-2365. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.058. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33812742; PMCID: PMC7980181.
 47. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Feb;28(2):202-221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34715347; PMCID: PMC8548286.
 48. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, AlMukdad S, Coyle P, Ayoub HH, Al Kanaani Z, Al Kuwari E, Jeremijenko A, Kaleeckal AH, Latif AN, Shaik RM, Abdul Rahim HF, Nasrallah GK, Al Kuwari MG, Al Romaihi HE, Butt AA, Al-Thani MH, Al Khal A, Bertollini R, Abu-Raddad LJ. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med*. 2021 Dec;27(12):2136-2143. doi: 10.1038/s41591-021-01583-4. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34728831.
 49. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):875-884. doi: 10.1056/NEJMoa2107715. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233097; PMCID: PMC8279092.
 50. Li XN, Huang Y, Wang W, Jing QL, Zhang CH, Qin PZ, Guan WJ, Gan L, Li YL, Liu WH, Dong H, Miao YT, Fan SJ, Zhang ZB, Zhang DM, Zhong NS. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1751-1759. doi: 10.1080/22221751.2021.1969291. PMID: 34396940; PMCID: PMC8425710.

51. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, Villela EFM, Torres MSS, de Oliveira SB, Schulz W, Almiron M, Said R, de Oliveira RD, Vieira da Silva P, de Araújo WN, Gorinchteyn JC, Andrews JR, Cummings DAT, Ko AI, Croda J. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 2021 Aug 20;374:n2015. doi: 10.1136/bmj.n2015. Erratum in: *BMJ*. 2021 Sep 6;374:n2091. doi: 10.1136/bmj.n2091. PMID: 34417194; PMCID: PMC8377801.
52. Кисельова ГЛ, Анастасій ІА, Тонковид ОБ, Ісаєв ВМ, Воронова КВ, Шевель ІІ, Сідорова ІВ, Карпеченко СВ, Панченко АА. Особливості формування імунної відповіді після вакцинації від COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 14, Квітень 2023;(4):10-9. doi: 10.11603/1681-2727.2022.4.13697.
53. 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. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 May;17(5):e13143. doi: 10.1111/irv.13143. PMID: 37246146; PMCID: PMC10209645.
54. Matuchansky C. Protection against SARS-CoV-2 after Vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2534. doi: 10.1056/NEJMc2205618. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704417.
55. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, Mazzone A. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2021 Oct 1;181(10):1407-1408. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2959. PMID: 34048531; PMCID: PMC8164145.
56. Butt AA, Nafady-Hego H, Chemaitelly H, Abou-Samra AB, Khal AA, Coyle PV, Kanaani ZA, Kaleeckal AH, Latif AN, Masalmani YA, Bertollini R, Raddad LJA. Outcomes Among Patients with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection After Vaccination. *Int J Infect Dis*. 2021 Sep;110:353-358. doi:

- 10.1016/j.ijid.2021.08.008. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34375762; PMCID: PMC8349447.
57. Lin DY, Gu Y, Xu Y, Wheeler B, Young H, Sunny SK, Moore Z, Zeng D. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA*. 2022 Oct 11;328(14):1415-1426. doi: 10.1001/jama.2022.17876. PMID: 36155617; PMCID: PMC9513711.
 58. 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. PMID: 33718968; PMCID: PMC7989568.
 59. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, Herzel E, Alapi H, Cohen D, Muhsen K, Chodick G, Patalon T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Naturally Acquired Immunity versus Vaccine-induced Immunity, Reinfections versus Breakthrough Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e545-e551. doi: 10.1093/cid/ciac262. PMID: 35380632; PMCID: PMC9047157.
 60. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, Wellington E, Khawam J, Munro K, Cole M, Tranquillini C, Taylor-Kerr A, Hettiarachchi N, Calbraith D, Sajedi N, Milligan I, Themistocleous Y, Corrigan D, Cromey L, Price L, Stewart S, de Lacy E, Norman C, Linley E, Otter AD, Semper A, Hewson J, D'Arcangelo S, Chand M, Brown CS, Brooks T, Islam J, Charlett A, Hopkins S; SIREN Study Group. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):1207-1220. doi: 10.1056/NEJMoa2118691. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172051; PMCID: PMC8908850.
 61. Кисельова ГЛ, Анастасій ІА, Тонковид ОБ, Ісаєв ВМ, Сідорова ІВ, Воронова КВ. Особливості формування імунної відповіді на SARS-CoV-2 у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. *Актуальна інфектологія*. 29, Вересень 2021;9(3):12–19. doi:10.22141/2312-413X.9.3.2021.236225.

62. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of Protection From Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cureus*. 2021 Oct 28;13(10):e19102. doi: 10.7759/cureus.19102. PMID: 34868754; PMCID: PMC8627252.
63. Chalupka A, Richter L, Chakeri A, El-Khatib Z, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Willeit P, Benka B, Ioannidis JPA, Pilz S. Effectiveness of a fourth SARS-CoV-2 vaccine dose in previously infected individuals from Austria. *Eur J Clin Invest*. 2024 Mar;54(3):e14136. doi: 10.1111/eci.14136. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38032853; PMCID: PMC11475503.
64. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol*. 2022 Jul;94(7):2969-2976. doi: 10.1002/jmv.27697. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35246846; PMCID: PMC9088621.
65. Du Y, Chen L, Shi Y. Booster COVID-19 vaccination against the SARS-CoV-2 Omicron variant: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(5):2062983. doi: 10.1080/21645515.2022.2062983. Epub 2022 May 2. PMID: 35499517; PMCID: PMC9897643.
66. Dapporto F, Marchi S, Leonardi M, Piu P, Lovreglio P, Decaro N, Buonvino N, Stufano A, Lorusso E, Bombardieri E, Ruello A, Viviani S, Molesti E, Trombetta CM, Manenti A, Montomoli E. Antibody Avidity and Neutralizing Response against SARS-CoV-2 Omicron Variant after Infection or Vaccination. *J Immunol Res*. 2022 Aug 31;2022:4813199. doi: 10.1155/2022/4813199. PMID: 36093434; PMCID: PMC9453088.
67. LeMaster C, Geanes ES, Fraley ER, Selvarangan R, Bradley T. Vaccination After SARS-CoV-2 Infection Increased Antibody Avidity Against the Omicron Variant Compared to Vaccination Alone. *J Infect Dis*. 2022 Nov 11;226(10):1712-1716. doi: 10.1093/infdis/jiac247. PMID: 35714328; PMCID: PMC9214134.
68. Springer DN, Camp JV, Aberle SW, Deutsch J, Lammel O, Weseslindtner L, Stiasny K, Aberle JH. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 and JN.1

- variants after COVID-19 booster-vaccination and infection. *J Med Virol.* 2024 Jul;96(7):e29801. doi: 10.1002/jmv.29801. PMID: 38988204.
69. Martos Pérez F, Luque Del Pino J, Jiménez García N, Mora Ruiz E, Asencio Méndez C, García Jiménez JM, Navarro Romero F, Núñez Rodríguez MV. Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Rev Clin Esp.* 2020 Jun 26;221(9):529–35. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.017. Epub ahead of print. PMID: 32680592; PMCID: PMC7318985.
 70. Ayón-Aguilar J, Méndez-Martínez S, Toledo-Tapia R, García-Flores MA, Mayoral-Ortiz A, Tlecuítl-Mendoza N, Toledo-Tapia M, Ortega-Aguirre M, Amaro-Balderas E. Influencia de factores de riesgo sobre mortalidad por COVID-19 [Influence of risk factors on mortality from COVID-19]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022 Jul 4;60(4):433-439. Spanish. PMID: 35816684; PMCID: PMC10396048.
 71. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Janbakhsh A, Mansouri F, Sio TT, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Hosseinzadeh R, Barary M, Ebrahimpour S. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccination recommendations in special populations and patients with existing comorbidities. *Rev Med Virol.* 2022 May;32(3):e2309. doi: 10.1002/rmv.2309. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34677889; PMCID: PMC8646697.
 72. Mirbeyk M, Saghazadeh A, Rezaei N. Geriatrics and COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1318:209-222. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_13. PMID: 33973181.
 73. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, Hendriks S, Richters A, Venemans-Jellema A, Zalpuri S, Zeegers MP. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021 Jan 11;11(1):e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640. PMID: 33431495; PMCID: PMC7802392.
 74. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023 Feb;64(1):90-

