



Падуту В.Д., Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние вакцинации на исходы госпитализации у пациентов с COVID-19, получавших лечение ремдесивиром

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Падуту В.Д. – дизайн исследования, сбор данных, анализ, подготовка рукописи, редактирование; Литвинчук Д.В. – дизайн исследования, сбор данных, редактирование; Данилов Д.Е. – дизайн исследования, сбор данных, редактирование; Карпов И.А. – дизайн исследования, редактирование.

Благодарности: авторы выражают благодарность Юровскому Николаю Николаевичу, главному врачу учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска; Анисько Людмиле Александровне, заведующему лабораторией учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска за помощь в проведении данного исследования.

Подана: 12.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: litvinchukdv@bsmu.by

Резюме

Цель. Изучить исходы госпитализации в зависимости от наличия вакцинации против COVID-19 у пациентов, получавших лечение ремдесивиром.

Материалы и методы. Изучены данные по вакцинации, клинико-лабораторные показатели (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, С-реактивный белок, креатинин, глюкоза, ЛДГ, АЛТ, АСТ, альбумин, Д-димеры, КФК, прокальцитонин, ферритин) и исходы госпитализации всех пациентов с COVID-19, у которых проводилось противовирусное лечение ремдесивиром в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. ($n=1794$). В исследовании осуществлялась псевдорандомизация по коэффициенту склонности методом ближайшего соседнего элемента. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана – Майера, сравнение кривых выживаемости осуществлялось с применением лог-ранг критерия. Моделирование функции риска выполнялось с применением регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$, поправка на множественные сравнения выполнялась по методу Холма. Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с использованием библиотек gtsummary, matchit, survival, ggsurvfit.

Результаты. Вакцинация против COVID-19 в анамнезе имела у 20,9% (375/1794) пациентов. У 32,5% (122/375) вакцинация была проведена вакцинами Sinopharm BBIBP-CorV, у 30,1% (113/375) – «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»), у 25,1% (94/375) в анамнезе отсутствовали указания на конкретного производителя вакцин. Статистически значимые различия в значениях лабораторных показателей у вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными пациентами отсутствовали. Вероятность летального исхода у пациентов с вакцинацией против COVID-19 в анамнезе была статистически значимо меньше по сравнению с пациентами без вакцинации в анамнезе ($p=0,0048$).

Заключение. Вакцинация против COVID-19 у госпитализированных пациентов, получавших лечение ремдесивиром, ассоциирована с меньшей вероятностью летального исхода.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, SARS-CoV-2, COVID-19, ремдесивир, Sinopharm BBIBP-CorV, Спутник V

Valentina D. Paduto, Dzmitry V. Litvinchuk, Dmitry E. Danilau, Igor A. Karpov
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Effect of Vaccination on Hospitalization Outcome in COVID-19 Patients Treated with Remdesivir

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Valentina D. Paduto – study design, data collection, analysis, manuscript writing and editing; Dzmitry V. Litvinchuk – study design, data collection, editing; Dzmitry E. Danilau – study design, data collection, editing; Igor A. Karpov – study design, editing.

Acknowledgments: Nikolay Yurovsky, chief physician of the healthcare institution Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital; Lyudmila Anisko, head of the laboratory of the healthcare institution Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital for assistance in conducting this study.

Submitted: 12.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: litvinchukdv@bsmu.by

Abstract

Purpose. To study the effect of vaccination on the outcome of COVID-19 in hospitalized patients treated with remdesivir.

Materials and methods. The study included all patients (n=1794) who received remdesivir as antiviral treatment for COVID-19 during hospitalization in Minsk City Clinical Hospital for Infectious Diseases from February 2020 to December 2022. The data on vaccination, clinical and laboratory parameters (leukocytes, lymphocytes, platelets, CRP, creatinine, glucose, LDH, ALT, AST, albumin, D-dimers, CK, procalcitonin, ferritin) and hospitalization outcomes were studied. The study groups underwent propensity score matching (nearest neighboring element). The survival analysis was performed by the Kaplan-Mayer method with log-rank test, risk function was modelled with Cox regression. A p-values <0.05 were considered statistically significant. Correction for multiple comparisons was performed with Holm method. Statistical analysis was performed in R 4.4.1 with libraries: gtsummary, matchit, survival, ggsurvfit.

