



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

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние вакцинации на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка результатов, написание и редактирование текста.

Подана: 27.05.2025

Принята: 02.06.2025

Контакты: litvinchukdv@bsmu.by

Резюме

Цель. Выполнить сравнительный анализ исходов госпитализации пациентов с COVID-19 в различные периоды пандемии в зависимости от вакцинального статуса.

Материалы и методы. В исследование включены 6697 пациентов с диагнозом «COVID-19», госпитализированных в г. Минске с 1 июня 2021 по 30 июня 2023 года. После применения критериев исключения в анализ был включен 6291 пациент, в том числе с вакцинацией в анамнезе 1063/6291 (16,9%), без вакцинации в анамнезе – 5228/6291 (83,1%). Рассчитывались плотности инцидентности летального исхода на 1000 человеко-дней госпитализации с 95% доверительным интервалом в зависимости от причины исхода и в различные периоды пандемии. Для оценки влияния вакцинации на риск летального исхода от COVID-19 у госпитализированных пациентов с учетом конкурирующих рисков и влияния других факторов использовались модели субраспределенных рисков Файна – Грея.

Результаты. Плотность инцидентности летального исхода от COVID-19 в период преобладания варианта Дельта (июнь – декабрь 2021 г.) у вакцинированных пациентов составила 1,88 (95% ДИ 0,69–4,09) на 1000 человеко-дней госпитализации, у невакцинированных пациентов – 4,05 (95% ДИ 3,32–4,89) на 1000 человеко-дней госпитализации, а в период преобладания вариантов Омикрон (январь 2022 г. – июнь 2023 г.) она составила у вакцинированных пациентов 1,01 (95% ДИ 0,37–2,2) на 1000 человеко-дней госпитализации, у невакцинированных пациентов – 2,91 (95% ДИ 2,26–3,68) на 1000 человеко-дней госпитализации. В период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта вакцинация у госпитализированного пациента была ассоциирована со снижением риска летального исхода от COVID-19 на 65% (sHR 0,35; 95% ДИ 0,15–0,81; $p=0,014$) с учетом влияния других предикторов и возможности летального исхода от других причин. В период преобладания вариантов Омикрон протективный эффект вакцинации по отношению к летальному исходу от COVID-19 отсутствовал (sHR 0,44; 95% ДИ 0,19–1,04; $p=0,063$).

Закключение. Вакцинация против SARS-CoV-2 в период преобладания варианта Дельта была ассоциирована со снижением риска летального исхода от COVID-19 у госпитализированных пациентов. В период преобладания вариантов Омикрон риск летального исхода от COVID-19 у госпитализированных пациентов в меньшей степени зависел от наличия вакцинации в анамнезе, большое значение

в клинических исходах госпитализации имели конкурирующие заболевания и сопутствующая патология.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинация, конкурирующие риски

Litvinchuk D. ✉, Danilau D., Karpov I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Impact of Vaccination on COVID-19 Outcomes in Hospitalized Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Litvinchuk D., Danilau D., Karpov I. – study concept and design, data collection, manuscript preparation and editing.

Submitted: 27.05.2025

Accepted: 02.06.2025

Contacts: litvinchukdv@bsmu.by

Abstract

Purpose. To conduct a comparative analysis of hospitalization outcomes in COVID-19 patients across different pandemic periods based on vaccination status.

Materials and methods. The study included 6697 patients diagnosed with COVID-19 who were hospitalized in Minsk, Belarus from 1 June 2021 to 30 June 2023. After applying exclusion criteria, 6,291 patients were analyzed, of whom 1,063/6,291 (16.9%) had a history of vaccination, and 5,228/6,291 (83.1%) were unvaccinated. Incidence densities of mortality per 1,000 person-days of hospitalization (with 95% confidence intervals) were calculated according to outcome cause for different SARS-CoV-2 variants. The Fine – Gray subdistribution hazard model was used to assess the effect of vaccination on COVID-19-related mortality risk in hospitalized patients, accounting for competing risks and confounding factors.

Results. During the predominance of Delta variant (June – December 2021), the COVID-19-related mortality incidence density was 1.88 (95% CI 0.69–4.09) per 1,000 person-days in vaccinated patients and 4.05 (95% CI 3.32–4.89) per 1,000 person-days in unvaccinated patients. In the Omicron-dominant period (January 2022 – June 2023), the respective values were 1.01 (95% CI 0.37–2.2) and 2.91 (95% CI 2.26–3.68) per 1,000 person-days. During Delta variant predominance, vaccination was associated with a 65% reduction in COVID-19-related mortality risk (sHR 0.35; 95% CI 0.15–0.81; $p=0.014$) after adjusting for confounders and competing risks. During Omicron waves, no significant protective effect of vaccination against COVID-19-related mortality was observed (sHR 0.44; 95% CI 0.19–1.04; $p=0.063$).