107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044620; PMCID: PMC8767775.
75. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brüggemann MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
76. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M, Leung GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):506-510. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1149-1150. doi: 10.1038/s41591-020-0920-6. PMID: 32284616; PMCID: PMC7094929.
77. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020. PMID: 32217650; PMCID: PMC7098485.
78. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
79. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*.

- 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.
80. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
81. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Aug;45(8):100617. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100617. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32402515; PMCID: PMC7187816.
82. Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, Fritzen K, Schnell O. COVID-19 and Cardiovascular Comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022 Mar;130(3):178-189. doi: 10.1055/a-1269-1405. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33157558.
83. Zhang J, Lu S, Wang X, Jia X, Li J, Lei H, Liu Z, Liao F, Ji M, Lv X, Kang J, Tian S, Ma J, Wu D, Gong Y, Xu Y, Dong W. Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? *Heart.* 2020 Aug;106(15):1148-1153. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316909. Epub 2020 May 25. PMID: 32451362; PMCID: PMC7253226.
84. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, Jing Y, Yue M, Dong C. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020 May 28;148:e106. doi: 10.1017/S095026882000117X. PMID: 32460927; PMCID: PMC7270484.
85. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926899. doi: 10.1177/1470320320926899. PMID: 32408793; PMCID: PMC7231906.

86. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. doi: 10.1001/jama.2021.2336. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
87. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638.
88. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227758; PMCID: PMC7143164.
89. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, Yu X, Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Apr;8(1):e001343. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579; PMCID: PMC7222577.
90. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. Epub 2020 May 1. PMID: 32369736; PMCID: PMC7252168.

- 91.Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, Wei S, Deng Y, Liu J, Liu HG, Yang M, Hu Y. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl). 2020 May 5;133(9):1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775. PMID: 32118640; PMCID: PMC7147279.
- 92.Lee H, Kim SH, Jeong CY, Chung JE, Kim Y, Min KH, Yoo KH, Kim JS, Moon JY. COVID-19 and risk of long-term mortality in COPD: a nationwide population-based cohort study. BMJ Open Respir Res. 2025 Feb 17;12(1):e002694. doi: 10.1136/bmjresp-2024-002694. PMID: 39961706; PMCID: PMC11836811.
- 93.Huang BZ, Chen Z, Sidell MA, Eckel SP, Martinez MP, Lurmann F, Thomas DC, Gilliland FD, Xiang AH. Asthma Disease Status, COPD, and COVID-19 Severity in a Large Multiethnic Population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3621-3628.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.030. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389242; PMCID: PMC8353223.
- 94.Наказ МОЗ України від 05.08.2024 № 1380 "Про введення в дію підпункту 1.1 пункту 1 Рішення оперативного штабу Міністерства охорони здоров'я України з реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти".
- 95.Засідання НТГЕІ | Центр громадського здоров'я [Internet]. Phc.org.ua. 2024 [cited 2025 Apr 6]. Available from: <https://phc.org.ua/pro-centr/ntgei/zasidannya-ntgei>.
96. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. www.cdc.gov. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
- 97.Research C for BE and. Moderna COVID-19 Vaccine. FDA [Internet]. 2023 Sep 11; Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/moderna-covid-19-vaccine>.
- 98.Center for Biologics Evaluation and Research. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. FDA [Internet]. 2023 Sep 11; Available from:

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.

