

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

COVID-19 infekcijos sąsajos su inkstų pažeidimu regiono ligoninėje
Links between COVID-19 Infection and Kidney Injury in Regional Hospital

GIEDRĖ ŽULPAITĖ VI kursas, 5 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Darbo vadovas

doc. Laurynas Rimševičius

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

2023 m. gegužė

giedre.zulpaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Ištirti COVID-19 infekcijos sąsajas su inkstų pažeidimu regiono ligoninėje.

Tyrimo metodika: Pjūvinei studijai atlikti surinkti 601 paciento Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose 2020-01-01 — 2021-03-31 laikotarpiu iš priėmimo hospitalizuoto, priėmimo ar stacionare gydyto, pilnamečio, sergančio inkstų ligomis, turinčio COVID-19 infekcijos (U07.1) diagnozę, duomenys. Surinkti administraciniai (lytis, amžius), klinikiniai (baigtys), gydymo trukmė, diagnozės (lėtinė inkstų liga, ūminis inkstų pažeidimas) duomenys, laboratoriniai tyrimai (kreatinino, šlapalo, C reaktyvaus baltymo, kalio koncentracijos). Atlikta duomenų statistinė analizė *R Commander* programa; *PubMed* bazės literatūros apžvalga, naudojant raktinius žodžius. Literatūros duomenys palyginti su tyrimo rezultatais.

Rezultatai: Pacientai išrašyti iš stacionaro namo buvo jaunesni ($63,18 \pm 16,02$) m. nei priėmimo gydyti ($75,35 \pm 12,41$, $p < 0,001$), perkelti į kitą ligoninę ($72,89 \pm 12,06$, $p = 0,002$), mirę hospitalizacijos metu ($70,87 \pm 12,83$, $p < 0,001$). Stacionare mirusių pacientų kreatinino koncentracija pirmą parą nuo atvykimo buvo mažesnė negu išrašytųjų namo ($185,00 \mu\text{mol/l}$ vs. $311,17 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). Kreatinino koncentracija neigiamai koreliavo su hospitalizacijos trukme (Spearmano koreliacijos koeficientas $= -0,304$, $p < 0,001$) ir buvo didesnė tarp lėtinė inkstų liga nei tarp ūminiu inkstų pažeidimu sergančiųjų ($365,72 \pm 311,93$ vs. $137,58 \pm 93,75$, $p < 0,001$). Vyresniems pacientams lėtinė inkstų liga COVID-19 infekcijos metu dažniau komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu ($72,66 \pm 11,98$ vs. $68,35 \pm 14,86$, $p = 0,014$). Pacientams, kurių lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, hospitalizacija 3,66 karto ($p < 0,001$) dažniau baigėsi mirtimi nei pacientams, kurių nesikomplikavo. Pacientų, kurie nesirgo lėtinė inkstų liga, tačiau hospitalizacijos metu jiems išsivystė ūminis inkstų pažeidimas, hospitalizacija 7,81 karto ($p < 0,001$) dažniau baigėsi mirtimi nei pacientams, sergantiems nekomplikuota lėtinė inkstų liga bei 7,79 karto ($p < 0,001$) dažniau nei pacientams, nesirgusiems nei lėtinė inkstų liga, nei ūminiu inkstų pažeidimu.

Išvados: Vyresniems pacientams lėtinė inkstų liga COVID-19 infekcijos metu dažniau komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu. COVID-19 pacientams, susirgusiems ūminiu inkstų pažeidimu bei kuriems lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, hospitalizacija truko ilgiau bei dažniau baigėsi mirtimi.

Raktažodžiai: COVID-19, lėtinė inkstų liga, pakaitinė inkstų terapija, ūminis inkstų pažeidimas

SUMMARY

Aim: To examine the associations between COVID-19 infection and kidney injury in the regional hospital.

Methods: 601 patient's data from Vilnius regional university hospital between 1 January 2020 and 31 March 2021 were collected for this cross-sectional study. Demographic data (gender, age), clinical outcomes, length of stay, diagnoses (chronic kidney disease, acute kidney injury), and laboratory tests (creatinine, urea, C-reactive protein, potassium concentrations) data were collected and analyzed statistically by *R Commander* program. The PubMed literature (using the keywords) was reviewed and compared with the results of this study.

Results: Patients discharged from the hospital were younger ($63,18 \pm 16,02$) than those from the emergency room ($75,35 \pm 12,41$, $p < 0,001$), transferred to another hospital ($72,89 \pm 12,06$, $p = 0,002$), or who died ($70,87 \pm 12,83$, $p < 0,001$). Subsequently, patients who died had lower creatinine levels on the first day than those who were ($185,00$ vs. $311,17 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) discharged, and their hospital stay was longer (Spearman's correlation coefficient = $-0,304$, $p < 0,001$). Patients with chronic kidney disease had higher creatinine concentration than patients with acute kidney injury ($365,72 \pm 311,93$ vs. $137,58 \pm 93,75$, $p < 0,001$). In older patients, chronic kidney disease was more often complicated by acute kidney injury during COVID-19 infection ($72,66 \pm 11,98$ vs. $68,35 \pm 14,86$, $p = 0,014$). Patients with chronic kidney disease complicated by acute kidney injury died 3,66 ($p < 0,001$) times more often than patients with uncomplicated chronic kidney disease. Patients who did not have chronic kidney disease, but who developed acute kidney injury during hospitalization, were 7,81 times ($p < 0,001$) more likely to end in death than patients with uncomplicated chronic kidney disease and 7,79 times ($p < 0,001$) more likely to end in death than patients with neither chronic kidney disease nor acute kidney injury.

Conclusions: In older patients, chronic kidney disease was more often complicated by acute kidney injury during COVID-19 infection. COVID-19 patients who developed acute kidney injury and whose chronic kidney disease was complicated by acute kidney injury, had a longer hospital stay and were more likely to die.

Key words: COVID-19, chronic kidney disease, kidney replacement therapy, acute kidney injury

ĮVADAS

Problemos aktualumas/hipotezė

2020 m. sausio 30 d. Pasaulio sveikatos organizacija paskelbė SARS-CoV-2 viruso protrūkį visuotine ekstremalia visuomenės sveikatos situacija, o 2020 m. kovo 11 d. – pasauline pandemija (1). Visame pasaulyje jau yra užregistruota daugiau nei 670 000 000 COVID-19 užsikrėtimo atvejų bei daugiau nei 6 700 000 šios infekcijos sąlygotų mirčių. Lietuvoje – daugiau nei 1 200 000 atvejų ir 9500 mirčių (2). COVID-19 tapo viena svarbiausių XXI a. infekcinių ligų, keliančių itin rimtą pavojų žmogaus sveikatai ir gyvybei (3). COVID-19 virusas yra perduodamas oro lašeline keliu (4). SARS-CoV-2 sukeltos infekcijos klinikinės išraiškos spektras yra itin platus: nuo besimptomio viruso nešiojimo, lengvos viršutinių kvėpavimo takų ligos iki sunkaus ūminio respiracinio distreso sindromo (ŪRDS), daugybinio organų nepakankamumo ir mirties (5). Ūminis inkstų pažeidimas (ŪIP) yra viena dažniausių COVID-19 infekcijos komplikacijų: daugiau nei 40% hospitalizuotų pacientų yra stebima proteinurija (6), o Europos ir JAV tyrimų duomenimis, ŪIP išsivysto apie 50% reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje (RITS) gydomų COVID-19 pacientų (7) ir tai sudaro šeštadalį visų hospitalizuotų COVID-19 pacientų (8). Apie 20% COVID-19 pacientų, patekusių į RITS, prireikia pakaitinės inkstų terapijos (5). Metaanalizės duomenimis, mirtingumo rizika pacientuose, kuriems išsivystė ŪIP, yra 13 kartų didesnė nei pacientuose be ŪIP (9). Naujausi duomenys taip pat rodo, kad lėtinė inkstų liga (LIL) bei pakaitinė inkstų terapija irgi yra vieni svarbiausių pacientų, sergančių COVID-19, mirtingumo rizikos veiksnių (10). Taigi inkstų pažeidimas COVID-19 infekcijos metu yra itin svarbus neigiamas ligos sunkumo ir išgyvenamumo faktorius (10). Taip pat pripažįstama, kad inkstų pažeidimas COVID-19 metu lemia ir didesnius gydymo kaštus (11,12). Dėl daugialypės ŪIP kilmės bei sudėtingo LIL valdymo, būtina anksti atpažinti, imtis prevencijos bei atidaus požiūrio į inkstų pažeidimą COVID-19 pacientuose.

Darbo tikslas

Ištirti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) COVID-19 infekcija užsikrėtusius pacientus, sergančius lėtine inkstų liga ir/arba ūminiu inkstų pažeidimu, ir

nustatyti SARS-CoV-2 sukeltos infekcijos reikšmingumą ir sunkumo sąsają su inkstų pažeidimu.