Conclusion. SARS-CoV-2 vaccination was associated with reduced COVID-19-related mortality risk in hospitalized patients during Delta variant predominance. In later Omicron-dominant waves, COVID-19 mortality risk and vaccination status showed less dependence, and the main cause of mortality were competing events in patients with comorbidity.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination, competing risks

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 явилась беспрецедентным вызовом системе здравоохранения в глобальных масштабах. Согласно эпидемиологическим данным, суммарное количество случаев COVID-19 к настоящему времени составило более 770 миллионов, при этом количество летальных исходов превысило 7 миллионов [1].

Наиболее эффективным способом предотвращения инфекционных заболеваний и ассоциированных с ними неблагоприятных исходов является вакцинопрофилактика. Вакцинация против COVID-19 началась в конце 2020 – начале 2021 года, от идентификации возбудителя до массового производства вакцин прошло меньше одного года, что является примером наиболее быстрой разработки вакцины в истории [2]. Такие вакцины, как Gam-COVID-Vac (Спутник V), BNT162b2 mRNA (Pfizer – BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), BBIBP-CorV (Sinopharm) и ZF2001 (рекомбинантная субъединичная вакцина), продемонстрировали безопасность, высокую иммуногенность и эффективность в отношении предотвращения заболевания COVID-19 [3–8].

Эволюция рецепторсвязывающего домена SARS-CoV-2 и возникновение вариантов Омикрон в определенной мере могли быть ассоциированы со снижением эффективности вакцинации и повышением риска повторного инфицирования у пациентов, ранее перенесших COVID-19 [9]. Вместе с тем имеются публикации, указывающие на высокую эффективность вакцинации в отношении вариантов SARS-CoV-2 (в первую очередь Дельта) [10, 11], что может объясняться способностью вакцин индуцировать Т-клеточный иммунный ответ [12, 13].

Сегодня имеются сообщения о снижении риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и вакцинацией в анамнезе [14–17], однако подобные исследования в Республике Беларусь до настоящего времени не проводились.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнить сравнительный анализ исходов госпитализации пациентов с COVID-19 в различные периоды пандемии в зависимости от вакцинального статуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В исследование включены 6697 пациентов с диагнозом «COVID-19», госпитализированных в г. Минске с 1 июня 2021 по 30 июня 2023 года. У пациентов с несколькими госпитализациями по поводу COVID-19 в указанный период времени учитывалась только первая. Количество мужчин составило 2725 (43,3%), женщин – 3566 (56,7%), медиана возраста составила 62 (48; 72) года.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с неизвестным вакцинальным статусом ($n=67$) и пациенты с неизвестной длительностью заболевания ($n=339$). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Как следует из рис. 1, после применения критериев исключения в анализ был включен 6291 пациент, количество пациентов с вакцинацией в анамнезе составило 1063/6291 (16,9%), количество пациентов без вакцинации в анамнезе – 5228/6291 (83,1%).

Изучаемые явления. В исследовании изучались следующие варианты исходов госпитализации: летальный исход от COVID-19 и летальный исход от конкурирующих заболеваний. Период наблюдения включал время с первого дня госпитализации и до выписки из стационара либо по 28-й день госпитализации включительно.

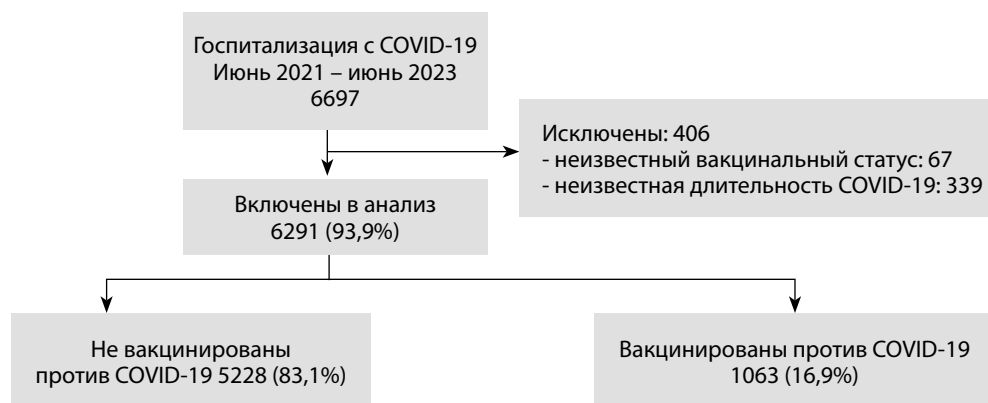


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Определение причин летального исхода у пациентов, включенных в данное исследование, осуществлялось непосредственно авторами путем анализа историй болезни и различных видов диагнозов (основной, дополнительный, фоновые осложнения основного, сопутствующий диагноз) в статистических картах.

Период пандемии и преобладающие варианты SARS-CoV-2. Данное исследование охватывает два периода пандемии COVID-19, во время которых преобладающими вариантами SARS-CoV-2 являлись Дельта (июнь 2021 – январь 2022) [18] и Омикрон (февраль 2022 – июнь 2023 и далее) [19]. С учетом существенных различий как в патогенности, так и в базовых характеристиках и распространенности сопутствующих заболеваний у госпитализированных пациентов, дальнейший анализ влияния вакцинации на исходы выполнялся отдельно для указанных периодов пандемии.

