

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų  
Infekcinių ligų centre pacientų rizikos veiksnių analizė**

**An Analysis of the Risk Factors of COVID-19 Patients Hospitalized in Vilnius University  
Hospital Santaros Clinics Center of Infectious Diseases**

Studentė, grupė: Monika Kunigonytė, VI kursas, 8 grupė

VU MF Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Darbo vadovas

prof. dr. Ligita Jančorienė

Konsultantas

dokt. Ieva Kubiliūtė

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Ligita Jančorienė

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas

monika.kunigonyte@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

TURINYS .....	0
SANTRAUKA .....	1
SUMMARY .....	2
SANTRUMPOS.....	3
ĮVADAS .....	4
TIRIAMIEJI IR METODAI .....	5
I.    Tyrimo planas .....	5
II.   Tiriamieji.....	5
III.  Statistinė analizė .....	6
IV.  Etiniai aspektai.....	7
REZULTATAI.....	7
I.    Bendra tiriamųjų asmenų charakteristika.....	7
II.   Pacientų, sirgusių sunkia ir lengva ar vidutine COVID-19 liga palyginimas.....	10
III.  Sunkios COVID-19 ligos rizikos veiksniai.....	14
APTARIMAS .....	18
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI .....	20
LITERATŪROS IR DUOMENŲ ŠALTINIAI .....	22
PUBLIKACIJOS .....	25
PRIEDAI.....	26

## SANTRAUKA

**Tikslas.** Nustatyti COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikos (VUL SK) pacientų sunkios COVID-19 ligos formos rizikos veiksnius.

**Metodai.** Į analizę įtraukti 2020 m. kovo – 2021 m. gruodžio mėn. VUL SK gydytų pacientų dėl COVID-19 ligos medicininiai duomenys. Analizuoti tiriamųjų demografiniai, klinikiniai ir laboratoriniai parametrai gydymo ligoninėje metu. Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 23.0 programą.

**Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 495 tiriamieji, iš jų 233 (47,07%) moterys. Pacientų amžiaus mediana - 55 (IKP 43-65) metai. Nustatyti reikšmingi šansų santykiai rizikos veiksniams: amžius  $\geq 65$  metai (ŠS 2,05, 95 % PI [1,34 – 3,15]), vyriška lytis (ŠS 1,55, 95 % PI [1,08 - 2,22]), nutukimas (ŠS 3,58, 95 % PI [1,96 – 6,56]), LOPL (ŠS 9,49, 95 % PI [1,23 - 73,15]), arterinė hipertenzija (ŠS 2,11, 95 % PI [1,46 - 3,03]), kita kardiovaskulinės sistemos liga (ŠS 1,83, 95 % PI [1,15 - 2,92]). Nustatyti simptomai hospitalizacijos metu, didinantys šansus sirgti sunkia ligos forma: febrilus karščiavimas (ŠS 3,13, 95 % PI [1,84 - 5,33]), tachipnėja (ŠS 3,56, 95 % PI [1,48 - 8,54]), bendras silpnumas (ŠS 2,77, 95 % PI [1,56 - 4,91]), kosulys (ŠS 1,69, 95 % PI [1,00 - 2,85]), dusulys (ŠS 3,23, 95 % PI [1,91 - 5,45]). Laboratoriniai tyrimai, prognozuojantys sunkią COVID-19 ligos eigą: CRB (AUC=0,81), LDH (AUC=0,84), AST (AUC=0,77), D-dimerai (AUC=0,73) ir feritinas (AUC=0,78).

**Išvados.** Šansus sirgti sunkia COVID-19 ligos forma didina vyresnis amžius, vyriška lytis, nutukimas, LOPL, arterinė hipertenzija, kita širdies ir kraujagyslių liga, iš jų rizikos veiksnys - nutukimas. Sunkios COVID-19 ligos prognostiniai simptomai yra febrilus karščiavimas, tachipnėja, bendras silpnumas, kosulys ir dusulys. Sunkią ligos formą prognozuoja padidėję CRB, LDH, AST, feritino ir D-dimerų rodikliai.

## SUMMARY

**Objective.** To determine the risk factors for severe COVID-19 in patients hospitalised in Vilnius University Hospital Santaros Clinics.

**Methods.** The analysis included medical data of COVID-19 patients hospitalised in Vilnius University Hospital Santaros Clinics between March 2020 and December 2021. Demographic, clinical, and laboratory parameters of the subjects at the time of hospitalisation were analysed. Statistical analysis was performed using SPSS 23.0 software.