Uždaviniai

1. Iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Elektroninės ligos istorijos sistemos duomenų bazės surinktus 2020-01-01 — 2021-03-31 laikotarpiu iš priėmimo hospitalizuotų, priėmimo ir stacionare gydytų, 18 m. sulaukusių, sergančių inkstų ligomis (ŪIP, LIL, nefritiniu sindromu, nefroziniu sindromu, glomerulonefritu, kitais pakitimais dėl sutrikusios inkstų kanalėlių funkcijos, po inksto transplantacijos), pacientų su U07.1 diagnoze demografinius ir klinikinius duomenis susisteminti, sugrupuoti, užkoduoti naudojant Microsoft Excel 365 programą.
2. Atlikti surinktų duomenų statistinę analizę R Commander programinės įrangos paketu:
 - 2.1. Apibūdinti į tyrimą įtrauktus pacientus pagal demografinius bei klinikinius požymius.
 - 2.2. Palyginti pacientų išėtis priklausomai nuo lyties, amžiaus, pirmos paros laboratorinių rodiklių, lėtinės inkstų ligos stadijos, ūminio inkstų pažeidimo.
 - 2.3. Įvertinti pacientų gydymo trukmę priklausomai nuo lyties, amžiaus, ūminio inkstų pažeidimo, lėtinės inkstų ligos stadijos, pirmos paros laboratorinių rodiklių.
3. Atlikti PubMed bazės literatūros apžvalgą, naudojant loginius operatorius bei raktinius žodžius (*acute kidney injury*, *chronic kidney disease*, COVID-19, SARS-CoV-2). Literatūros duomenis apibendrinti, palyginti su tyrimo gautais rezultatais.
4. Apibendrinti tyrimo duomenis, padaryti išvadas.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Duomenys

Pjūvinei studijai atlikti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų daugiafunkcinės sveikatos priežiūros įstaigos informacinės Elektroninės ligos istorijos (ELI) sistemos duomenų bazės surinkti 2020-01-01 — 2021-03-31 laikotarpiu iš priėmimo hospitalizuotų, priėmimo ir stacionare gydytų, 18 m. sulaukusių, sergančių inkstų ligomis (ŪIP, LIL, nefritiniu sindromu, nefroziniu sindromu, glomerulonefritu, kitais pakitimais dėl sutrikusios inkstų kanalėlių funkcijos, po inksto transplantacijos), pacientų su U07.1 diagnoze (COVID-19 liga, virusas nustatytas laboratoriniu tyrimu, neatsižvelgiant į simptomų ir požymių stiprumą), duomenys.

Gauti 601 pacientų atvejų duomenys (atveju laikomas laikotarpis nuo kreipimosi į regiono ligoninę iki išvykimo). Surinkti administraciniai (lytis, amžius), klinikiniai (baigtys: išrašymas namo, išvykimas iš priėmimo, perkėlimas į kitą ligoninę, mirtis), gydymo trukmė, diagnozės (lėtinė inkstų liga, ūminis inkstų pažeidimas), laboratoriniai tyrimai (kreatinino, šlapalo, C reaktyvaus baltymo, kalio koncentracijos). Biocheminių parametrų (kreatinino, šlapalo, C reaktyvaus baltymo) koncentracijos buvo išmatuotos pacientų serumo, o kalio koncentracija – plazmos mėginiuose ligoninės laboratorijoje automatiniais analizatoriais, naudojant standartinius biocheminius rinkinius ir vadovaujantis gamintojo nurodymais. Visi šiame tyrime naudojami duomenys buvo renkami ir analizuojami anonimiškai, užtikrinant, kad viso tyrimo proceso metu būtų išlaikytas tyrimo dalyvių privatumas ir konfidencialumas (Priedas 1, Priedas 2).

Duomenų struktūra

Pjūvinės studijos duomenys surinkti remiantis ELI sistemos duomenų bazės struktūruotais duomenimis, reliacinių duomenų lentelių pagrindu. Kiekvienam pacientui suteiktas unikalus atvejo identifikacinis numeris. Gauti duomenys susisteminti, grupuoti, užkoduoti naudojant *Microsoft Excel 365* programą.

Statistiniai metodai

Atlikta surinktų duomenų statistinė analizė *R Commander* programinės įrangos paketu. Parametriniai duomenys pateikiami vidurkio ir standartinio nuokrypio reikšmėmis. Visi nominalūs duomenys pateikiami absoliučiu skaičiumi ir procentiniu paplitimu tiriamojame grupėje. Kiekybinių kintamųjų skirstiniui nustatyti naudoti *Kolmogorov-Smirnov*, koreliacijai tarp kintamųjų – *Spearman* testai. Kokybinių kintamųjų analizei naudotas *Chi-kvadratas* (kategoriniams kintamiesiems), *ANOVA* – kelių įverčių kategoriniams kintamiesiems. Skirtumas tarp rodiklių laikomas statistiškai reikšmingu, kai $p < \alpha$ ($\alpha=0,05$). Atlikta *PubMed* bazės literatūros apžvalga, naudojant loginius operatorius bei raktinius žodžius (*acute kidney injury, chronic kidney disease, COVID-19, SARS-CoV-2*). Literatūros duomenys apibendrinti, palyginti su tyrimo gautais rezultatais.

REZULTATAI

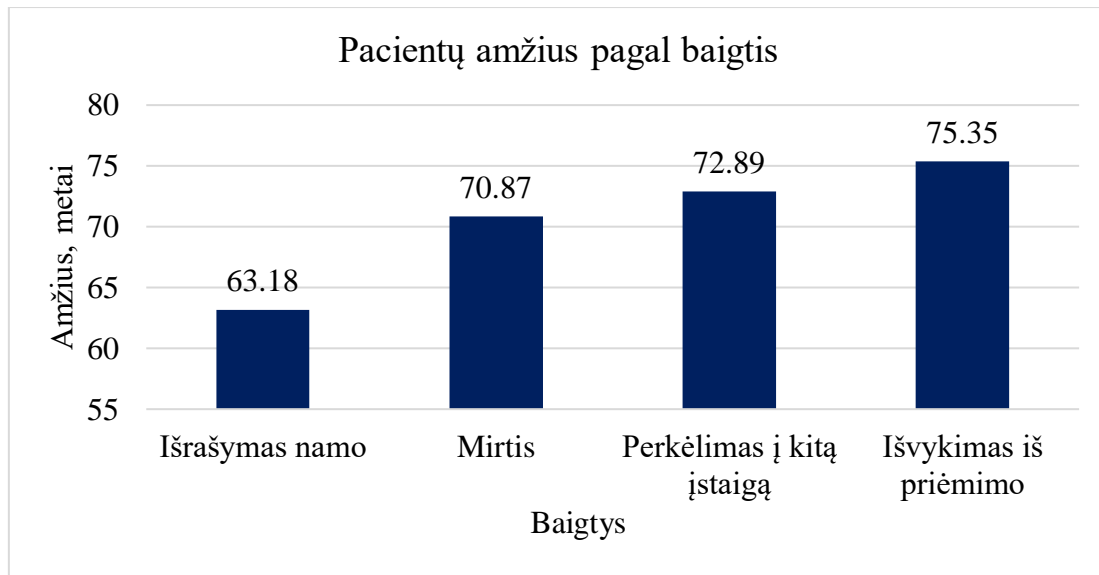
1 lentelė Bendra pacientų charakteristika

Požymiai		Požymių vertės
Amžius, metai*, N=601		68,75±14,66
Lytis, N (%)	Vyras	351 (58,40)
	Moteris	250 (41,60)
Atvejų pobūdis, N (%)	Iš priėmimo hospitalizuoti pacientai	471 (78,37)
	Iš priėmimo nehospitalizuoti pacientai	64 (10,65)
	Stacionariniai pacientai	66 (10,98)
Gydymo trukmė*, dienos		20,59±22,99
Pacientų baigtys, N (%)	Mirtis	259 (43,09)
	Išrašymas namo/kita	229 (38,10)
	Išvykimas namo iš priėmimo	52 (8,65)
	Perkėlimas į kitą ligoninę dėl aktyviojo stacionarinio gydymo	36 (5,99)
	Perkėlimas į palaikomojo gydymo ir slaugos ligoninę	19 (3,16)
	Perkėlimas į psichiatrijos ligoninę	3 (0,50)
	Perkėlimas į kitą aukščiau nenurodytą ligoninę	2 (0,33)
	Perkėlimas į medicininės reabilitacijos paslaugas teikiančią įstaigą dėl stacionarinės reabilitacijos	1 (0,17)
Pacientų, sergančių lėtine inkstų liga, skaičius, N= 258, N, (%)	1 stadija	3 (1,11)
	2 stadija	19 (7,09)
	3 stadija	84 (31,34)
	4 stadija	36 (13,43)
	5 stadija	101 (43,69)
	Nepatikslinta	15 (5,59)
Pacientų, sergančių ūminiu inkstų nepakankamumu, skaičius, N=346, N (%)	Su kanalėlių nekroze	4 (1,16)
	Su ūmine kortikaline nekroze	1 (0,29)
	Nepatikslintas	341 (98,55)

LIL sergančių pacientų, kuriems išsivystė ŪIP, skaičius, N (%)	56 (16,18)
Pacientų, sergančių nepatiksintu inkstų nepakankamumu, skaičius, N (%)	21 (3,49)
Pacientų, kuriems taikyta hemodializė, skaičius, N (%)	158 (26,30)
Pacientų po inksto transplantacijos skaičius, N (%)	8 (1,33)