Несмотря на то что вакцинация против COVID-19 в Республике Беларусь началась в конце декабря 2020 года [20], среди 1303 госпитализированных в период с января по июнь 2021 года не было ни одного пациента, анамнез вакцинации которого соответствовал бы частичной или полной вакцинации. Госпитализация первых пациентов с наличием частичного или завершенного курса вакцинации наблюдалась с начала распространения варианта SARS-CoV-2 Дельта в июне 2021 года.

В табл. 1 представлено сравнение базовых характеристик пациентов в зависимости от периода преобладания вариантов SARS-CoV-2 Дельта и Омикрон.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, пациенты, госпитализированные в период преобладания вариантов Омикрон, как вакцинированные, так и не вакцинированные против COVID-19, были старше по сравнению с пациентами, госпитализированными в период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта. Также в период преобладания вариантов Омикрон наблюдается увеличение количества пациентов с сопутствующими заболеваниями (индекс коморбидности Чарлсона ≥ 1) и уменьшение количества пациентов с дыхательной недостаточностью примерно в два раза по сравнению с периодом преобладания варианта Дельта. Кроме того, в период преобладания вариантов Омикрон существенно увеличилось количество пациентов, которые переводились с COVID-19 из неинфекционных стационаров, а время от развития симптомов до госпитализации (или перевода) в инфекционные

Таблица 1

Сравнение базовых характеристик пациентов в зависимости от периода преобладания вариантов SARS-CoV-2 Дельта и Омикрон

Table 1

Comparison of baseline patient characteristics by period of prevalence of SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants

Показатель	Дельта (n=3073)		Омикрон (n=3218)		Всего (N=6291)	
	Не вакцинирован (n=2718)	Вакцинирован (n=355)	Не вакцинирован (n=2510)	Вакцинирован (n=708)	Не вакцинирован (n=5228)	Вакцинирован (n=1063)
Возраст, лет						
Медиана (Q25; Q75)	54 (41; 63)	61 (51; 68)	69 (57; 78)	69 (61; 76)	61 (46; 71)	67 (57; 74)
Пол						
Женский	1459 (53,7%)	196 (55,2%)	1486 (59,2%)	425 (60%)	2945 (56,3%)	621 (58,4%)
Мужской	1259 (46,3%)	159 (44,8%)	1024 (40,8%)	283 (40%)	2283 (43,7%)	442 (41,6%)
Коморбидность (индекс Чарлсона ≥ 1)						
Нет	1899 (69,9%)	238 (67,0%)	960 (38,2%)	276 (39,0%)	2859 (54,7%)	514 (48,4%)
Да	819 (30,1%)	117 (33,0%)	1550 (61,8%)	432 (61,0%)	2369 (45,3%)	549 (51,6%)
Длительность болезни при госпитализации, дней						
Медиана (Q25; Q75)	7 (5; 9)	6 (4; 8)	4 (2; 7)	4 (2; 7)	6 (3; 8)	5 (2; 7)
Перевод из другого стационара						
Нет	2645 (97,3%)	342 (96,3%)	1748 (69,6%)	530 (74,9%)	4393 (84,0%)	872 (82,0%)
Да	73 (2,7%)	13 (3,7%)	762 (30,4%)	178 (25,1%)	835 (16,0%)	191 (18,0%)
Длительность госпитализации, дней						
Медиана (Q25; Q75)	9 (7; 12)	8 (6; 11)	8 (6; 11)	8 (6; 10)	9 (7; 11)	8 (6; 10)
Лечение в ОИТР						
Нет	2658 (97,8%)	346 (97,5%)	2427 (96,7%)	693 (97,9%)	5085 (97,3%)	1039 (97,7%)
Да	60 (2,2%)	9 (2,5%)	83 (3,3%)	15 (2,1%)	143 (2,7%)	24 (2,3%)
Дыхательная недостаточность при поступлении						
Нет	2003 (73,7%)	267 (75,2%)	1946 (77,5%)	591 (83,5%)	3949 (75,5%)	858 (80,7%)
Да	715 (26,3%)	88 (24,8%)	564 (22,5%)	117 (16,5%)	1279 (24,5%)	205 (19,3%)
Любая респираторная поддержка						
Нет	1498 (55,1%)	212 (59,7%)	1765 (70,3%)	542 (76,6%)	3263 (62,4%)	754 (70,9%)
Да	1220 (44,9%)	143 (40,3%)	745 (29,7%)	166 (23,4%)	1965 (37,6%)	309 (29,1%)
Респираторная поддержка: O₂ через назальные канюли / лицевую маску						
Нет	1670 (61,4%)	224 (63,1%)	1860 (74,1%)	551 (77,8%)	3530 (67,5%)	775 (72,9%)
Да	1048 (38,6%)	131 (36,9%)	650 (25,9%)	157 (22,2%)	1698 (32,5%)	288 (27,1%)
Респираторная поддержка: неинвазивная ИВЛ						
Нет	2641 (97,2%)	349 (98,3%)	2474 (98,6%)	704 (99,4%)	5115 (97,8%)	1053 (99,1%)
Да	77 (2,8%)	6 (1,7%)	36 (1,4%)	4 (0,6%)	113 (2,2%)	10 (0,9%)
Респираторная поддержка: инвазивная ИВЛ						
Нет	2623 (96,5%)	349 (98,3%)	2451 (97,6%)	703 (99,3%)	5074 (97,1%)	1052 (99,0%)
Да	95 (3,5%)	6 (1,7%)	59 (2,4%)	5 (0,7%)	154 (2,9%)	11 (1,0%)