**Results.** The study included 495 subjects, 233 (47.07 %) were women. The median age of the patients was 55 (IQR 43-65) years. Significant odds ratios for risk factors were found: age  $\geq 65$  years (OR 2.05, 95 % CI [1.34-3.15]), male sex (OR 1.55, 95 % CI [1.08-2.22]), obesity (OR 3.58, 95 % CI [1.96-6.56]), COPD (OR 9.49, 95 % CI [1.23 - 73.15]), arterial hypertension (OR 2.11, 95 % CI [1.46 - 3.03]), other cardiovascular disease (OR 1.83, 95 % CI [1.15 - 2.92]). Symptoms during hospitalisation were found to increase the odds of severe disease: febrile fever (OR 3.13, 95 % CI [1.84 - 5.33]), tachypnoea (OR 3.56, 95 % CI [1.48 - 8.54]), malaise (OR 2.77, 95 % CI [1.56 - 4.91]), cough (OR 1.69, 95 % CI [1.00 - 2.85]), dyspnoea (OR 3.23, 95 % CI [1.91 - 5.45]). Predictive laboratory tests for severe course of COVID-19: CRP (AUC=0.81), LDH (AUC=0.84), AST (AUC=0.77), D-dimers (AUC=0.73) and ferritin (AUC=0.78).

**Conclusions.** Older age, male sex, obesity, COPD, arterial hypertension, other cardiovascular disease, and obesity as a risk factor, increase the odds of developing severe COVID-19 disease. Predictors of severe COVID-19 disease include febrile fever, tachypnoea, general weakness, cough, and dyspnoea. Severe disease is predicted by elevated CRP, LDH, AST, ferritin, and D-dimer values.

## SANTRUMPOS

ACE-2 – angiotenziną konvertuojantis baltymas 2  
ALT – alaninaminotransferazė  
angl. - angliškai  
AST – asparaginaminotransferazė  
AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*)  
CRB (angl. *CRP*) – C-reaktyvusis baltymas  
GGT – gamagliutamilttransferazė  
I-MOVE – angl. *Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe*  
IKP (angl. *IQR*) – interkvartilinis plotis  
IL-6 – interleukinas 6  
ILC – Infekcinių ligų centras  
KMI – kūno masės indeksas  
LBEK – Lietuvos bioetikos komitetas  
LDH – laktatdehidrogenazė  
LOPL (angl. *COPD*) – lėtinė obstrukcinė plaučių liga  
NEWS - angl. *National Early Warning Score*  
NT-proBNP – N-terminalinis B tipo natrio uretinis peptidas  
PGR – polimerazinė grandininė reakcija  
PI (angl. *CI*) – pasiklautinis intervalas  
proc. - procentai  
RITS – reanimacijos – intensyvios terapijos skyrius  
ROC – sprendimus priimančiojo kreivė (angl. *receiver operating characteristic curve*)  
SARS-CoV-2 – sunkaus ūmaus respiracinio sindromo koronavirusas 2  
ŠS (angl. *OR*) – šansų santykis  
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos  
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

## ĮVADAS

COVID-19 – tai liga, sukelta naujojo sunkaus ūmaus kvėpavimo sindromo koronaviruso (SARS-CoV-2). 2019 metų pabaigoje Uhane, Kinijoje pranešta apie pirmuosius atipinės pneumonijos atvejus, kaip vėliau išsiaiškinta, sukeltus naujojo koronaviruso. Infekcija greitai plito ir jau 2021 metų sausį buvo nustatyti pirmieji atvejai JAV ir Europoje, o kovą COVID-19 ligos protrūkis Pasaulinės sveikatos organizacijos pripažintas pandemija. (1) Lietuvoje pirmasis SARS-CoV-2 infekcijos atvejis nustatytas 2020 metų vasario 28 dieną. (2)

Tipinė COVID-19 ligos eiga pasireiškia trimis stadijomis: ankstyvos infekcijos, plaučių fazės ir hiperuždegimo. Pastarąją lemia stiprus žmogaus imuninės sistemos atsakas, kliniškai pasireiškiantis ūminiu respiracinio distreso sindromu, sisteminiu uždegiminio atsako sindromu ir šoku, širdies nepakankamumu, o atsiradęs dusulys siejamas su plautine ligos faze, kuri kliniškai nustatoma radiologiniais tyrimais. (3)