Results. 20.9% (375/1794) of patients were vaccinated against COVID-19. Among those, 32.5% (122/375) were vaccinated with Sinopharm BBIBP-CorV vaccines, 30.1% (113/375) with Sputnik V, and 25.1% (94/375) had no indication of a specific vaccine type. Laboratory parameters did not differ statistically significantly depending on the vaccination history. The probability of lethal outcome in patients with a history of vaccination against COVID-19 was statistically significantly lower compared to patients without a history of vaccination (p=0.0048).

Conclusion. Vaccination against COVID-19 is associated with a lower probability of lethal outcome in hospitalized remdesivir-treated patients.

Keywords: vaccination, viral infections, SARS-CoV-2, COVID-19, remdesivir, Sinopharm BBIBP-CorV, Sputnik V

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 нанесла существенный ущерб здравоохранению всех стран мира. На сентябрь 2024 года ВОЗ зарегистрировано более 776 млн случаев COVID-19, из которых 7 млн с летальным исходом [1].

Распространение инфекции обусловило необходимость разработки вакцины против COVID-19. Тем не менее существующие в настоящее время вакцины против COVID-19 обладают эффективностью от 66 до 94% предотвращения заболевания и не гарантируют полную невосприимчивость к патогену. Возможность развития заболевания у ранее вакцинированных, вероятно, объясняется снижением титра нейтрализующих антител с течением времени, а также изменчивостью антигенной структуры самого SARS-CoV-2. Более того, отсутствие своевременной бустерной вакцинации или проведение неполного курса вакцинации также ассоциировано с меньшей эффективностью вакцин против COVID-19 [2, 3]. Развитие COVID-19 у пациентов с анамнезом вакцинации может вызывать недоверие общества к вакцинации как эффективной профилактической мере [4]. Таким образом, изучение влияния вакцинации на вероятность развития заболевания, а также на клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у вакцинированных характеризуется высокой медико-социальной значимостью в контексте продолжающегося распространения данного заболевания в популяции.

Вакцинация против COVID-19 в Республике Беларусь на сентябрь 2024 года осуществляется с применением вакцин отечественного производства («БелКовидВак»), производства Российской Федерации («Гам-КОВИД-Вак», «Спутник Лайт», «КовиВак»), а также производства Китайской Народной Республики (Sinopharm BBIBP-CorV).

Согласно опубликованным данным, клиническое течение коронавирусной инфекции у вакцинированных лиц характеризуется наличием ряда особенностей: у вакцинированных пациентов заболевание чаще протекает в бессимптомной форме, реже развивается вирусная пневмония, и, как следствие, такие пациенты реже нуждаются в респираторной поддержке. Кроме того, наличие вакцинации в анамнезе может быть ассоциировано с более низкой летальностью [5].

По данным рандомизированных и ретроспективных исследований, применение противовирусного лекарственного средства ремдесивир было ассоциировано с более низкой летальностью и сокращением сроков госпитализации, причем данный эффект наблюдался вне зависимости от степени дыхательной недостаточности [6, 7]. Ремдесивир назначается пациентам с тяжелым течением COVID-19, а также пациентам со среднетяжелым течением при наличии факторов риска (возраст старше 55 лет и наличие сопутствующих заболеваний) по схеме: 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг до 5 суток, у пациентов на искусственной вентиляции легких длительность лечения может быть увеличена до 10 дней [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить исходы госпитализации в зависимости от наличия вакцинации против COVID-19 у пациентов, получавших лечение ремдесивиром.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и дизайн исследования. В ретроспективное исследование были включены все пациенты (N=9548), впервые госпитализированные в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. Из них были отобраны пациенты с назначением ремдесивира в качестве противовирусной терапии (N=1794).

Вакцинация. Данные о наличии вакцинации, виде и количестве доз вакцины были получены из эпидемиологического анамнеза в электронных медицинских картах госпитализированных пациентов. Вакцинированными против COVID-19 признавались пациенты, получившие хотя бы одну дозу вакцины. В качестве первичной (основной) вакцинации рассматривался курс вакцинации, состоящий из одной или двух доз, проводимый пациенту впервые, в качестве бустерной – курс вакцинации одной дозой вакцины через 6 и более месяцев после законченного первичного курса вакцинации.

Ремдесивир. Факт назначения ремдесивира определялся по наличию в медицинской документации консилиума с соответствующими рекомендациями. Медиана длительности заболевания от первых симптомов до назначения ремдесивира составила 6 (3, 8) дней, а медиана длительности госпитализации до назначения ремдесивира 2 (1, 2) дня. Длительность курса лечения ремдесивиром в данном исследовании не учитывалась.