отделения сократилось. Данный факт указывает на изменение общей характеристики пациентов, госпитализируемых с COVID-19 в период преобладания вариантов Омикрон, и смещение акцентов с инфекционной патологии на сопутствующие заболевания у пациентов более старшего возраста.

Вакцинация против COVID-19. Вакцинальный статус определялся по наличию соответствующих записей в историях болезни (описание анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания в осмотрах в приемном отделении, первичных осмотрах, консилиумах). Как следует из данных, представленных на рис. 1 и в табл. 1, количество пациентов с анамнезом вакцинации составило 1063, в том числе 355 госпитализированных в период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта и 708 в период преобладания вариантов Омикрон. При отсутствии указаний на вакцинацию в анамнезе, но наличии описания анамнеза жизни, заболевания и эпидемиологического анамнеза пациент считался не привитым против COVID-19. Количество пациентов без вакцинации в исследовании составило 5228. Пациенты с полным отсутствием сведений об анамнезе исключались из исследования.

Пациенты с заболеванием COVID-19 позднее 14 дней после вакцинации первым компонентом векторных вакцин (Gam-COVID-Vac / Спутник V, Спутник Лайт, Johnson & Johnson) или мРНК-вакцин (Pfizer – BioNTech) считались частично привитыми, а полностью привитыми – при заболевании позднее семи дней после введения второго компонента при вакцинации мРНК-вакцинами [3] или позднее 14 дней после вакцинации вторым компонентом векторной вакцины [4].

Пациенты, привитые инаktivированными вакцинами (VeroCell, Sinopharm BBIBP-CorV), считались частично вакцинированными при заболевании COVID-19 позднее 21 дня после введения первого компонента и полностью вакцинированными – при заболевании позднее 14 дней после введения второго компонента вакцины [5].

Пациенты, заболевшие COVID-19 до 14-го дня после вакцинации первым компонентом векторных или мРНК-вакцин или до 21-го дня после вакцинации первым компонентом инаktivированных вакцин, считались невакцинированными.

В изучаемой когорте присутствовали только два пациента, которые были вакцинированы субъединичными вакцинами и у которых COVID-19 развился в значительно более отдаленные сроки после вакцинации, таким образом, подобные правила частичной и полной вакцинации для субъединичных вакцин не применялись.

В исследовании учитывались сведения об использованных видах вакцин только для первичной вакцинации; для бустерной вакцинации учитывалось только ее наличие или отсутствие. В табл. 2 представлены сведения о вакцинации пациентов, включенных в исследование.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, наиболее распространенными вакцинами в изучаемой когорте являлись векторная вакцина производства Российской Федерации (Gam-COVID-Vac) и инаktivированная вакцина производства Китайской Народной Республики (Sinopharm). В период преобладания вариантов Омикрон наблюдалась большая частота пациентов, у которых в медицинской документации сведения о вакцинации отражены неполно, в частности почти у 40% пациентов в период вариантов Омикрон неизвестен вид вакцины и у более чем 75% отсутствуют сведения о полноте вакцинации. Вместе с тем в период преобладания вариантов Омикрон увеличилось время от вакцинации (или последней ревакцинации) до заболевания коронавирусной инфекцией.

Таблица 2
Сведения о вакцинации пациентов, госпитализированных в различные периоды пандемии
Table 2
Vaccination data for patients hospitalized during different periods of the pandemic

Характеристика	Вариант Дельта (n=355)	Вариант Омикрон (n=708)	Всего (n=1063)
Вакцина:			
– Gam-COVID-Vac (Спутник V)	131 (36,9%)	123 (17,4%)	254 (23,9%)
– Спутник Лайт	5 (1,4%)	20 (2,8%)	25 (2,4%)
– Спутник без уточнения (Спутник V или Спутник Лайт)	35 (9,9%)	107 (15,1%)	142 (13,4%)
– Sinopharm (Vero Cell)	134 (37,7%)	173 (24,4%)	307 (28,9%)
– другие вакцины*	4 (1,1%)	6 (0,8%)	10 (0,9%)
– неизвестно	46 (13,0%)	279 (39,4%)	325 (30,6%)
Полнота вакцинации:			
– частичная (1 доза)	56 (15,8%)	34 (4,8%)	90 (8,5%)
– полная (2 дозы)	139 (39,2%)	131 (18,5%)	270 (25,4%)
– неизвестно	160 (45,1%)	543 (76,7%)	703 (66,1%)
Ревакцинация**:			
– да	23 (6,5%)	98 (13,8%)	121 (11,4%)
– нет	332 (93,5%)	610 (86,2%)	942 (88,6%)
Время от вакцинации или ревакцинации до заболевания, месяцев:			
– медиана (Q25; Q75)	3 (1; 5)	5 (3; 8)	4 (2; 6)
– неизвестно	30 (8,5%)	339 (47,9%)	369 (34,7%)

Примечания: * ЭпиВакКорона – 1; субъединичная инактивированная вакцина производства Кубы – 1; Johnson & Johnson – 2; Pfizer – BioNTech – 6; ** одна или более бустерная доза вакцины после первичной вакцинации.