Spartų ligos plitimą nulemia sąlyginai trumpas inkubacijos periodas, ligos simptomai pasireiškia po 2 - 14 dienų po kontakto su užsikrėtusiuoju. SARS-CoV-2 virusą žmogus pradeda platinti dar iki simptomų pasireiškimo, todėl dar inkubacinio periodo pabaigoje gali užkrėsti kitus. Dažniausi ankstyvieji COVID-19 ligos simptomai yra kosulys, gerklės skausmas, nuovargis, karščiavimas, nosies užgulimas, skonio ir kvapo praradimas, galvos skausmas, taip pat pykinimas, vėmimas, bėrimai. (4)

COVID-19 liga gali pasireikšti labai skirtingai: nuo besimptomės infekcijos, kurią patvirtina teigiamas molekulinis SARS-CoV-2 ar greitas antigeno testas, iki kritiškai sunkios ligos. Lengva ligos forma pasireiškia nekomplikuota viršutinių kvėpavimo takų infekcija, stebimi anksčiau minėti simptomai išskyrus dusulį, o krūtinės ląstos rentgenologiniame tyrime patologijos nenustatoma. Vidutinio sunkumo forma kliniškai pasireiškia plaučių uždegimu be sunkios pneumonijos požymių. Atsiradus bent vienam sunkios pneumonijos požymiui, kaip kvėpavimo dažnis  $>30$  kartų per minutę, kraujo pulsinei deguonies saturacijai nukritus žemiau 94 %, arterinio kraujo oksigenacijos indeksui esant žemiau 30 mmHg arba nustatyta infiltracija plaučiuose apima  $>50$  % plaučių audinio, liga vertinama kaip sunkios formos. Kritiškai sunki liga pasireiškia, būklėmis reikalaujančios neatidėliotino ligonio perkėlimo į RITS. (5)

Kadangi liga pasireiškia labai skirtingai yra ieškoma rizikos veiksnių, lemiančių ligos progresavimą ir sunkių formų pasireiškimą. Demografiniai rodikliai, lemiantys sunkesnę ligos eigą dažnai nurodomi vyresnis amžius ir vyriška lytis (6). Taip pat ieškoma sąsajų su komorbidiškumu: atliktas tyrimas Kinijoje parodė, jog pacientams su bent viena lėtine liga COVID-19 ligos išėitys yra blogesnės, o didėjant lydinčių lėtinių ligų skaičiui, sunkios formos nustatomos dažniau (7). Blogesnės COVID-19 ligos baigtys siejamos su tokiomis ligomis, kaip arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga,

alergijos, astma, kepenų ir inkstų ligos, navikai, taip pat ir nėštumas. (6,8) Arterinė hipertenzija siejama su sunkesnėmis formomis, tačiau vis dar bandoma atskirti, kiek įtakos turi pati liga, nuo fakto, kad su amžiumi lėtinių ligų daugėja. (9) Vertinant kitas širdies ir kraujagyslių ligas yra abejojama, ar viena šios sistemos liga turi reikšmingos įtakos COVID-19 ligos baigčiai (10).

Šio darbo tikslas yra nustatyti COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikose Infekcinių ligų centre pacientų sunkios ligos formas, pasireiškiančios virusine pneumonija su deguonies poreikiu, rizikos veiksnius.

Uždaviniai:

- 1) palyginti pacientų, sergančių sunkia ir lengva ar vidutine COVID-19 liga anamnezės, klinikinių ir laboratorinių tyrimų duomenis;
- 2) nustatyti sunkios COVID-19 ligos rizikos veiksnius ir prognostinius rodiklius.

## TIRIAMIEJI IR METODAI

### I. Tyrimo planas

Tyrimas buvo atliekamas Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikos Infekcinių ligų centre. Jį sudarė dvi dalys: COVID-19 stebėsenos (aprašomoji) ir rizikos veiksnių nustatymo (kohortinė). Aprašomajai tyrimo daliai buvo renkami duomenys tik iš pacientų ligos istorijų pagal detalų protokolą. Rizikos veiksnių nustatymo tyrimo daliai duomenys taip pat buvo renkami iš ligos istorijų, juos papildant iš pacientų surinkta informacija (pvz. rūkymo anamnezė).

Į tyrimą buvo įtraukti 495 suaugusieji pacientai, kurie buvo hospitalizuoti Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikos nuo 2020-03-13 iki 2022-12-31 dėl ūmios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir kuriems PGR metodu buvo nustatyta SARS-CoV-2 infekcija. Rizikos veiksnių tyrimo populiacija yra ta pati, kaip ir stebėsenos tyrimo, išskyrus pacientus kurie atsisakė dalyvauti tyrime.