Оценка тяжести заболевания. Оценка тяжести заболевания осуществлялась на основании лабораторных показателей, значения которых в первые дни госпитализации могут указать на тяжесть течения заболевания и неблагоприятный исход: лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, С-реактивный белок, креатинин, глюкоза, ЛДГ, АЛТ, АСТ, альбумин, Д-димеры, КФК, прокальцитонин, ферритин [9, 10].

Статистический анализ. Количественные переменные представлены медианой и межквартильными диапозонами, сравнение выполнено с применением критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены процентами и частотами, сравнение выполнено с применением критерия хи-квадрат.

Для устранения возможного влияния пола и возраста как конфаундеров при оценке влияния вакцинации на исходы госпитализации [11] применялась псевдорандомизация по коэффициенту склонности методом ближайшего соседнего элемента с соотношением групп 1 к 1 [12].

Анализ выживаемости выполнен методом Каплана – Майера, сравнение кривых выживаемости осуществлялось с применением лог-ранг критерия. Моделирование функции риска выполнялось с применением регрессии Кокса. Проверка предположения о пропорциональности рисков выполнялась с помощью оценки остатков Шoenфельда. Оценка статистической значимости параметров – с помощью критерия Вальда. Отношения рисков и доверительных интервалов рассчитывались как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии и их доверительных интервалов.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, поправка на множественные сравнения выполнялась по методу Холма (p_{adj}).

Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с использованием библиотек ggsurvfit, matchit, survival, ggsurvfit.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследование пациентов 20,9% (375/1794) были вакцинированы против COVID-19, у 79,1% (1419/1794) пациентов вакцинация в анамнезе отсутствовала.

Вакцинальный статус пациентов, включенных в исследование, представлен в табл. 1.

Как следует из табл. 1, среди вакцинированных пациентов с коронавирусной инфекцией у 32,5% (122/375) вакцинация была проведена вакцинами Sinopharm BBIBP-CorV, у 30,1% (113/375) – «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). У 25,1% (94/375) в анамнезе отсутствовали указания на конкретного производителя вакцин.

Среди вакцинированных пациентов полный курс первичной вакцинации завершили 81,3% (305/375) пациентов, неполный курс – 6,1% (23/375), бустерную вакцинацию – 12,5% (47/375).

При сравнении базовых характеристик пациентов в группах по вакцинальному статусу были выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов: вакцинированные пациенты были старше, чем невакцинированные: 67 (57, 74) лет и 62 (48, 72) года соответственно ($p_{adj} < 0,001$). В обеих группах преобладали женщины: 53% среди вакцинированных и 52% среди невакцинированных. Различия среди групп по полу не были статистически значимыми ($p_{adj} > 0,9$).

Результаты сравнения пола и возраста у вакцинированных и невакцинированных пациентов при использовании псевдорандомизации представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, полученные в ходе псевдорандомизации группы сопоставимы по полу и возрасту ($p_{adj} > 0,9$).

При сравнении были выявлены статистически значимые различия в продолжительности госпитализации в зависимости от вакцинального статуса: 8 (7, 11) дней у вакцинированных пациентов и 9 (7, 12) дней у невакцинированных пациентов ($p_{adj} = 0,005$).

Таблица 1
Режимы вакцинации у вакцинированных пациентов в исследовании
Table 1
Vaccination regimes in vaccinated patients in the study

Вакцинация	Полная	Неполная	Бустерная	Итого
Sinopharm BBIBP-CorV	28,5% (107/375)	3,2% (12/375)	0,8% (3/375)	32,5% (122/375)
«Гам-КОВИД-Вак»	27,5% (103/375)	2,1% (8/375)	0,5% (2/375)	30,1% (113/375)
«Спутник Лайт»	2,9% (11/375)	–	0,3% (1/375)	3,2% (12/375)
Иные вакцины*	1% (4/375)	0	0,3% (1/375)	1,3% (5/375)
Комбинации**	–	–	7,7% (29/375)	7,7% (29/375)
Нет данных	21,3% (80/375)	0,8% (3/375)	2,9% (11/375)	25,1% (94/375)
Итого	81,3% (305/375)	6,1% (23/375)	12,5% (47/375)	375

Примечания: * Janssen Ad26.CO2V.S, Pfizer BNT162b2; ** комбинации вакцин представляют собой случаи вакцинации, при которых первичная и бустерная вакцинация проводилась разными вакцинами.