В данном исследовании сравнительный анализ различных вакцин не проводился.

Статистический анализ. Общая оценка влияния вакцинации на исходы госпитализации проводилась путем расчета плотностей инцидентности летального исхода на 1000 человеко-дней госпитализации с 95% доверительным интервалом. Плотности инцидентности рассчитывались как отношение количества случаев исходов к общему времени наблюдения для группы в зависимости от наличия вакцинации в анамнезе. Время наблюдения учитывалось с момента госпитализации до наступления исхода или выписки. Плотности инцидентности летального исхода рассчитывались отдельно для различных периодов пандемии и причин летального исхода.

Анализ влияния вакцинации на летальность, ассоциированную с COVID-19, в условиях присутствия конкурирующего риска летального исхода от других причин и потенциального влияния других предикторов выполнялся с использованием модели субраспределенных рисков Файна – Грея [21]. Для скорректированных отношений субраспределенных рисков (sHR) рассчитывались 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Кумулятивные функции инцидентности были рассчитаны для оценки вероятности летального исхода с учетом возможной летальности от конкурирующих причин. Под конкурирующими причинами в данном исследовании подразумевалось наличие острых заболеваний или терминальных стадий хронических заболеваний у пациентов с COVID-19, вне зависимости от тяжести COVID-19. В модели субраспределенных рисков Файна – Грея помимо вакцинального статуса были включены следующие ковариаты: возраст, пол, наличие коморбидности (индекс Чарлсона ≥ 1), длительность симптомов COVID-19 и наличие дыхательной недостаточности на момент госпитализации. Кумулятивные функции инцидентности

и модели субраспределенных рисков Файна – Грея рассчитывались отдельно для периодов преобладания вариантов SARS-CoV-2 Дельта и Омикрон. Период наблюдения включал время от госпитализации до выписки из стационара или по 28-й день госпитализации включительно. Наблюдения с длительностью госпитализации более 28 дней цензурировались (считались выжившими даже при летальном исходе после 28-го дня госпитализации).

Количественные показатели представлены в виде медиан и межквартильного диапазона, количественные – в виде частот и процентов в группах.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ выполнен в R, версия 4.4.1, с использованием библиотек `table1`, `flowchart`, `epiR`, `comorbidity`, `survival`, `survminer`, `tidycmprsk`, `ggsurvfit`, `ggplot2`.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта плотность инцидентности летального исхода вакцинированных пациентов без конкурирующих диагнозов составила 1,88 на 1000 человеко-дней госпитализации (95% ДИ 0,69–4,09), у невакцинированных пациентов – 4,05 на 1000 человеко-дней госпитализации (95% ДИ 3,32–4,89), отношение плотности инцидентности – 0,46 (95% ДИ 0,17–1,04). Плотность инцидентности летального исхода от конкурирующих с COVID-19 диагнозов составила 0,31 на 1000 человеко-дней госпитализации (95% ДИ 0,01–1,75) у вакцинированных пациентов и 0,41 на 1000 человеко-дней госпитализации (95% ДИ 0,21–0,74) у невакцинированных (отношение показателей летальности – 0,76 (95% ДИ 0,02–5,23)).

В период преобладания вариантов SARS-CoV-2 Омикрон частота летального исхода у вакцинированных пациентов без конкурирующих диагнозов составила 1,01 на 1000 человеко-дней госпитализации (95% ДИ 0,37–2,2), у невакцинированных пациентов – 2,91 на 1000 человеко-дней госпитализации (95% ДИ 2,26–3,68), отношение показателей летальности – 0,35 (95% ДИ 0,12–0,8). Частота летального исхода от конкурирующих с COVID-19 диагнозов у вакцинированных пациентов составила 0,34 на 1000 человеко-дней (95% ДИ 0,04–1,22) и 1,58 на 1000 человеко-дней (95% ДИ 1,11–2,18) у невакцинированных (отношение показателей летальности – 0,21 (95% ДИ 0,02–0,83)).