### II. Tiriamieji

Šiam tyrimui svarbios baigtys buvo COVID-19 ligos pasireiškimo formos. Joms apibrėžti buvo remtasi Lietuvos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-383 „Vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašas“ (11). Lengva ligos forma buvo

apibrėžta kaip nekomplikuota viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pasireiškianti nespecifiniais simptomais, nesant dusulio ir radiologiniais tyrimais nenustačius krūtinės ląstos pakitimų. Vidutinė forma apibrėžta kaip pneumonija, nesant sunkios pneumonijos požymių ir gydymo deguonimi poreikio. Sunki ligos forma buvo traktuojama esant sunkios pneumonijos požymių: kvėpavimo dažnis >30 kartų per minutę, kraujo deguonies pulsinei saturacijai esant mažiau 94 % (kvėpuojant aplinkos oru) arba infiltracijai plaučiuose apimant daugiau 50 proc. plaučių audinio. Šiame tyrime kritiškai sunki forma (pasireiškianti sepsiu, septiniu šoku, ūmiu respiracinio distreso sindromu ar daugybiniu organų disfunkcijos sindromu) atliekant statistinę analizę buvo priskirta prie sunkios formos, papildomai nurodant pasireiškusius klinikinius sindromus kaip komplikacijas.

Sociodemografinė charakteristika, lėtinių ligų anamnezė ir kiti sveikatos duomenys buvo renkami iš medicininės dokumentacijos. Sociodemografiniai duomenys – lytis, amžiaus grupė (<65 metų ar ≥65 metai). Pagrindinės gretutinės lėtinės ligos, kurių buvo ieškoma: anemija ir kitos kraujo ligos (įskaitant onkohematologines), bronchinė astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, kitos kvėpavimo takų ligos, onkologinės ligos, arterinė hipertenzija, kitos širdies ir kraujagyslių ligos, demencija, cukrinis diabetas, imuniteto nepakankamumas, lėtinės kepenų ligos, neuroraumeninės ligos, lėtinė inkstų liga, reumatologinės ligos, buvęs insultas. Taip pat iš medicininės dokumentacijos buvo renkama informacija apie tiriamojo rūkymo statusą (niekada nerūkė arba rūkymas anamnezėje (sujungiant rūkymą praeityje arba rūko šiuo metu), ūgį ir svorį. Nutukimu buvo laikyta, kai paskaičiuotas kūno masės indeksas viršija 30 kg/m<sup>2</sup>.

Pacientų simptomai, objektyvūs klinikiniai parametrai (temperatūra, kraujo pulsinė deguonies saturacija, kvėpavimo dažnis) ir laboratorinių tyrimų reikšmės buvo renkamos iš medicininės dokumentacijos, į tyrimą įtraukiant pirminės reikšmės (t.y. išmatuotas priėmimo – skubios pagalbos skyriuje hospitalizacijos metu arba pirmąją hospitalizacijos dieną (jei tyrimas priėmimo – skubios pagalbos skyriuje neatliktas)). NEWS (angl. *National Early Warning Score*) balas buvo skaičiuojamas automatinės skaičiuoklės, įdiegtos į Santaros klinikų elektroninės dokumentacijos sistemą, įtraukiant šiuos parametrus: kvėpavimo dažnis, kraujo pulsinė deguonies saturacija, sistolinis arterinis kraujo spaudimas, širdies susitraukimų dažnis, sąmonės įvertinimas, kūno temperatūra.

### III. Statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 23.0 programą. Duomenų pasiskirstymas buvo patikrintas



Šapiro-Vilko normalumo testu. Visi dydžiai aprašyti pateikiant medianą ir interkvartilinį plotį (IKP), mažiausią ir didžiausią reikšmes. Kokybinių dydžių lyginimui tarpusavyje panaudotas chi kvadratu ( $\chi^2$ ) kriterijus. Dviejų nepriklausomų imčių kiekybinių kintamųjų skirtumai buvo palyginti naudojant Mano-Vitnio-Vilkoksono (angl. *Mann–Whitney–Wilcoxon*) kriterijų.

Vienaveiksnių ir daugiaveiksnių logistinės regresinės analizės pagalba nustatyti nepriklausomi dydžiai, kurių pagalba prognozuojama binarinė išeitis. Laboratorinių tyrimų prognostinės savybės vertintos sudarant ROC (angl. *Receiver operating characteristic*) kreives. Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas dvipusis reikšmingumo lygmuo  $\alpha=0,05$ .