Таблица 2
Сравнение базовых характеристик пациентов в группах по вакцинальному статусу до и после псевдорандомизации
Table 2
Comparison of baseline characteristics of patients in vaccination status groups before and after pseudorandomisation

Показатель	До псевдорандомизации		P _{adj}	После псевдорандомизации		P _{adj}
Вакциналь- ный статус	Вакцинирован- ные, N=375	Невакциниро- ванные, N=1419		Вакцинирован- ные, N=375	Невакциниро- ванные, N=375	
Пол						
мужской	175 (47%)	676 (48%)	>0,9	175 (47%)	175 (47%)	>0,9
женский	200 (53%)	743 (52%)		200 (53%)	200 (53%)	
Возраст, лет	67 (57,74)	62 (48,72)	<0,001	67 (57,74)	67 (57,74)	>0,9

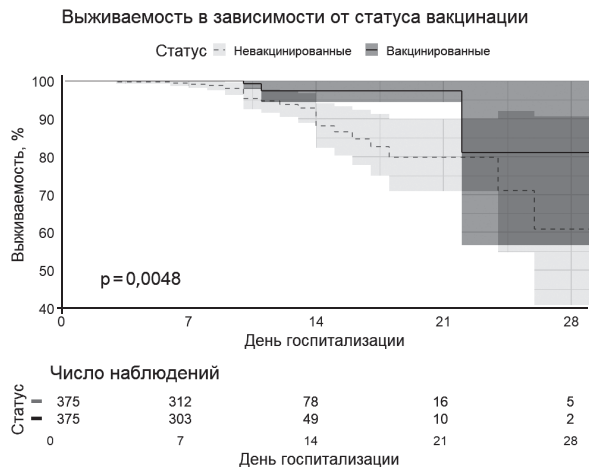
Таблица 3
Сравнение лабораторных показателей на первый день терапии ремдесивиром в зависимости от статуса вакцинации
Table 3
Comparison of laboratory parameters on day 1 of remdesivir therapy according to vaccination status

Показатель	Референтные значения	Невакцинированные пациенты (N=375)	Вакцинированные пациенты (N=375)	P _{adj}
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0–9,0	5,2 (3,8–7,1)	5,3 (3,8–7,1)	>0,9
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,0–3,7	1,2 (0,8–1,5)	1,1 (0,7–1,5)	>0,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150–450	179 (154–213)	181 (155–216)	>0,9
Д-димеры, нг/мл	0–250	239 (170–417)	211 (150–334)	0,09
С-реактивный белок, мг/л	0–5	31 (14–71)	32 (11–84)	>0,9
Прокальцитонин, нг/мл	<0,05	0,10 (0,05–0,16)	0,09 (0,05–0,13)	>0,9
Ферритин, мкг/л	10–120	315 (163–532)	256 (145–482)	>0,9
ЛДГ, Ед/л	125–220	403 (258–552)	381 (276–516)	>0,9
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,2	5,77 (5,14–7,18)	5,96 (5,37–7,64)	0,598
Альбумин, г/л	35–53	38,1 (34,3–40,3)	38,4 (35,5–41,7)	0,485
АЛТ, Ед/л	0–55	25 (18–41)	26 (17–41)	>0,9
АСТ, Ед/л	0–35	31 (22–47)	29 (21–41)	>0,9
Креатинин, мкмоль/л	62–115	76 (66–94)	80 (66–95)	>0,9
КФК, Ед/л	0–145	126 (73–249)	140 (77–279)	>0,9

В табл. 3 представлены результаты сравнения лабораторных показателей на первый день терапии ремдесивиром в зависимости от вакцинального статуса.

Как следует из данных табл. 4, статистически значимые различия в значениях лабораторных показателей у вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными пациентами отсутствовали, что указывает на сопоставимую тяжесть течения COVID-19 в группах. Данный факт позволяет предположить, что более старший возраст пациентов, по которому выборки были сбалансированы, может служить объяснением отсутствия различий в лабораторных показателях после псевдорандомизации.

Анализ выживаемости в зависимости от вакцинального статуса пациентов представлен на рис. 1 и в табл. 4.