При сравнении плотности инцидентности летального исхода в различные периоды пандемии установлено, что в период преобладания вариантов Омикрон отмечалось снижение летальности как у вакцинированных, так и у невакцинированных пациентов. Плотности инцидентности летального исхода, вне зависимости от периода пандемии и причины исхода, были ниже в группе пациентов с вакцинацией против COVID-19 в анамнезе, вместе с тем в период преобладания вариантов Омикрон наблюдается существенный рост летальности у невакцинированных пациентов с наличием конкурирующих с COVID-19 тяжелых острых заболеваний либо терминальных стадий хронических заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном протективном влиянии вакцинации у госпитализированных пациентов с COVID-19 и о смещении клинических акцентов на коморбидную патологию в период преобладания вариантов Омикрон. С учетом существенных различий в характеристиках госпитализированных пациентов в различные периоды пандемии и в зависимости от вакцинального статуса (см. табл. 1), а также потенциального влияния других факторов риска летального исхода были рассчитаны кумулятивные функции

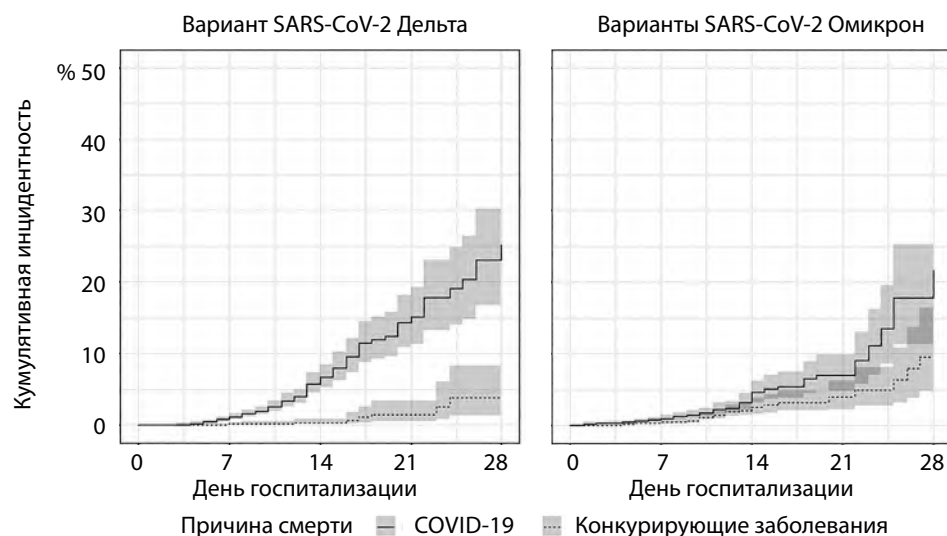


Рис. 2. Кривые кумулятивной инцидентности летального исхода от COVID-19 и конкурирующих причин в различные периоды пандемии

Fig. 2. Curves of cumulative incidence of fatalities from COVID-19 and competing causes at different periods of the pandemic

инцидентности в зависимости от причин летального исхода и выполнен анализ влияния вакцинации с использованием модели субраспределенных рисков Файна – Грея.

На рис. 2 представлены кривые кумулятивной инцидентности летального исхода от COVID-19 и конкурирующих причин в различные периоды пандемии.

Как следует из данных, представленных на рис. 2, кумулятивная инцидентность летального исхода от COVID-19 на 28-й день госпитализации в период преобладания варианта Дельта составила 25% (95% ДИ 18–33%), в период преобладания вариантов Омикрон – 22% (95% ДИ 14–31%). Кумулятивная инцидентность летального исхода от конкурирующих причин на 28-й день госпитализации в период преобладания варианта Дельта составила 3,8% (95% ДИ 1,4–8,3%), а в период преобладания вариантов Омикрон – 9,6% (95% ДИ 4,8–16%). Обращает на себя внимание существенное увеличение инцидентности летального исхода от конкурирующих причин у пациентов с COVID-19, госпитализированных в период преобладания вариантов Омикрон, что вместе с почти двукратным увеличением частоты сопутствующих заболеваний (табл. 1) также указывает на существенные изменения клинических особенностей COVID-19 между изучаемыми периодами пандемии.

В табл. 3 представлены результаты оценки влияния вакцинации на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов с учетом других потенциальных предикторов и возможности летального исхода от конкурирующих причин (модели субраспределенных рисков Файна – Грея).

Как следует из результатов, представленных в табл. 3, в период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта наличие вакцинации против COVID-19 у госпитализированного пациента было ассоциировано со снижением риска летального исхода от COVID-19 на 65% (sHR 0,35; 95% ДИ 0,15–0,81; $p=0,014$) с учетом влияния других предикторов и возможности летального исхода от других причин. Дополнительными



Таблица 3
Модели субраспределенных рисков Файна – Грея
Table 3
Fine – Gray sub-distributed risk models