#### IV. Etiniai aspektai

Šis tyrimas yra „COVID-19 stebėsenos ir rizikos veiksnių tyrimo“, (LBK 2020-07-03 leidimo numeris L-20-3/1), dalis. Tyrimo metu surinktais duomenimis dalinamasi su I-MOVE-COVID-19 konsorciumu, kurio tikslas yra nustatyti epidemiologinius, klinikinius bei virusologinius duomenis apie COVID-19 infekciją. I-MOVE-COVID-19 konsorciumo koordinatoriai atliks bendrą visų šalių nuasmenintą duomenų analizę ir pagal Europos komisijos reikalavimus, nuasmenintais duomenimis bus dalinamasi su COVID-19 Duomenų Portalu bei Europos ligų prevencijos ir kontrolės centru (ECDC).

### REZULTATAI

#### I. Bendra tiriamųjų asmenų charakteristika

Į tyrimą buvo įtraukti 495 pacientai, atitinkantys kriterijus (vyresni nei 18 metų, sergantys laboratoriskai patvirtinta COVID-19 infekcija. 47,07 proc. (233) tiriamųjų buvo moterys.

Amžiaus mediana - 55 (IKP 43-65) metai. Jauniausiam tiriamajam buvo 19 metų, vyriausiajam - 92 metai. 131 (26,46 proc.) tiriamasis buvo 65 metų ir vyresnis.

238 pacientai pateikė savo rūkymo anamnezę: 151 pacientų (63,45 proc. niekada nerūkė, 77 (32,35 proc.) pacientų nurodė, kad rūkė arba šiuo metu rūko.

Apskaičiuotas kūno masės indeksas: mediana buvo 29,7 (IKP 25,97-33,74)  $\text{kg/m}^2$ . Iš 245 tiriamųjų, kuriems buvo apskaičiuotas KMI, 119 (48,57 proc.) pacientų buvo nutukę, 77 (31,43 proc.) turėjo viršsvorio.

Komorbidiškumas buvo vertinamas visiems tiriamiesiems. Jokia lėtine liga nesirgo 192 (38,79 proc.) tiriamieji, viena gretutinė lėtine liga nustatyta 137 (27,68 proc.) tiriamųjų, dvi ir daugiau - 166 (33,54

proc.) tiriamiesiems. Dažniausiai nustatytos gretutinės ligos: daugiau negu pusei tiriamųjų (51,52 proc.) nustatyta arterinė hipertenzija, 20,81 proc. kitos kardiovaskulinės ligos, 11,11 proc. cukrinis diabetas (1 lentelė).

1 lentelė. Gretutinės ligos

Gretutinė liga	Tiriamųjų skaičius	Sergančiųjų skaičius, (%)
Anemija ir kitos kraujo ligos	495	40 (8,08)
Astma	495	17 (3,43)
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	495	14 (2,83)
Kitos kvėpavimo takų ligos (ne astma ir LOPL)	495	11 (2,22)
Onkologinė liga (ne hematologinė)	495	28 (5,67)
Arterinė hipertenzija	495	255 (51,52)
Kitos kardiovaskulinės ligos (ne hipertenzija)	495	103 (20,81)
Demencija	495	13 (2,63)
Diabetas	495	55 (11,11)
Imuniteto nepakankamumas	495	15 (3,03)
Lėtinė kepenų liga (įskaitant kepenų cirozę)	495	18 (3,64)
Neurorauemeninės ligos	495	12 (2,42)
Lėtinė inkstų liga	495	32 (6,46)
Reumatologinės ligos	495	17 (3,43)
Buvęs insultas	495	18 (3,64)

Dažniausiai nustatyti sergančiųjų COVID-19 liga simptomai: greita ligos pradžia (81,54 proc.), bendras silpnumas (77,05 proc.), kosulys (69,73 proc.). Retai - mažiau negu 1 iš 10 sergančiųjų, stacionarizavimo metu stebėti širdies plakimas (8,40 proc.), pilvo skausmas (5,74 proc.), vėmimas (2,42 proc.), konjunktyvitas (2,22 proc.), bėrimai arba kiti odos pakitimai (0,81 proc.). Visi simptomų dažniai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. COVID-19 liga sergančių pacientų simptomai stacionarizavimo metu

Simptomai	Tiriamųjų skaičius	Pacientų, kuriems pasireiškė simptomai, skaičius, (%)
Staigi ligos pradžia	482	393 (81,54)
Febrilus karščiavimas	495	179 (36,16)
Šaltkrėtis	490	143 (29,18)
Tachipnėja	495	91 (18,38)
Bendras silpnumas	488	376 (77,05)