Выживаемость в зависимости от вакцинального статуса у госпитализированных пациентов, получавших ремдесивир
Survival according to vaccination status in hospitalised patients treated with remdesivir

Таблица 4
Выживаемость пациентов в зависимости от вакцинального статуса
Table 4
Survival rate of patients depending on vaccination status

Вакцинация	Выживаемость, % (95% ДИ)			
	День 7	День 14	День 21	День 28
Да (N=375)	100 (100, 100)	97 (94, 100)	97 (94, 100)	81 (57, 100)
Нет (N=375)	99 (98, 100)	88 (82, 94)	80 (71, 90)	61 (41, 91)

Как следует из данных, представленных на рисунке и в табл. 4, в результате сравнения кривых выживаемости в зависимости от статуса вакцинации выявлены статистически значимые различия в вероятности развития летального исхода ($p=0,0048$), у вакцинированных пациентов летальный исход наблюдался реже. Отношения рисков летального исхода для вакцинированных пациентов составили 0,24 (95% ДИ 0,08–0,71, $p=0,009$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования позволяют предположить, что вакцинация против COVID-19 у госпитализированных пациентов с лечением ремдесивиром может быть протективной в отношении летального исхода. Стоит отметить, что вакцинированные пациенты были значительно старше невакцинированных пациентов, а возраст в свою очередь является фактором риска неблагоприятного исхода [11]. Более того, назначение ремдесивира пациенту в стационаре, как правило, является индикатором тяжести или наличия риска неблагоприятного исхода (в том числе не учтенного в медицинской документации), что и являлось причиной выбора дизайна данного исследования (изучение роли вакцинации именно у пациентов с лечением ремдесивиром).

С другой стороны, в исследовании не учитывались причины отказа от вакцинации у невакцинированных, которые могут включать психосоциальные факторы, например, преуменьшение угрозы заболевания, что могло косвенно отразиться на сроках обращения за медицинской помощью [13].

Данное исследование имеет ряд ограничений. Вакцинированными пациентами признавались пациенты, получившие хотя бы одну дозу вакцины, вне зависимости от давности проведенной вакцинации. По данным исследований [14], протективные возможности существующих вакцин достигают максимума через 4–42 дня после первичной вакцинации и начинают снижаться через 3–24 недели. Кроме того, в исследовании не определялись показатели гуморального и клеточного иммунитета против COVID-19, в частности уровни антител, индуцированных вакцинацией. Также не учитывались сопутствующие заболевания, которые могут обуславливать как тяжесть заболевания, так и летальность от причин, не связанных с COVID-19.

Результаты данного исследования подчеркнули важность вакцинации в борьбе с COVID-19, а также эффективность вакцинации в отношении длительности госпитализации и риска летального исхода.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие вакцинации в анамнезе у госпитализированного пациента с COVID-19 и лечением ремдесивиром ассоциировано с сокращением длительности госпитализации и меньшей вероятностью развития летального исхода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. WHO. Available at: <https://www.who.int/dashboards/covid19> (accessed 14.10.2024).
2. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021;10:626–636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
3. Mohseni Afshar Z., Barary M., Hosseinzadeh R., et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after vaccination: a critical review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2051412. doi: 10.1080/21645515.2022.2051412
4. Neely S.R., Feng Hao. Breakthrough COVID-19 infections and perceived vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2023;41(52):7689–7694. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.11.032>
5. Basnet A., Tamang B., Pokhrel N., et al. First-generational SARS-CoV-2 vaccines: a comparative analysis between vaccinated and unvaccinated hospitalized patients infected with SARS-CoV-2. *Kathmandu Univ Med J.* 2022;20(79):316–322. doi: 10.3126/kumj.v20i3.53947
6. Beigel J., Tomashek K., Dodd L., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *New England Journal of Medicine.* 2020;383:1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
7. Mozaffari E., Chandak A., Zhang Z. Remdesivir treatment in hospitalized patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multicenter observational cohort. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e450–e458. doi: 10.1093/cid/ciab875
8. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 22, 2022 No. 841 "Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection". Ministry of Health of the Republic of Belarus. 2022.
9. Malik P., Patel U., Mehta D., et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107–108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536
10. Xie J., Wang O., Xu Y., et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1928–1949. doi: 10.21037/apm-20-1863
11. Bauer P., Brugger I., König F., et al. An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis. *Sci Rep.* 2021;11:19143. doi: 10.1038/s41598-021-97711-8
12. Ho D.E., Imai K., King G., et al. Matchit: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *Journal of Statistical Software.* 2011;42(8). doi: 10.18637/jss.v042.i08
13. Pourrazavi S., Fashifar Z., Sharma M., et al. COVID-19 vaccine hesitancy: a systematic review of cognitive determinants. *Health Promot Perspect.* 2023;13(1):21–35. doi: 10.34172/hpp.2023.03
14. Addo L.Y., Dadzie F.A., Okeke S.R., et al. Duration of immunity following full vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. *Arch Public Health.* 2022;80:200. doi: 10.1186/s13690-022-00935-x