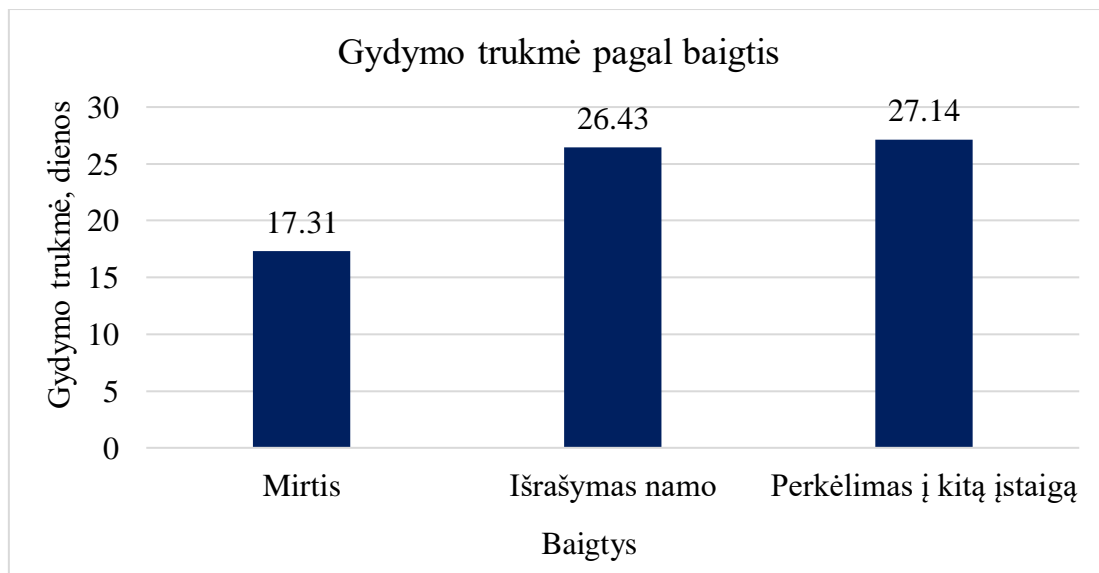
*vidurkis \pm standartinis nuokrypis

Tyrimo imtį sudarė 601 pacientas: 250 (41,60%) moterų ir 351 (58,40%) vyras. Pacientų amžiaus vidurkis 68,75 (\pm 14,66) m., jauniausiam pacientui 20 m., vyriausiam 98 m., amžiaus mediana 71 m. Išskirtos trys pacientų grupės pagal jų atvejų pobūdį: 471 (78,37%) pacientas iš priėmimo hospitalizuotas, 64 (10,65%) pacientai iš priėmimo (nuo kreipimosi į priėmimą datos per 24 val. nebuvo hospitalizuoti), 66 (10,98%) – stacionariniai pacientai. Vidutinė gydymo regiono ligoninėje trukmė 20,59 (\pm 22,99) d., trumpiausia – 0 d., ilgiausia 189 d., gydymo trukmės mediana 15 d. Nustatytos pacientų baigtys: 259 (43,09%) pacientai mirė, 229 (38,10%) išrašyti namo/kita, 52 (8,65%) išvyko iš priėmimo, 36 (5,99%) perkelti į kitą ligoninę dėl aktyviojo stacionarinio gydymo, 19 (3,16%) perkelti į palaikomojo gydymo ir slaugos ligoninę, 3 (0,50%) perkelti į psichiatrijos ligoninę, 2 (0,33%) perkelti į kitą aukščiau nenurodytą ligoninę, 1 (0,17%) perkeltas į medicininės reabilitacijos paslaugas teikiančią įstaigą dėl stacionarinės reabilitacijos. 268 (44,59%) į tyrimą įtraukti pacientai sirgo lėtine inkstų liga: 1 stadija – 3 (1,11%), 2 stadija – 19 (7,09%), 3 stadija – 84 (31,34%), 4 stadija – 36 (13,43%), 5 stadija – 101 (43,69%), nepatiksinta – 15 (5,59%). 346 (40,93%) pacientams diagnozuotas ūminis inkstų nepakankamumas: 4 (1,16%) su kanalėlių nekroze, 1 (0,29%) su ūmine kortikoline nekroze, 341 (98,55%) – nepatiksintas. 56 (16,18%) pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga, išsivystė ūminis inkstų nepakankamumas. 21 (3,49%) pacientui diagnozuotas nepatiksintas inkstų nepakankamumas. 158 (26,30%) į tyrimą įtrauktiems pacientams gydymo stacionare metu buvo taikoma hemodializė (HD). 8 (1,33%) pacientai - po inksto transplantacijos (1 lentelė).



1 paveikslas Pacientų amžiaus pagal hospitalizacijos baigtis grafinė išraiška

Nustatyta, kad tiriamųjų baigtis skyrėsi pagal pacientų amžių ($p < 0,001$): pacientai išrašyti iš stacionaro namo buvo jaunesni ($63,18 \pm 16,02$) m. nei mirę stacionare ($70,87 \pm 12,83$) m. (95% PI (-11,37;-4,01), $p < 0,001$), perkelti į kitą įstaigą ($72,89 \pm 12,06$) m. (95% PI (-16,98;-2,44), $p = 0,002$) ar išvykę iš priėmimo ($75,35 \pm 12,41$) m. (95% PI (-18,40;-5,94), $p < 0,001$) (1 paveikslas).



2 paveikslas Pacientų gydymo trukmė pagal hospitalizacijos baigtis

Gydymo ligoninėje trukmė statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp skirtingų baigčių pacientų. Pacientai, kurių gydymo regiono ligoninėje baigtis – mirtis, ligoninėje buvo gydomi trumpiau

(17,31±20,38) d. negu tie, kurie buvo išrašyti namo (26,43±25,42) d. (95% PI (3,32;14,93), p<0,001) ar perkelti į slaugos ligoninę (33,21±24,96) d. (95% PI (0,70;31,11), p=0,034). Gydomo trukmė bei tiriamųjų baigtys statistiškai reikšmingai tarp lyčių nesiskyrė (p=0,543).

3 lentelė Kreatinino, šlapalo, CRB, kalio koncentracijos pagal pacientų baigtis

Rodiklis	Baigtys				p
	Mirtis	Išrašymas namo	Išvykimas iš priėmimo	Perkėlimas į kitą įstaigą	
Kreatinino koncentracija*, $\mu\text{mol/l}$, N=268	185,00±193,74	311,17±312,46	284,14±235,06	196,02±199,47	p<0,001
Šlapalo koncentracija*, mmol/l , N=551	18,89±14,77	16,71±11,97	20,33±10,87	16,11±10,98	0,060
CRB koncentracija*, mg/l , N=587	153,12±109,59	102,70±96,66	108,82±99,71	161,41±124,05	p<0,001
Kalio koncentracija*, mmol/l , N=582	4,82±0,95	4,85±0,87	4,74±0,87	4,80±0,83	0,769

*vidurkis ± standartinis nuokrypis

4 lentelė Koreliacija tarp kreatinino, šlapalo, kalio, CRB koncentracijų ir pacientų amžiaus bei gydymo trukmės

Rodiklis		Amžius	Gydymo trukmė
Kreatinino koncentracija	Spearmano koreliacijos koeficientas	0,133	-0,304
	p reikšmė	0,028	<0,001
Šlapalo koncentracija	Spearmano koreliacijos koeficientas	0,326	-0,247
	p reikšmė	<0,001	<0,001
Kalio koncentracija	Spearmano koreliacijos koeficientas	0,046	-0,057

	p reikšmė	0,267	0,172
CRB koncentracija	Spearmano koreliacijos koeficientas	0,005	-0,025
	p reikšmė	0,899	0,548