Galvos skausmas	488	152 (31,15)
Galvos svaigimas	488	85 (17,42)
Sumišimas	491	24 (4,89)
Raumenų skausmai (mialgija)	488	142 (29,10)
Gerklės skausmas	488	101 (20,70)
Sloga	488	73 (14,96)
Kosulys	489	341 (69,73)
Dusulys	489	198 (40,49)
Krūtinės skausmas	488	114 (23,36)
Širdies plakimai	488	41 (8,40)
Bendras būklės pablogėjimas	492	151 (30,69)
Pykinimas	488	54 (11,07)
Vėmimas	495	12 (2,42)
Viduriavimas	491	62 (12,63)
Pilvo skausmas	488	28 (5,74)
Skonio praradimas	487	75 (15,40)
Skonio pasikeitimas	158	49 (31,01)
Kvapo praradimas	487	109 (22,38)
Konjunktyvitas	495	11 (2,22)
Bėrimas/kiti odos požymiai	495	4 (0,81)

Hospitalizavimo metu temperatūros mediana buvo 36,8°C (IKP 36,5° - 37,3°C), mažiausia temperatūra buvo 35,6°C, didžiausia – 40,2°C. Kvėpavimo dažnio mediana 16 (IKP 16 – 18) kartų per minutę. Kraujo pulsinės deguonies saturacijos mediana buvo 96 proc. (IKP 94 – 97,75), mažiausia 68 proc., didžiausia 99 proc.

Laboratorinių tyrimų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. COVID-19 liga sergančių pacientų laboratorinių tyrimų rezultatai stacionarizavimo metu

<b>Tyrimas</b>	<b>n</b>	<b>Mediana (IKP)</b>	<b>Mažiausia reikšmė</b>	<b>Didžiausia reikšmė</b>
Leukocitai, x10 <sup>9</sup> /l	481	5,62 (4,30 - 7,14)	1,81	35,42
Neutrofilai, x10 <sup>9</sup> /l	481	3,83 (2,67 - 5,20)	0,58	33,83
Limfocitai, x10 <sup>9</sup> /l	481	1,20 (0,83 - 1,62)	0,07	5,86
Eozinofilai, x10 <sup>9</sup> /l	481	0,01 (0,00 - 0,06)	0	1,10
Trombocitai, x10 <sup>9</sup> /l	481	187 (149 - 236)	22	612
Alaninaminotransferazė, U/l	443	30 (18 - 48)	3,12	321
Aspartataminotransferazė, U/l	430	33 (24 - 50)	8,56	406
Šarminė fosfatazė, U/l	392	64 (52 - 83)	8	937

Gamagliutamilttransferazė, IU/l	391	34 (18 - 76)	6,90	921
Bendras bilirubinas, µmol/l	387	9,30 (6,80 - 12,00)	2,80	71,00
Feritinas, µg/l	398	358,65 (168,64 - 775,48)	4,20	12 561,22
IL-6, ng/l	398	21,65 (9,86 – 823,00)	2,00	823,00
Laktatdehidrogenazė, U/l	407	269 (208 - 348,60)	0,90	1 201,00
D-dimerai, µg/l	395	375 (215 - 640)	50	87 435
CRB, mg/l	479	29,85 (6,84 - 84,07)	0,14	311,20
Prokalcitoninas, µg/l	123	0,11 (0,05 - 0,26)	0,01	86,47
Laktatas, mmol/l	368	1,26 (0,95 - 1,83)	0,38	9 999,00
Troponinas I, ng/l	387	6,60 (3,00 - 13,00)	0	1 688,00
NT-proBNP, ng/l	339	147,20 (71,60 - 386,00)	7,60	38 153,90
Kreatininas, µmol/l	467	77,64 (64,00 - 95,00)	1,04	717,00
Šlapalas, mmol/l	376	4,70 (3,57 - 6,35)	1,30	55,90

Nustatyta laiko nuo simptomų pradžios iki stacionarizavimo mediana - 6 dienos (IKP 3 – 9). Hospitalizacijos trukmės mediana buvo 8 dienos (IKP 5 - 14). 451 (91,31 proc.) pacientas buvo išrašytas iš stacionaro, 22 (4,44 proc.) pacientai – perkelti į kitas gydymo ar palaikomojo gydymo - slaugos įstaigas, 21 (4,24 proc.) pacientų mirė.

## II. Pacientų, sirgusių sunkia ir lengva ar vidutine COVID-19 liga palyginimas

Sunki COVID-19 ligos forma buvo diagnozuota 291 (58,79 proc.) pacientui.