99. Research C for BE and. Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted. FDA [Internet]. 2023 May 17; Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>.
100. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccines advice [Internet]. World Health Organization. 2024. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>.
101. Will COVID-19 boosters protect against new variants such as “Pirola” and “Eris”? | Gavi, the Vaccine Alliance [Internet]. www.gavi.org. Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/will-covid-19-boosters-protect-against-new-variants-such-pirola-and-eris>.
102. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, Cooper D, Yang Q, Cai H, Muik A, Zhang Y, Lee DY, Şahin U, Anderson AS, Gruber WC, Xie X, Swanson KA, Shi PY. Neutralization of BA.4-BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent Vaccine. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):854-857. doi: 10.1056/NEJMc2214916. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36734885; PMCID: PMC9891359.
103. Johnson AG. Notes from the Field: Comparison of COVID-19 Mortality Rates Among Adults Aged ≥ 65 Years Who Were Unvaccinated and Those Who Received a Bivalent Booster Dose Within the Preceding 6 Months — 20 U.S. Jurisdictions, September 18, 2022–April 1, 2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 4];72. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7224a6.htm>.
104. Riaba OV, Golubovska, OA. Clinical and laboratory features of COVID-19 in the vaccinated patients and the patients after previous illness. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2025 Feb 25;152(1):38-46. doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.38-46.

105. Ряба ОВ, Голубовська ОА. Аналіз супутньої патології у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-2019. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 4, Лютий, 2025;60(1):7-13. doi.org/10.30978/TB2025-1-7.
106. Ряба, ОВ, Анастасій ІА. Особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів залежно від типу отриманої вакцини та курсу щеплень. Інфекційні хвороби. 6, Березень, 2025;119(1):27–31. doi.org/10.11603/1681-2727.2025.1.15152.
107. Ряба ОВ, Голубовська ОА, Чалий КО. Оцінка ризиків летальності від захворювання на COVID-19 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання в залежності від віку. Медична наука України (НМУ). 30, Вересень, 2024;20(3):53-63. doi.org/10.32345/2664-4738.3.2024.07.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ряба О., Голубовська О., & ЧалийК. (2024). ОЦІНКА РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОСТІ ВІД ЗАХВОРЮВАННЯ НА COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬО ПЕРЕНЕСЕНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ. Журнал «Медична наука України» (НМУ), 20(3), 53-63. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2024.07>. (Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, аналіз літературних джерел з проблеми, статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовка статті до публікації).
2. Ряба О., & Голубовська О. (2025). Аналіз супутньої патології у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-2019. Журнал «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція», 60(1), 7-13. <https://doi.org/10.30978/TB2025-1-7>. (Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, аналіз літературних джерел з проблеми, статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовка статті до публікації).
3. Riaba, O., & Golubovska, O. (2025). Clinical and laboratory features of COVID-19 in the vaccinated patients and the patients after previous illness. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 152(1), 38-46. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.38-46](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.38-46). (Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, аналіз літературних джерел з проблеми, статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовка статті до публікації).
4. Ряба, О. В., & Анастасій, І. А. (2025). ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ОТРИМАНОЇ ВАКЦИНИ ТА КУРСУ ЩЕПЛЕНЬ. Інфекційні хвороби, 119(1), 27–31. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2025.1.15152>. (Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, аналіз літературних джерел з проблеми,

статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовка статті до публікації).

Апробація результатів дослідження:

1. Голубовська О.А., Ряба О.В. Тези «Поточні дані щодо вакцинації від COVID-19 в Україні та світі». Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» - 16-17 травня 2024 р., м. Чернівці.
2. Ряба О.В. Доповідь на тему «Аналіз особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 у госпіталізованих вакцинованих пацієнтів» в рамках науково-практичної конференції «Стан після COVID-19: сучасний погляд на проблему» - 21 лютого 2025 р., м. Київ.