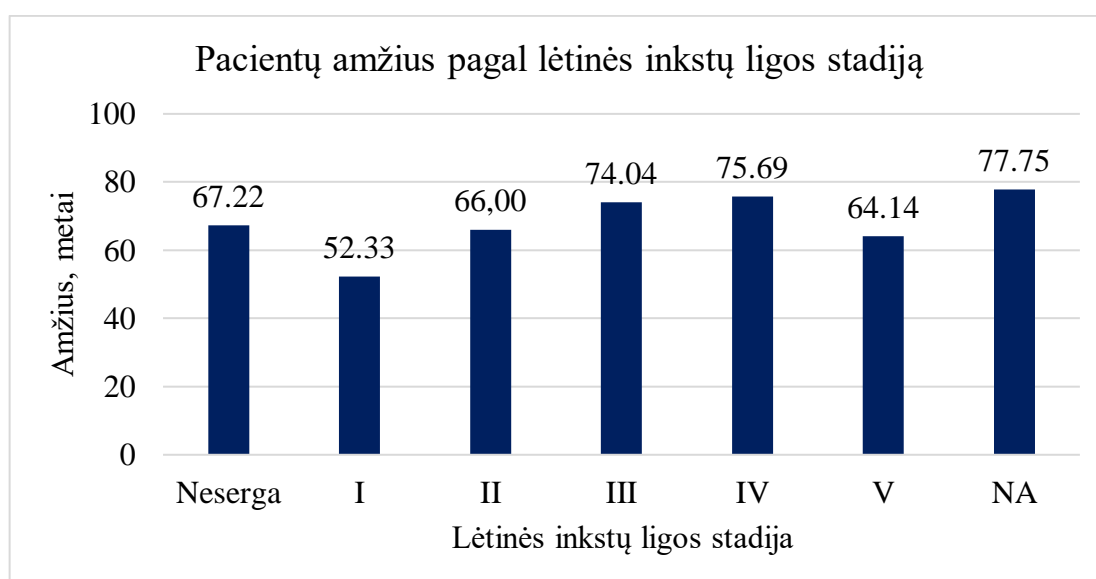
268 (44,59%) pacientams per pirmąsias 24 val. nuo atvykimo į regiono ligoninę buvo išmatuota kreatinino koncentracija kraujyje. Nustatyta, kad didesnė kreatinino koncentracija koreliavo su vyresniu amžiumi (Spearmano koreliacijos koeficientas=0,133, p=0,028) (4 lentelė). Įdomu tai, kad pacientų, kurių baigtis – mirtis, kreatinino koncentracija pirmą parą nuo atvykimo į regiono ligoninę buvo mažesnė (185,00 $\mu\text{mol/l}$) negu tų pacientų, kurių baigtis – išrašymas namo (311,17 $\mu\text{mol/l}$) (95% PI 36,65; 215,70), p<0,001) (3 lentelė). Taip pat nustatyta, kad pacientų, kurių kreatinino koncentracija pirmą dieną buvo didesnė, buvo stacionare gydyti trumpiau (Spearmano koreliacijos koeficientas=-0,304, p<0,001) (4 lentelė). Tačiau svarbu tai, kad pirmos paros kreatinino koncentracija buvo didesnė tarp lėtine inkstų liga nei tarp ūminiu inkstų pažeidimu sergančių pacientų (365,72 \pm 311,93 vs. 137,58 \pm 93,75, 95% PI - 303,37; -152,92, p<0,001). Kreatinino koncentracija statistiškai reikšmingai tarp lyčių nesiskyrė (p=0,199) (3 lentelė).

551 (91,68%) pacientui per pirmąsias 24 val. nuo kreipimosi į regiono ligoninę buvo išmatuota šlapalo koncentracija. Nustatyta, kad šlapalo koncentracija pirmą parą buvo didesnė vyresniems pacientams (Spearmano koreliacijos koeficientas=0,326, p<0,001) (4 lentelė). Įdomu tai, kad pacientai, kurių šlapalo koncentraciją pirmą parą buvo didesnė, stacionare praleido trumpesnę laiką (Spearmano koreliacijos koeficientas=-0,247, p<0,001) (4 lentelė). Nustatyta, kad tarp šlapalo koncentracijos ir paciento baigties statistiškai reikšmingo ryšio nėra, skirtumų tarp lyčių taip pat nerasta.

582 (96,84%) pacientams per pirmą parą nuo kreipimosi į regioninę ligoninę buvo išmatuota kalio (K⁺) koncentracija. Nustatyta, kad K⁺ koncentracija pirmą parą statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp lyčių bei nekoreliuoja su vyresniu amžiumi, ilgesniu hospitalizavimo laiku ar pacientų baigtimi (4 lentelė).

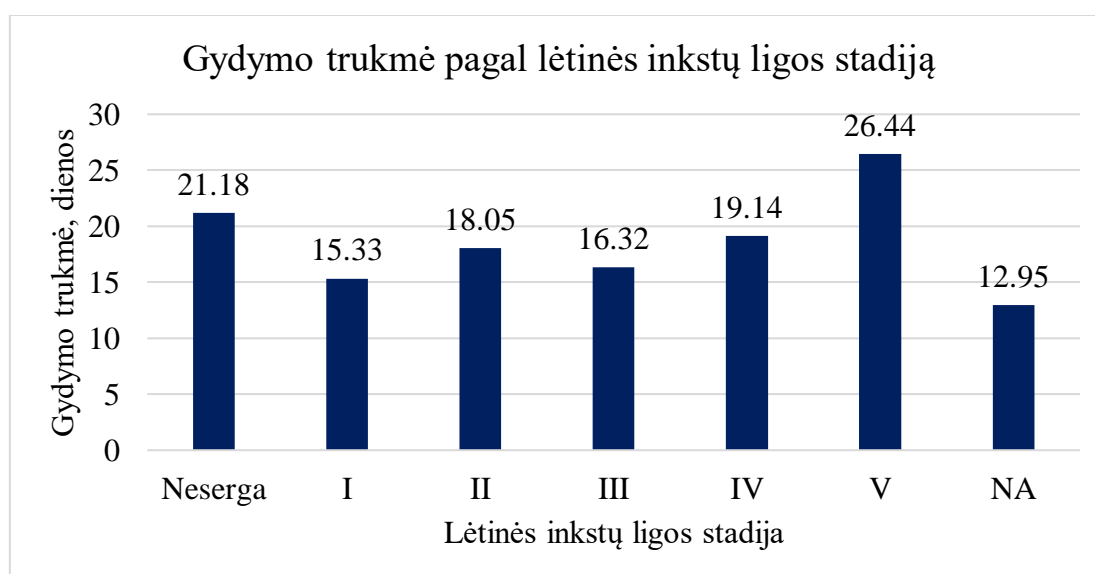
587 (97,67%) pacientams per pirmąsias 24 val. nuo kreipimosi į regiono ligoninę buvo išmatuota CRB koncentracija kraujyje. Nustatyta, kad pacientų, kurie po hospitalizacijos buvo išrašyti namo, CRB pirmą parą buvo mažesnis negu tų, kurie po hospitalizacijos regiono ligoninėje buvo perkelti į kitą ligoninę dėl aktyviojo stacionarinio gydymo (102,70 \pm 96,66 vs.

161,41±124,05, 95% PI ((-115,50;-1,91)), p=0,038) arba hospitalizacijos metu mirė (102,70±96,66 vs. 153,12±109,59, ((95% PI -78,37;-22,47)), p <0,001) (3 lentelė).



3 paveikslas Pacientų amžiaus pagal lėtinės inkstų ligos stadiją grafinė išraiška

Nustatyta, kad vyresni pacientai dažniau sirgo lėtine inkstų liga (67,22 vs. 70,47 m., p=0,001) bei didesnė lėtinės inkstų ligos stadija pasireiškia vyresniame amžiuje (LIL I 52,33±31,53 vs. LIL IV 75,69±13,67, 95% PI 0,48; 46,24, p=0,042). Vyriausiems pacientams lėtinės inkstų ligos stadija dažniausiai liko medicininėje dokumentacijoje nepatikslinta (NA) (LIL I vs. LIL nepatikslinta 52,33±31,53 vs. 77,75±11,16, p=0,019 95% PI 2,63;48,21). LIL stadija statistiškai reikšmingai tarp lyčių nesiskyrė (3 paveikslas).



4 paveikslas Gydomo trukmės pagal lėtinės inkstų ligos stadiją grafinė išraiška

Nustatyta, kad pacientų hospitalizacijos trukmė regiono ligoninėje priklausė nuo lėtinės inkstų ligos stadijos ($p=0,023$). Pacientai, sergantys 5 stadijos LIL 1,62 karto ilgiau buvo gydomi ligoninėje negu pacientai, sergantys 3 stadijos LIL ($26,44\pm 28,16$ vs. $16,32\pm 14,12$, 95% PI (0,40;19,83), $p=0,036$) bei 2,04 kartus ilgiau nei pacientai su nepatikslinka LIL stadija ($26,44\pm 28,16$ vs. $12,95\pm 21,26$, 95% PI (1,13;25,78), $p=0,022$). (4 paveikslas).

Nustatyta, jog pacientų baigtis priklausė nuo sirgimo lėtine inkstų liga ($p<0,001$) bei nuo lėtinės inkstų ligos stadijos ($p<0,001$). Tų pacientų, kurie buvo ne hospitalizuojami, bet išleidžiami iš priėmimo, medicininuose dokumentuose lėtinės inkstų ligos stadija taip pat dažniau likdavo nepatikslinka ($p<0,001$).

5 lentelė Ūminio inkstų pažeidimo ir lėtinės inkstų ligos įtaka pacientų baigčiai

Rodiklis	Pacientų baigtys		ŠS*	PI 95%**
	Mirtis	Išrašymas		
LIL su komplikacija ŪIP	25	31	3,66	1,96; 6,84
Tik LIL	42	186		
Tik ŪIP	186	106	7,81	5,18; 11,78
Tik LIL	42	187		
Tik ŪIP	186	105	7,79	2,87; 21,19
Nėra LIL ir ŪIP	5	22		

*ŠS – šansų santykis

**PI 95% - pasikliautinis intervalas

Pacientams, kuriems lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, hospitalizacija 3,66 karto (PI 95% 1,96; 6,84), $p<0,001$ dažniau baigėsi mirtimi negu pacientams, kuriems lėtinė inkstų liga nesikomplikavo (5 lentelė).

Pacientams, nesergantiems lėtine inkstų liga ir kuriems išsivystė ūminis inkstų pažeidimas, hospitalizacija 7,81 karto (PI 95% 5,18; 11,78), $p<0,001$ dažniau baigėsi mirtimi negu pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga (be ūminio inkstų pažeidimo komplikacijos) (5 lentelė).