Vertinant tiriamųjų demografinius veiksnius nustatyta, jog sergantieji sunkia COVID-19 ligos forma buvo vyresni nei sergantieji lengva ar vidutine COVID-19 ligos forma: atitinkamai sergančiųjų sunkia COVID-19 ligos forma amžiaus mediana buvo 58 (IKP 48 – 68) metai, o lengva ar vidutine ligos forma – 48 (IKP 35 – 61,75) metai ( $p < 0,001$ ). Statistiškai reikšmingai dažniau sunkia ligos forma sirgo vyrai palyginus su moterimis, atitinkamai 63,74 proc. ir 53,22 proc.,  $p = 0,018$ .

Nutukę pacientai, kurių KMI viršijo  $30 \text{ kg/m}^2$ , statistiškai reikšmingai dažniau sirgo sunkia ligos forma nei nenukė pacientai: 59,47 proc. ir 84,00 proc., atitinkamai ( $p < 0,001$ ).

Statistiškai reikšmingo sunkios COVID-19 ligos dažnio tarp nerūkančiųjų ir rūkusių ar dabartinių rūkančiųjų nerasta.

Vertinant kitas gretutines ligas, nustatyta, kad sunki ligos forma dažniau išsivystė esant dviem ir daugiau gretutinių ligų, bei sergantiems arterine hipertenzija ir kita kraujotakos sistemos liga (4 lentelė).

4 lentelė. Gretutinių ligų dažnio palyginimas tarp pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga, ir pacientų, sergančių lengva ar vidutine COVID-19 liga.

Gretutinė liga	Lengva/vidutinė COVID-19 liga, n (proc.)	Sunki COVID-19 liga, n (proc.)	p reikšmė
Nėra gretutinių ligų	100 (49,02)	92 (31,62)	<0,001
Viena gretutinė liga	51 (25,00)	86 (29,55)	
Dvi ir daugiau gretutinių ligų	53 (25,98)	113 (38,83)	
Anemija ar kita hematologinė liga	13 (6,37)	27 (9,28)	0,243
Astma	6 (2,94)	11 (3,78)	0,614
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	1 (0,49)	13 (4,47)	0,009
Kitos kvėpavimo takų ligos (ne astma ir ne LOPL)	3 (1,47)	8 (2,75)	0,266
Ne hematologinė onkologinė liga	8 (3,92)	20 (6,90)	0,159
Arterinė hipertenzija	83 (40,69)	172 (59,11)	<0,001
Kita širdies ir kraujagyslių liga (ne AH)	31 (15,20)	72 (24,74)	0,010
Demencija	5 (2,45)	8 (2,75)	0,838
Cukrinis diabetas	16 (7,84)	39 (13,40)	0,053
Imunodeficitinė būklė	3 (1,47)	12 (4,12)	0,090
Lėtinė kepenų liga	9 (4,41)	9 (3,09)	0,440
Neurorauemeninė liga	4 (1,96)	8 (2,75)	0,403
Lėtinė inkstų liga	10 (4,90)	22 (7,56)	0,236
Reumatologinė liga	5 (2,45)	12 (4,12)	0,314
Insultas praityje	9 (4,41)	9 (3,09)	0,440

Skaičiavimams naudotas chi kvadratu ( $\chi^2$ ) kriterijus.

Tiriamieji, sergantys sunkia COVID-19 ligos forma, statistiškai reikšmingai dažniau stacionarinio gydymo metu nurodė šiuos simptomus: febrilus karščiavimas, šaltkrėtis, tachipnėja, bendras silpnumas, galvos svaigimas, kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, bendros būklės pablogėjimas ir viduriavimas (5 lentelė).

5 lentelė. Simptomų dažnio palyginimas tarp pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga, ir pacientų, sergančių lengva ar vidutine COVID-19 liga.