Предиктор	Вариант Дельта		Варианты Омикрон	
	sHR (95% ДИ)	p	sHR (95% ДИ)	P
Летальный исход от COVID-19				
Вакцинирован (=да)	0,35 (0,15–0,81)	0,014	0,44 (0,19–1,04)	0,063
Возраст, лет	1,06 (1,04–1,08)	<0,001	1,08 (1,05–1,10)	<0,001
Пол (=мужской)	1,16 (0,79–1,70)	0,45	1,26 (0,77–2,07)	0,35
Коморбидность (=да)	1,25 (0,85–1,82)	0,25	2,47 (1,17–5,21)	0,018
Длительность болезни*, дней	0,88 (0,82–0,95)	<0,001	0,98 (0,95–1,01)	0,25
Респираторная поддержка** (=да)	2,42 (1,60–3,66)	<0,001	5,34 (2,97–9,58)	<0,001
Летальный исход от конкурирующих причин				
Вакцинирован (=да)	0,49 (0,13–1,88)	0,3	0,34 (0,08–1,42)	0,14
Возраст, лет	1,06 (1,01–1,10)	0,012	0,96 (0,94–0,97)	<0,001
Пол (=мужской)	2,94 (0,79–10,9)	0,11	1,14 (0,62–2,10)	0,67
Коморбидность (=да)	4,07 (0,81–20,6)	0,089	15,4 (2,10–113)	0,007
Длительность болезни*, дней	1,04 (1,02–1,07)	0,002	1 (0,99–1,02)	0,78
Респираторная поддержка** (=да)	5,99 (1,05–34,3)	0,044	8,47 (3,56–20,2)	<0,001

Примечания: * на день госпитализации; ** любая, на день госпитализации.

факторами риска летального исхода от COVID-19 в период преобладания варианта Дельта являлись старший возраст (sHR 1,06; 95% ДИ 1,04–1,08; $p < 0,001$) и наличие дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки, с начала госпитализации (sHR 2,42; 95% ДИ 1,60–3,66; $p < 0,001$). Вызывает интерес влияние длительности заболевания при госпитализации на вероятность летального исхода от COVID-19 в период преобладания варианта Дельта: большая длительность заболевания на день госпитализации была ассоциирована с меньшим риском летального исхода (sHR 0,88; 95% ДИ 0,82–0,95; $p < 0,001$). Наблюдаемая особенность может быть обусловлена высокой патогенностью данного варианта SARS-CoV-2 по сравнению с другими вариантами и указывать на практику раннего направления в стационар пациентов с быстрым развитием тяжелой коронавирусной инфекции, что соответствует общепринятым клиническим подходам в рассматриваемом периоде пандемии.

В период преобладания вариантов Омикрон наблюдался слабовыраженный тренд к наличию протективного эффекта вакцинации (sHR 0,44; 95% ДИ 0,19–1,04; $p = 0,063$), однако статистически значимые различия отсутствовали. В данный период пандемии старший возраст (sHR 1,08; 95% ДИ 1,05–1,10; $p < 0,001$), наличие сопутствующих заболеваний (sHR 2,47; 95% ДИ 1,17–5,21; $p = 0,018$) и необходимость респираторной поддержки с начала госпитализации (sHR 5,34; 95% ДИ 2,97–9,58; $p < 0,001$) являлись независимыми предикторами летального исхода от COVID-19.

Наличие вакцинации в анамнезе не было ассоциировано со снижением рисков летального исхода от конкурирующих заболеваний ни в период преобладания варианта Дельта, ни в период преобладания вариантов Омикрон. При анализе предикторов неблагоприятного исхода от конкурирующих с COVID-19 причин обращает на себя внимание влияние наличия коморбидности (sHR 15,4; 95% ДИ 2,10–113; $p = 0,007$) и изменение направления эффекта возраста (sHR 0,96; 95% ДИ 0,94–0,97; $p < 0,001$).

Старший возраст был протективен в отношении риска летального исхода от конкурирующих с COVID-19 причин, что может объясняться присутствием в изучаемой когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией (в том числе с оппортунистическими инфекциями), для которых характерен более молодой возраст, и систематической ошибкой выжившего, когда очень интенсивное влияние возраста на летальность от хронических заболеваний приводит к тому, что пациенты старшего возраста отсутствуют в выборке.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено влияние вакцинации на снижение риска летального исхода от коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов в условиях наличия конкурирующих причин неблагоприятного исхода и с учетом влияния других факторов риска. Протективный эффект вакцинации наблюдался в период распространения наиболее патогенного по настоящее время варианта SARS-CoV-2 Дельта, что еще раз подчеркивает клиническую значимость вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний.

Отсутствие влияния вакцинации на исходы в период преобладания вариантов Омикрон может объясняться несколькими факторами. Во-первых, в данный период наблюдается существенное изменение клинической характеристики госпитализируемых пациентов с COVID-19. Как было продемонстрировано в результатах данного исследования, в период преобладания вариантов Омикрон госпитализируемые пациенты были старше и чаще имели сопутствующие заболевания. Кроме того, в данный период отмечается более низкий процент пациентов с дыхательной недостаточностью на момент госпитализации, что может указывать на меньшую исходную тяжесть коронавирусной инфекции. Увеличение количества пациентов, которые были переведены в инфекционные отделения из других больничных учреждений здравоохранения, может также указывать на наличие у них тяжелой сопутствующей патологии, по поводу которой пациенты находились в другом стационаре, и/или на наличие риска вторичных инфекционных осложнений, влияние которых не изучалось в данном исследовании.