Pacientams, nesergantiems lėtine inkstų liga ir kuriems diagnozuotas ūminis inkstų pažeidimas, hospitalizacija 7,79 karto (PI 95% 2,87; 21,19), $p<0,001$) dažniau baigėsi mirtimi negu pacientams, nesergantiems nei lėtine inkstų liga, nei ūminiu inkstų pažeidimu (5 lentelė).

6 lentelė Ūminio inkstų pažeidimo įtaka pacientų gydymo trukmei

Rodiklis	ŪIP išsivystymas		p
	Yra ŪIP	Nėra ŪIP	
Gydymo trukmė*, dienos	23,59±25,53	16,51±18,27	p<0,001

* vidurkis ± standartinis nuokrypis

Pacientų, kuriems COVID-19 infekcijos metu išsivystė ūminis inkstų pažeidimas, hospitalizacijos trukmė buvo ilgesnė (23,59±25,53 d.) negu pacientų be ūminio inkstų pažeidimo (16,51±18,27 d.), ($p<0,001$) (6 lentelė).

7 lentelė Pacientų, sergančių lėtine inkstų liga, amžiaus ir gydymo trukmės ryšys su ūminiu inkstų pažeidimu

Rodiklis	LIL su komplikacija ŪIP		p
	LIL su komplikacija ŪIP	LIL be komplikacijos ŪIP	
Amžius*, metai	72,66±11,98	68,35±14,86	0,014
Gydymo trukmė*, dienos	33,68±29,24	19,24±32,84	<0,001

* vidurkis ± standartinis nuokrypis

Nustatyta, kad kuo vyresnis pacientas, tuo dažniau lėtine inkstų liga COVID-19 infekcijos metu komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu (72,66±11,98 vs. 68,35±14,86, $p=0,014$) (7 lentelė). Tų pacientų, kurių lėtine inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, hospitalizacijos trukmė buvo ilgesnė negu tų, kurių lėtine inkstų liga nesikomplikavo (33,68±29,24 vs. 19,24±32,84 d., $p<0,001$) (7 lentelė).

8 lentelė Hemodializės taikymo ir pacientų baigčių ryšys

Rodiklis		Baigtys				p
		Mirtis	Išrašymas namo/kita	Išvykimas iš priėmimo	Perkėlimas į kitą įstaigą	
HD, N (%)	Taikyta (N=158, 26,30%)	70 (44,30)	73 (46,20)	2 (1,27)	13 (8,23)	<0,001
	Netaikyta (N=443, 73,71%)	189 (42,66)	156 (35,21)	50 (11,29)	48 (10,84)	

Pacientų baigtys, priklausomai nuo to, ar pacientams taikyta HD, skyrėsi ($p < 0,001$) (8 lentelė), tačiau didesnio mirčių skaičiaus tarp pacientų, kuriems taikyta HD, nestebėta ($\bar{S}S = 1,07$, PI 95% 0,74; 1,54). Pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga, HD buvo taikyta 1,54 karto (PI 95% 1,04; 2,03) dažniau nei ūminio inkstų pažeidimo pacientams. Pacientams, kurių lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, 2,53 karto (PI 95% 1,39; 4,62) dažniau buvo taikyta HD nei pacientams su tik ūminiu inkstų pažeidimu. HD taikymo skirtumų tarp lyčių nestebėta.

9 lentelė Gydomo trukmės skirtumas tarp HD gydomų ir HD negydomų pacientų

Rodiklis	HD taikymas		p
	Taikyta HD (N=158, 26,30%)	Netaikyta HD (N=443, 73,71%)	
Gydymo trukmė*, dienos	30,35±29,05	17,10±19,27	<0,001
	HD ŪIP sergantiems (N=63, 10,48%)	HD LIL sergantiems (N=67, 11,15%)	
	32,48±28,20	22,00±24,94	0,022
	HD ŪIP sergantiems (N=63, 10,48%)	HD LIL su ŪIP komplikacija (N=23, 3,83%)	
	32,48±28,20	50,60±33,53	0,010
	HD LIL sergantiems (N=67, 11,15%)	HD LIL su ŪIP komplikacija (N=23, 3,83%)	
	22,00±24,94	50,60±33,53	<0,001

* vidurkis \pm standartinis nuokrypis

Pacientai, kuriems taikyta HD, buvo ilgiau gydomi ligoninėje negu tie pacientai, kuriems gydymas HD netaikytas ($30,35 \pm 29,05$ vs. $17,10 \pm 19,27$, $p < 0,001$). Taip pat ilgiau stacionare buvo gydomi ūminiu inkstų pažeidimu sergantys pacientai, kuriems taikyta HD negu lėtine inkstų liga sergantys pacientai, kuriems taikyta HD ($32,48 \pm 28,20$ vs. $22,00 \pm 24,94$, $p = 0,022$), tačiau trumpiau negu pacientai, kurių lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu ($32,48 \pm 28,20$ vs. $50,60 \pm 33,53$, $p = 0,010$) (9 lentelė). Taip pat nustatyta, kad pacientų, kurie sirgo ūminiu inkstų pažeidimu ir jiems buvo taikyta HD, hospitalizacija 3,89 karto dažniau baigėsi mirtimi, negu pacientų, kurių lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu ir buvo taikyta HD ($\check{S}S = 3,89$, PI 95% (1,43; 10,57)).

APTARIMAS

Inkstų funkcijos sutrikimas yra viena dažniausių SARS-CoV-2 infekcijos pasekmių (13). Metaanalizių duomenimis, ištyrus beveik 90 000 hospitalizuotų COVID-19 pacientų visame pasaulyje, ūminio inkstų pažeidimo dažnis svyruoja nuo 10,6% iki 12,3% (3, 13, 14). Didžiausias ūminio inkstų pažeidimo dažnis stebėtas tarp transplantuotų bei RITS pacientų, 38,9% (95% PI 27,3–51,9%), 39,0% (95% PI 23,2–57,6%), atitinkamai (14). 57,6% į mūsų tyrimą įtrauktiems pacientams diagnozuotas ūminis inkstų pažeidimas. Bendras ūminio inkstų pažeidimo dažnis tarp COVID-19 nesergančių hospitalizuotų pacientų yra 8% (15).

Patogeneze

SARS-CoV-2 yra citopatinis virusas, kuris patenka į ląstelę per membraninį baltymą angiotenziną konvertuojantį fermentą 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) (16). ACE2 yra gausiai ekspresuojamas inkstų proksimalinių kanalėlių epitelinėse ląstelėse ir podocituose, todėl šios ląstelės tampa dažnu viruso taikiniu. Šių ląstelių transmembraninės serino proteazės (angl. *transmembrane serine proteases* - TMPRSS) veikia kaip koreceptorius ir aktyvuoja SARS-CoV-2 viruso paviršiuje esantį spyglio baltymą bei įgalina viruso patekimą į ląsteles (17). Kita studija parodė, kad SARS-CoV-2 virusas gali patekti į ląsteles taikinius naudodamas ląstelių paviršiaus receptorių CD147, kuris taip pat yra gausiai ekspresuojamas inkstų ląstelėse (18, 19). Pagrindiniai patologiniai minėtų inkstų ląstelių pokyčiai yra vakuolių degeneracija, ląstelių paburkimas, SARS-CoV-2 viruso inkluzinių kūnelių kaupimasis inkstų kanalėlių epitelinėse ląstelėse bei šių ląstelių atsisluoksniavimas (20, 21). Be to virusas gali indukuoti

kanalėlių pažeidimą per membraninį atakos kompleksą (angl. *membrane attack complex*, MAC) bei kanalėlių intersticiumo infiltraciją CD68+ makrofagais (22). Wengqing Yin ir kt. tyrime COVID-19 sergančių pacientų inkstų biopsijose buvo dažniausiai randami tokie radiniai, kaip glomerulų kapiliarų irimas, lydymas glomerulų epitelinių ląstelių, gausių eozinofilinių intracitoplazminių baltymų sankaupų, hiperplazijos (23). Tokie radiniai įrodo, kad SARS-CoV-2 virusas tiesiogiai užkrečia ir pažeidžia nefronus. Virusų replikacija organuose taikiniuose, įskaitant inkstus, indukuoja sisteminį uždegiminį atsaką ir virusinį sepsį bei daugybinius ląstelių pažeidimus. SARS-CoV-2 gali indukuoti citokinų audrą, kurios metu tokie uždegiminiai faktoriai kaip IL-6, IL-1 β , TNF- α , granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius ir kt. veda prie išemijos, hipoksijos, fibrozės, rbdomiolizės, intrarenalinio uždegimo, padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, inkstų pažeidimo (24–26). Taip pat, COVID-19 pacientuose stebima hipoksemijos, dehidratacijos, netinkamo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, antibiotikų, antivirusinių ir kitų potencialiai nefrotoksiškų vaistų vartojimo svarba inkstų pažeidimo patogenezėje (17, 27). Be to, gretutinės ligos, tokios kaip cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija gali skatinti ŪIP išsivystymą ir sunkumą COVID-19 pacientuose (28).