Во-вторых, отсутствие влияния вакцинации на риск летального исхода от COVID-19 в период преобладания вариантов Омикрон может быть связано с существенным изменением структуры вирусных антигенов и ускользанием вируса от действия нейтрализующих антител либо с естественным снижением титра нейтрализующих антител у вакцинированных с течением времени.

Наши данные демонстрируют, что в период преобладания вариантов Омикрон среди госпитализированных пациентов с COVID-19 увеличилась доля лиц с тяжелой коморбидной патологией, при этом вакцинация не оказывала значимого влияния на исходы, обусловленные конкурирующими причинами смерти.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против SARS-CoV-2 в период преобладания варианта Дельта была ассоциирована со снижением риска летального исхода от COVID-19 у госпитализированных пациентов. В период преобладания вариантов Омикрон риск летального исхода от COVID-19 у госпитализированных пациентов не зависел от наличия

вакцинации в анамнезе, а ведущими причинами неблагоприятного исхода были кон-
курирующие заболевания у пациентов старшего возраста с высокой распространен-
ностью сопутствующей патологии.

Важно отметить, что это не означает отсутствия защитного эффекта вакцина-
ции против SARS-CoV-2 как такового в период преобладания вариантов Омикрон:
потенциальное уменьшение госпитализаций среди вакцинированных пациентов
(включая лиц с коморбидностью) могло привести к остаточной госпитализации
преимущественно уязвимых групп, что требует осторожной интерпретации. Полу-
ченные результаты указывают на необходимость адаптации клинических подходов
к ведению пациентов с COVID-19 в современных условиях с акцентом на контроле
сопутствующих заболеваний и минимизации рисков, не связанных непосредственно
с SARS-CoV-2.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2025.05.25]. Available at: <https://data.who.int/dashboards/COVID19>
2. Saag M. Wonder of wonders, miracle of miracles: the unprecedented speed of COVID-19 science. *Physiol Rev*. 2022 Jul 1;102(3):1569–1577. doi: 10.1152/physrev.00010.2022
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [published correction appears in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00386-X]. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
5. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39–51. doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8
6. Yang S, Li Y, Dai L, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1107–1119. doi:10.1016/S1473-3099(21)00127-4
7. Dai L, Gao L, Tao L, et al. Efficacy and Safety of the RBD-Dimer-Based COVID-19 Vaccine ZF2001 in Adults. *N Engl J Med*. 2022;386(22):2097–2111. doi:10.1056/NEJMoa2202261
8. Havers FP, Pham H, Taylor CA, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med*. 2022;182(10):1071–1081. doi:10.1001/jamainternmed.2022.4299
9. Ong SWX, Chia T, Young BE. SARS-CoV-2 variants of concern and vaccine escape, from Alpha to Omicron and beyond. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(5):499–502. doi:10.1080/17476348.2022.2057299
10. Banho CA, de Carvalho MB, Sacchetto L, et al. Dynamic clade transitions and the influence of vaccination on the spatiotemporal circulation of SARS-CoV-2 variants. *Vaccines*. 2024;9:145. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00933-w>
11. Thirion-Romero I, Fernández-Plata R, Pérez-Kawabe M, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Effectiveness in Hospitalized Patients: A Multicenter Test-Negative Case-Control Study. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(12):1779. Published 2023 Nov 28. doi:10.3390/vaccines11121779
12. Bertoletti A, Le Bert N, Qui M, et al. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(10):2307–2312. doi:10.1038/s41423-021-00743-3
13. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21:162–177. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7>
14. Gonçalves BP, Jassat W, Baruch J, et al. A multi-country analysis of COVID-19 hospitalizations by vaccination status. *Med*. 2023;4(11):797–812.e2. doi:10.1016/j.medj.2023.08.005
15. Figueiredo AM, Massuda A, Fernandez M, et al. Immunization against COVID-19 and mortality in hospitalized patients: a retrospective cohort. *Revista de Saúde Pública*. 2024;58:07. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2024058005476>
16. Nadocheeva V, Bulanov N, Akulkina L, et al. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2022;31(2):20–26. (In Russian). doi:10.32756/0869-5490-2022-2-20-26
17. Tanaka H, Chubachi S, Asakura T, et al. Characteristics and clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in hospitalized patients in Omicron-dominated epidemic wave – a nationwide study in Japan. *Int J Infect Dis*. 2023;132:84–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.399>
18. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Indian COVID-19 strain detected in Minsk [Internet] (2021). Minsk: Ministry of Health [cited 2025.04.01]. Available from: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/indiyskiy-shtamm-COVID-19-vyyavlen-v-minske>.
19. Ministry of Health of the Republic of Belarus. A new coronavirus variant – Omicron – has arrived in Belarus [Internet] (2021). Minsk: Ministry of Health. [cited 2025.04.01]. Available from: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/v-belarus-prishel-novyy-variant-koronavirusa-omikron>
20. Ministry of Health of the Republic of Belarus. COVID-19 vaccination launched in Belarus [Internet] (2020). Minsk: Ministry of Health [cited 2025.04.01]. Available from: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/v-belarusi-nachata-vaktsinatsiya-protiv-koronavirusa>
21. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496–509. <https://doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>