Laboratoriniai rodikliai

Li ir kt. tyrimo duomenimis, ištyrus 193 COVID-19 pacientus, pirmą hospitalizacijos dieną 59% pacientų stebėta proteinurija, 44% - hematurija, 14% - padidėjusi šlapalo, 10% - padidėjusi kreatinino koncentracijos (29). Cheng ir kt. tyrimo duomenimis, pacientų, kurių kreatinino, šlapalo koncentracijos jau pirmą hospitalizacijos parą buvo padidėjusios, bei kurie turėjo hematuriją, mirties dažnis atitinkamai 2,10, 95% PI 1,36-3,26; 3,97, 95% PI 2,57-6,14; 2,99, 95% PI 1,39-6,42) kartų buvo didesnis. Taip pat, šie pacientai dažniau patekdavo į intensyvios terapijos skyrių, jiems dažniau prireikdavo dirbtinės ventiliacijos bei jų būklė pablogėdavo dažniau nei pacientuose su normalia kreatinino koncentracija (30). Įdomu tai, kad mūsų tyrimo duomenimis pacientų, kurių baigtis – mirtis, kreatinino koncentracija pirmą parą nuo atvykimo į regiono ligoninę buvo statistiškai reikšmingai mažesnė (185,00 $\mu\text{mol/l}$) negu tų pacientų, kurių baigtis – išrašymas namo (311,17 $\mu\text{mol/l}$) (95% PI 36,65; 215,70), $p < 0,001$). Be to, pacientų, kurių kreatinino (Spearmano koreliacijos koeficientas = -0,225, $p < 0,001$) bei šlapalo (Spearmano koreliacijos koeficientas = -0,247, $p < 0,001$) koncentracija pirmą dieną buvo didesnė, buvo stacionarizuoti statistiškai reikšmingai trumpiau. Tokius skirtumus galima paaiškinti atsižvelgus į skirtingas kreatinino koncentracijas pirmą hospitalizacijos dieną tarp

pacientų, kurie serga lėtine inkstų liga bei tų, kuriems išsivystė ūminis inkstų pažeidimas ($365,72 \pm 311,93$ vs. $137,58 \pm 93,75$ $\mu\text{mol/l}$, 95 % PI -303,37; -152,92), $p < 0,001$).

Amžius

Lirong Lin ir kt. metaanalizės duomenimis, vyresnis nei 60 m. amžius COVID-19 pacientams yra nepriklausomas ŪIP rizikos veiksnys (ŠS 3,53, 95% PI 2,92-4,25) (3). Mūsų tyrime pacientų amžiaus vidurkis buvo $68,75 \pm 14,66$. Vyresnis amžius yra siejamas su susilpnėjusia imunine sistema bei audinių senėjimu, kurie lemia didesnę imlumą bei jautrumą virusui (31,32). Mūsų tyrimo duomenimis, amžius tarp pacientų, kuriems yra ir nėra ŪIP statistiškai reikšmingai nesiskiria ($p = 0,502$), tačiau nustatėme, kad vyresniems pacientams ($72,66 \pm 11,98$ vs. $68,35 \pm 14,86$), LIL COVID-19 infekcijos metu dažniau komplikavosi ŪIP ($p = 0,014$).

Baigtis

Literatūros duomenimis, pacientų, nesergančių COVID-19, mirtingumas ŪIP atveju svyruoja nuo 1,0% iki 14,4% ne intensyvios terapijos skyriuose ir iki 21,8% intensyvios terapijos skyriuose (33). Lirong Lin ir kt. metaanalizės duomenimis hospitalizuotų COVID-19 pacientų su ŪIP mirtingumas siekė 22,1% ir tai buvo 11,05 karto daugiau nei COVID-19 pacientų be ŪIP (3). Zhen Li ir kt. tyrimo duomenimis, ŪIP COVID-19 pacientuose mirtingumo riziką padidino 5,3 karto (29). Xiaopeng Yang tyrime, 42% hospitalizacijos metu mirusių pacientų taip pat buvo diagnozuotas ŪIP (14). Mūsų tyrimo duomenimis mirtingumas pacientuose su ŪIP siekė 34,94% ir buvo 7,79 karto didesnis už mirtingumą pacientuose be ŪIP.

Jagmeet Singh ir kt. metaanalizės duomenimis, ištyrus 15 000 COVID-19 pacientų, LIL paplitimas siekė 9,7% (13). Mūsų tyrime 42,9% pacientų sirgo LIL. Edmund Y.M. Chung ir kt. metaanalizės duomenimis, pacientų, sergančių LIL mirtingumas buvo 10,26 karto (95% PI, 6,78-15,53) didesnis nei pacientų, nesergančių LIL (34). Kitame tyrime, ištyrus daugiau nei 4000 COVID-19 pacientų, nustatyta, kad per 28 d. nuo gydymo RITS pradžios net 50% pacientų sergančių LIL ir 35% nesergančių inkstų ligomis pacientų mirė (35). Mūsų tyrime pacientų, kurie nesirgo lėtine inkstų liga, tačiau hospitalizacijos metu jiems išsivystė ūminis inkstų pažeidimas, hospitalizacija 7,81 karto ($p < 0,001$) dažniau baigėsi mirtimi nei pacientams, sergantiems nekomplikuota lėtine inkstų liga bei 7,79 karto ($p < 0,001$) dažniau baigėsi mirtimi nei pacientams, nesirgusiems nei lėtine inkstų liga, nei ūminiu inkstų pažeidimu. Yra manoma, kad pacientai, sergantys lėtine inkstų liga yra nuolatinėje prouždegiminėje būsenoje dėl įgimto

ir adaptacinio imuniteto defektų, todėl yra didesnėje sunkios virusinės infekcijos rizikoje (30,36). Jagmeet Singh metaanalizės duomenimis, LIL pacientams beveik 2 kartus dažniau pasireiškė sunki COVID-19 infekcija (ŠS 1,97, 95% PI 1,61-2,42) (13).

Lytis

Lirong Lin ir kt. metaanalizės duomenimis, ŪIP dažnis nesiskiria tarp skirtingų lyčių COVID-19 pacientų (ŠS 1,36, 95% PI 0,84-2,20). Mūsų tyrime skirtumų tarp lyčių taip pat nerasta. Vis dėlto kituose COVID-19 tyrimuose pastebėta, kad ŪIP bei hospitalizacijos baigties mirtimi tikimybė buvo 11,05 kartų (95% PI 9,13–13,36) didesnė vyrų tarpe (3). Pastebėta, kad SARS-CoV-2 viruso dalelių skaičius vyrų pacientų kraujyje mažėja reikšmingai lėčiau nei moterų kraujyje, o tai, manoma, lemia didesnę sunkesnių simptomų bei komplikacijų dažnį vyrų tarpe (37). Manoma, kad didesnis rūkymo, alkoholio vartojimo paplitimas, o taip pat ir biologiniai imuninės sistemos skirtumai, tokie kaip TMRSS2 geno AREs (angl. *androgen response element*) raiška, lemianti lengvesnį viruso patekimą į epitelines ląsteles, lemia jautrumo SARS-CoV-2 virusui skirtumus tarp lyčių (39).

Pakaitinė inkstų terapija

Įvairių tyrimų duomenimis 1,5-9% (4,8% netransplantuotų ir 15,6% transplantuotų pacientų) (3, 14) COVID-19 terapiniuose skyriuose gydomų pacientų reikalinga pakaitinė inkstų terapija, 5,6-23% - intensyvios terapijos skyriuose gydomiems pacientams (5,26,40–42). Mūsų tyrime 26,3% pacientų buvo taikyta hemodializė, jie statistiškai reikšmingai beveik 2 kartus ilgiau buvo gydomi ligoninėje nei pacientai, kuriems netaikyta hemodializė ($30,35 \pm 29,05$ vs. $17,10 \pm 19,27$, $p < 0,001$). Mūsų tyrimo pacientams, sergantiems LIL, hemodializė buvo taikyta 1,54 karto dažniau nei ŪIP pacientams (PI 95% 1,04; 2,03). Pacientams, kurių LIL komplikavosi ŪIP, 2,53 karto dažniau taikyta HD nei pacientams su tik ŪIP (PI 95% 1,39; 4,62).

Pakaitinė inkstų terapija reikalinga ir su inkstais susijusioms (pvz. ŪIP su hemodinamikos nestabilumu gydymui) ir su inkstais nesusijusioms (pvz. sunkiai valdomam ŪRDS, hipernatremijai, tūrio pertekliui, atsparumui diuretikams) komplikacijoms gydyti (43). Be to, yra įrodyta, kad pakaitinė inkstų terapija gali būti naudojama neselektyviai šalinti uždegiminius mediatorius, reguliuoti imuninę bei hemodinaminę stabilumą, sumažinti skysčių perteklių plaučiuose, pasiekti rūgščių šarmų pusiausvyrą, ir kt. (44–46). Todėl savalaikis pakaitinės

inkstų terapijos gydymo panaudojimas gali pagerinti COVID-19 pacientų išėitis bei sumažinti ligoninės kaštus.

IŠVADOS

Šis tyrimas įrodo inkstų pažeidimo svarbą bei įtaką COVID-19 pacientų hospitalizacijos trukmei ir pacientų baigtims. Įrodyta pirmos paros kreatinino, šlapalo, CRB koncentracijų nustatymo svarba inkstų ligomis sergantiems pacientams, nes šių laboratorinių tyrimų rezultatai leidžia numatyti ilgesnės hospitalizacijos trukmės bei didesnės mirties tikimybės riziką. Ši studija įrodo, kad vyresnis amžius yra ūminio inkstų pažeidimo, kaip lėtinės inkstų ligos komplikacijos COVID-19 pacientams, bei ilgesnės hospitalizacijos trukmės rizikos veiksnys. Įrodyta, kad pacientams, kurių lėtinė inkstų liga komplikavosi ūminiu inkstų pažeidimu, gresia ilgesnė hospitalizacijos trukmė bei didesnė mirties rizika. Hemodializuojamiems pacientams, sergantiems ūminiu inkstų pažeidimu, hospitalizacija dažniau baigėsi mirtimi negu lėtine inkstų liga bei komplikuota su ūminiu inkstų pažeidimu lėtine inkstų liga sergantiems pacientams. Skirtumų tarp skirtingų lyčių pacientų nerasta.

PASIŪLYMAI

1. Atidžiai stebėti lėtine inkstų liga sergančius pacientus, anksti atpažinti ūminį inkstų pažeidimą, pirmą hospitalizacijos dieną atlikti kreatinino, šlapalo, C reaktyvaus baltymo koncentracijų tyrimus bei reguliariai sekti šių tyrimų rezultatų dinamiką COVID-19 pacientuose.
2. Įvertinti kiekvieno COVID-19 paciento rizikos faktorius, ūminio inkstų pažeidimo išsivystymo tikimybę. Ypatingą dėmesį skirti vyresnio amžiaus bei lėtine inkstų liga sergantiems pacientams.
3. Vengti skirti nefrotoksinį poveikį turinčius vaistus COVID-19 pacientams, ypač vyresniems, lėtine inkstų liga sergantiems pacientams.
4. Užtikrinti pakaitinės inkstų terapijos prieinamumą COVID-19 pacientams regiono ligoninėje bei laiku apsvarstyti pakaitinės inkstų terapijos poreikį COVID-19 pacientams.

LITERATŪRA

1. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2023 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Nov 10;10(11):e042573.
4. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jan 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32080991/>
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2023 Jan 28];395(10229):1054–62. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
6. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 - *Kidney International* [Internet]. [cited 2023 Jan 28]. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/fulltext)
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2023 Jan 28];323(20):2052–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
8. Oliveira CB, Lima CAD, Vajgel G, Campos Coelho AV, Sandrin-Garcia P. High burden of acute kidney injury in COVID-19 pandemic: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2021 Dec;74(12):796–803.
9. Peçly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol*. 2021;43(3):383–99.
10. Zhou S, Mi S, Luo S, Wang Y, Ren B, Cai L, et al. Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jan 28];100(2_suppl):140S-147S. Available from: <https://doi.org/10.1177/0145561320972608>
11. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Jul;46(7):1339–48.
12. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):747–64.

13. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity—systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jan 30];22(1):125–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00715-x>
14. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 30];90:107159. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920336262>
15. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl*. 2015 Oct 10;386(10002):1465–71.
16. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding - *The Lancet* [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)
17. Yalameha B, Roshan B, Bhaskar LV, Mohmoodnia L. Perspectives on the relationship of renal disease and coronavirus disease 2019. *J Nephropharmacology* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2023 Jan 29];9(2):e22–e22. Available from: <https://jnephropharmacology.com/Article/npj-8313>
18. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein | *bioRxiv* [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>
19. Kosugi T, Maeda K, Sato W, Maruyama S, Kadomatsu K. CD147 (EMMPRIN/Basigin) in kidney diseases: from an inflammation and immune system viewpoint. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015 Jul;30(7):1097–103.
20. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 May 8;49(5):411–7.
21. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021 May 4;12(1):2506.
22. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med*. 2020;7:423.
23. Yin W, Zhang PL. Infectious pathways of SARS-CoV-2 in renal tissue. *J Nephrothol* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2023 Jan 30];9(4):e37–e37. Available from: <https://nephrothol.com/Article/jnp-15961>
24. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/1937/5821311>

25. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2023 Jan 30];395(10224):e35–6. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30305-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30305-6/fulltext)
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2023 Jan 30];395(10223):497–506. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
27. Aslan A, van den Heuvel MC, Stegeman CA, Popa ER, Leliveld AM, Molema G, et al. Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2018 Dec 27;22(1):359.
28. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2023 Jan 30];16(6):308–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0284-7>
29. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients by Zhen Li, Ming Wu, Jiwei Yao, Jie Guo, Xiang Liao, Siji Song, Jiali Li, Guangjie Duan, Yuanxiu Zhou, Xiaojun Wu, Zhansong Zhou, Taojiao Wang, Ming Hu, Xianxiang Chen, Yu Fu, Chong Lei, Hailong Dong, Chuou Xu, Yahua Hu, Min Han, Yi Zhou, Hongbo Jia, Xiaowei Chen, Junan Yan :: SSRN [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3559601
30. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829–38.
31. Uhler C, Shivashankar GV. Mechano-genomic regulation of coronaviruses and its interplay with ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2020 May [cited 2023 Jan 30];21(5):247–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-0242-z>
32. Chen Y, Feng F, Li M, Chang X, Wei B, Dong C. Development of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury in critically ill patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Aug [cited 2023 Jan 30];98(33):e16867. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/08160/Development_of_a_risk_stratification_based_model.75.aspx
33. Tang X, Chen D, Yu S, Yang L, Mei C, Consortium on behalf of IA 0 by 25 C. Acute kidney injury burden in different clinical units: Data from nationwide survey in China. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2023 Jan 30];12(2):e0171202. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171202>
34. Chung EYM, Palmer SC, Natale P, Krishnan A, Cooper TE, Saglimbene VM, et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Dec [cited 2023 Jan 30];78(6):804–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8339603/>
35. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted

- to Intensive Care Units in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2021 Feb;77(2):190-203.e1.
36. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2657.
 37. Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: High ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs | medRxiv [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20060566v1>
 38. Delayed treatment of ruptured brain AVMs: is it ok to wait? in: *Journal of Neurosurgery Volume 128 Issue 4 (2018) Journals* [Internet]. [cited 2022 Jan 3]. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/128/4/article-p999.xml>
 39. Vahed SZ, Ghiyasvand S, Tolouian R, Noshad H, Tolouian A, Shoja MM, et al. The footprint of androgen sensitive serine protease (TMPRSS2) in gender mortality with COVID-19. *Immunopathol Persa* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2023 Jan 30];6(2):e27–e27. Available from: <https://immunopathol.com/Article/ipp-12188>
 40. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2023 Jan 30];382(18):1708–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 41. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475–81.
 42. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl.* 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
 43. Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care.* 2020 Jun 6;10(1):73.
 44. Han F, Sun R, Ni Y, Hu X, Chen X, Jiang L, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Med Sci.* 2015 Mar;349(3):199–205.
 45. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care Lond Engl.* 2018 Oct 25;22(1):262.
 46. Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Bunchman T. Kidney Replacement Therapy in COVID-19 Induced Kidney Failure and Septic Shock: A Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy [PCRRT] Position on Emergency Preparedness With Resource Allocation. *Front Pediatr.* 2020;8:413.

NEFROLOGIJOS CENTRAS
DIALIZIŲ SKYRIUS
SKYRIAUS VEDĖJAS - GYDYTOJAS NEFROLOGAS

VULSK generaliniam direktoriui
prof. dr. Feliksui Jankevičiui

PRAŠYMAS
DĖL DUOMENŲ TEIKIMO IR ANALIZĖS

2021-06-03 Nr. 21VR-11966
Vilnius

Prašau leisti atlikti statistinę COVID-19 duomenų bazės analizę.

Paslauga: duomenų teikimo (DT) paslauga, statistinės analizės (SA) paslauga.

Atsakingas asmuo / pagrindinis tyrėjas: LAURYNAS RIMŠEVIČIUS.

Užduotis: Tema COVID-19 infekcijos sąsajos su inkstų pažeidimu regiono ligoninėje. Numatomas baigiamasis studento (Giedrė Žulpaitė) darbas, pagal galimybę gavus rezultatus - publikavimas.

DOC. LAURYNAS RIMŠEVIČIUS

eParašai:

LAURYNAS RIMŠEVIČIUS 2021-06-03 08:15:18 VSLMDGJEJF6CVKHRZTCH1A==

Doc. LAURYNAS RIMŠEVIČIUS Pasirašyta (2021-06-03 08:15)

Prof. dr. AUGUSTINA JANKAUSKIENĖ Vizuota (2021-06-03 13:04)

Dr. VALDAS PEČELIŪNAS Vizuota (2021-06-03 15:06)

Prof. LIGITA JANČORIENĖ Vizuota (2021-06-03 18:53)

Doc. EDITA KAZĖNAITĖ Vizuota (2021-06-11 14:31)

Dr. GRETA BURNEIKAITĖ Siūlymas pateiktas (2021-06-11 13:49)

GRETA BURNEIKAITĖ: Pateikti duomenis, atitinkančius sudarytą bazę

ROLANDAS BĖRONTAS Vizuota (2021-06-11 14:59)

ROMA PURONAITĖ Įvykdyta (2021-07-07 09:16 PAULIUS ULBINAS)

PAULIUS ULBINAS Įvykdyta (2021-07-07 09:16)

2023-02-20 15:14:22



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

For Journal „*Medicina*“

2023-03-15 Nr. SR- 1451

DATA TRANSMISSION FOR THE BIOMEDICAL TRIAL

We confirm that the publication “**The association between COVID-19 infection and kidney damage in a regional hospital**” has been released at the Vilnius University hospital Santaros clinics under the Law on the Ethics of Biomedical Research of the Republic of Lithuania.

Director general

Feliksas Jankevičius

E. Kazėnaitė, (8 5) 2501666, edita.kazenaite@santa.lt
M. Skardžiūtė, (8 5) 2501557, klinikiniai.tyrimai@santa.lt



medicina

an Open Access Journal by MDPI



CERTIFICATE OF ACCEPTANCE



Certificate of acceptance for the manuscript (**medicina-2370361**) titled:
The association between COVID-19 infection and kidney damage in a regional university hospital

Authored by:

Giedrė Žulpaitė; Laurynas Rimševičius; Ligita Jančorienė; Birutė Zablockienė; Marius Miglinas

has been accepted in *Medicina* (ISSN 1648-9144) on 05 May 2023



Academic Open Access Publishing
since 1996

Basel, May 2023

Case Report

Scrotal squamous cell carcinoma: a case report

Giedrė Žulpaite^{1,*}, Rūta Žulpaite¹ and Alvydas Vėželis²

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, 03101 Vilnius, Lithuania

²National Cancer Institute, 08660 Vilnius, Lithuania

*Correspondence address. Faculty of Medicine, Vilnius University, 03101 Vilnius, Lithuania. E-mail: giedrezulpaite@gmail.com

Abstract

Scrotal squamous cell carcinoma (SCC) is a rare condition that typically manifests in the sixth decade of life and usually presents as a painless, solitary nodule that slowly increases in size, ulcerates, and gets infected. The diagnosis is often delayed, as the majority of patients tend to avoid seeking medical help due to embarrassment. We present a 62-year-old male with a massive 8 cm ulcerating painless tumor in the scrotum. A patient underwent scrotal extirpation with bilateral orchofuniculectomy and diagnostic bilateral inguinal lymphadenectomy. Histopathology revealed a well-differentiated SCC of the scrotal skin. Ignorance, lack of self-awareness, knowledge about risk factors and aggravated access to healthcare facilities remain important reasons for late diagnosis.

INTRODUCTION

Scrotal squamous cell carcinoma (SCC) is a rare condition with an incidence of 0.3–1.5 cases per 1 000 000 males [1–4]. It presents as a painless, solitary nodule that slowly increases in size, ulcerates, gets infected. The diagnosis is often delayed, as patients tend to avoid seeking medical help due to embarrassment [2]. We present a rare case of massive ulcerating scrotal SCC observed by the patient for two years.

CASE PRESENTATION

A 62-year-old male with no comorbidities was admitted to the urological oncology department with an 8 cm ulcerating painless tumor in the scrotum (Fig. 1A). He has been observing the formation for two years but has not sought medical help. β -Human Chorionic Gonadotropin concentration was slightly elevated (2.31 mIU/mL). Other laboratory tests were within normal limits.

Radiological findings

A whole-body computed tomography (CT) scan showed a heterogeneous tumor mass in the scrotum, involving the testicles, surrounded by free fluid (Fig. 1b). Bilaterally enlarged inguinal lymph nodes (l/n), but no metastases in bones or visceral organs were observed.

Treatment

The patient underwent scrotal extirpation with bilateral orchofuniculectomy and diagnostic bilateral inguinal lymphadenectomy. Both spermatic cords were divided by an incision along the inguinal canals. The funiculus spermaticus was clamped proximally, dissected distally, cut below the clamping site (Fig. 2A). It

was impossible to separate testicles from the surrounding tissues of the scrotum due to the overgrowth of pathological masses and abscess formation. Within the boundaries of the healthy tissue, the skin of the scrotum was circularly cut (Fig. 2B). The scrotum with testicles and spermatic cords was removed in one specimen (Fig. 3A). No overgrowth of the pathological masses into the urethra was observed. The enlarged superficial inguinal lymph nodes (3 cm) were removed bilaterally for diagnostics. The perineal area was drained. The incisions were closed (Fig. 3B).

In the microbiological specimen, the growth of *Streptococcus pyogenes*, *Proteus penneri*, *Prevotella ivia*, *Morganella morganii* was detected. The antibacterial therapy was prescribed accordingly.

Pathological findings

Grossly, the scrotum was 13 cm × 12 cm × 8 cm, containing one 3.5 cm × 2.5 cm × 2.5 cm testicle, 1.5 cm × 0.5 cm × 0.5 cm epididymis, 6 cm × 2.5 cm spermatic cord, and another 3.5 cm × 2 cm × 2 cm testicle, 2 cm × 1 cm × 0.5 cm epididymis, 9 cm × 2.5 cm spermatic cord. A whitish, fragile 10 cm × 9 cm × 6 cm tumor was visible in the skin and soft tissues of the scrotum. Macroscopically, the tumor was located 0.8 cm from the skin resection margin.

The final pathological diagnosis was well-differentiated (G1) SCC of the scrotal skin, TNM: pT3 (10 cm tumor), N0 (0/3 l/m), LV1-0 (lymphovascular invasion not found), 5-mm length spread at the edge of skin resection, differentiated intraepithelial neoplasia of the scrotum (PeIN analog), reactive lymphadenopathy.

Follow-up

After 1 month, no clinical relapse was observed. Early radiological follow-up was planned with a full-body CT scan and pelvic MRI 3 months after the surgery.

Received: February 9, 2023. Accepted: February 20, 2023

Published by Oxford University Press and JSCR Publishing Ltd. © The Author(s) 2023.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com



Article

Mental Health among Higher Education Students during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey from Lithuania

Emilijus Žilinskas ^{1,†}, Giedrė Žulpaite ^{1,†}, Kristijonas Puteikis ^{1,†}  and Rima Viliūnienė ^{2,*}

¹ Faculty of Medicine, Vilnius University, 03101 Vilnius, Lithuania; emilijus.zilinskas@mf.stud.vu.lt (E.Ž.); giedre.zulpaite@mf.stud.vu.lt (G.Ž.); kristijonas.puteikis@mf.stud.vu.lt (K.P.)

² Clinic of Psychiatry, Vilnius University, 03101 Vilnius, Lithuania

* Correspondence: rima.viliuniene@mf.vu.lt

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Mental health issues—anxiety, depression, suicidal ideation and behavior—are prevalent among students of higher education. The COVID-19 pandemic further affected students' daily life through academic and socioeconomic disturbances. We set out to investigate students' mental health amidst the COVID-19 pandemic and conducted a cross-sectional online survey at higher education institutions in Lithuania in 2021. The questionnaire consisted of the Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) and the Sense of Coherence scale (SOC-3) questionnaires, evaluation of suicidal risk, experiences during the COVID-19 pandemic and self-rated health status (SRHS). Among 1001 students who completed the survey, the prevalence of clinically relevant anxiety was high (46.6%) and contrasted with the lower prevalence of depression (11.1%). 37.5% of all students admitted that they had thought about suicide at least once during their lifetime and a similar number of students thought about suicide during the previous year. High levels of anxiety and depression were statistically significant predictors of suicidal ideation and planning during the past year in binary regression models. High SRHS (higher score refers to more positive health status) was the only significant independent variable associated with less frequent suicidal attempts in the past year ($p < 0.01$, OR = 0.29, 95% CI = 0.12 to 0.66). Our study highlights anxiety and suicidality to be burdensome mental health issues among higher education students in Lithuania during the COVID-19 pandemic.

Keywords: suicide; COVID-19; self-reported health; sense of coherence



Citation: Žilinskas, E.; Žulpaite, G.; Puteikis, K.; Viliūnienė, R. Mental Health among Higher Education Students during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey from Lithuania. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 12737. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312737>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 10 October 2021

Accepted: 30 November 2021

Published: 2 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

University and college students belong to a group of young adults who express high levels of mental health issues, such as depression and anxiety [1,2]. For example, a report by the WHO World Mental Health Surveys International College Student initiative estimated that the prevalence of mental disorders in a sample of nearly 14,000 students was around 30% [3]. However, students' mental distress may be even higher: as depressive and anxious symptoms form a continuum and range from none to severe, students may express such levels of anxiety and depression that may not be considered to be clinically significant [4–6]. Mental distress (both clinically diagnosed and sub-syndromic factors) is considered to negatively influence academic performance and social well-being of youths (however, due to bidirectional relationships an opposite pathway is also possible) [7]. Furthermore, students' mental distress is connected to suicidality [8]. Studies highlight that students of higher education are prone to suicidal ideation [9,10]. According to the WHO Global Health Estimates for the year 2019, suicide is the fourth leading cause of death in the population of people aged 15 to 29 years [11], a considerable part of whom study at universities and colleges.

High prevalence of mental health disturbances as well as suicidal ideation and behavior among studying young adults is mainly explained by difficulties related to transitioning