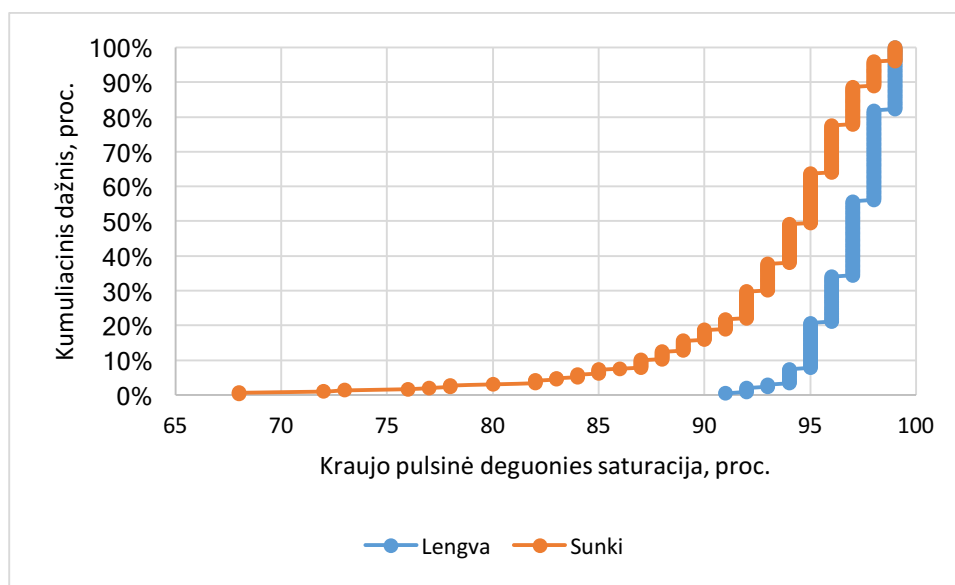
Simptomai	Lengva/vidutinė COVID-19 liga, n (proc.)	Sunki COVID-19 liga, n (proc.)	p reikšmė
Staigi ligos pradžia	168 (84,42)	225 (79,51)	0,171
Febrilus karščiavimas	46 (22,55)	133 (45,70)	<0,001

Šaltkrėtis	41 (20,40)	102 (35,29)	<0,001
Tachipnėja	7 (3,43)	84 (28,87)	<0,001
Bendras silpnumas	124 (62,00)	252 (87,50)	<0,001
Galvos skausmas	66 (33,00)	86 (29,86)	0,461
Galvos svaigimas	15 (7,50)	70 (24,31)	<0,001
Sumišimas	5 (2,46)	19 (6,60)	0,036
Raumenų skausmai	61 (30,50)	81 (28,13)	0,570
Gerklės skausmas	50 (25,00)	51 (17,71)	0,051
Sloga	30 (15,00)	43 (14,93)	0,983
Kosulys	126 (63,00)	215 (74,39)	0,007
Dusulys	36 (18,00)	162 (56,06)	<0,001
Krūtinės skausmas	32 (16,00)	82 (28,47)	0,001
Širdies plakimai	13 (6,50)	28 (9,72)	0,207
Bendras būklės pablogėjimas	37 (18,23)	114 (39,45)	<0,001
Pykinimas	18 (9,00)	36 (12,50)	0,225
Vėmimas	4 (1,96)	8 (2,75)	0,769
Viduriavimas	15 (7,46)	47 (16,21)	0,004
Pilvo skausmas	11 (5,50)	17 (5,90)	0,851
Skonio praradimas	25 (12,50)	50 (17,42)	0,139
Skonio pasikeitimas	6 (3,29)	43 (30,50)	0,686
Kvapo praradimas	44 (22,00)	65 (22,65)	0,866
Konjunktyvitas	4 (1,96)	7 (2,41)	1,000
Bėrimas/kiti odos požymiai	1 (0,49)	3 (1,03)	0,646

Skaičiavimams naudotas chi kvadratu ( $\chi^2$ ) kriterijus.

Pacientų, sergančių sunkia COVID-19 ligos forma, kūno temperatūra buvo statistiškai reikšmingai aukštesnė (36,9°C (IKP 36,5 – 37,2) ir 36,8°C (IKP 36,5 – 37,5),  $p=0,025$ ), kvėpavimo dažnis didesnis (17 (IKP 16 - 18) ir 16 (IKP 15 - 16) kartų per minutę,  $p<0,001$ ), o kraujo pulsine deguonies saturacija mažesnė (95 proc. (IKP 92 – 96) ir 97 proc. (IKP 96 - 98),  $p<0,001$ ), palyginus su sergančiųjų lengva ar vidutine COVID-19 liga.

49,13 proc. pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga kraujo pulsine deguonies saturacija nesiekė 95 proc. ir 7,39 proc. pacientų, sergančių lengva ar vidutine COVID-19 liga kraujo pulsine deguonies saturacija nesiekė 95 proc. (1 paveikslas)



1 paveikslas. Pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga, ir pacientų, sergančių lengva ar vidutine COVID-19 liga, kraujo pulsinės deguonies saturacijos kumuliacinio dažnio pasiskirstymo kreivių palyginimas.

Pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga ir lengva ar vidutine COVID-19 liga, laboratorinių tyrimų rezultatų palyginimas pateiktas 6 lentelėje.

6 lentelė. Laboratorinių tyrimų rezultatų palyginimas tarp pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga, ir pacientų, sergančių lengva ar vidutine COVID-19 liga.

Tyrimas	Lengva/vidutinė COVID-19 liga		Sunki COVID-19 liga		p reikšmė
	n	mediana (IKP)	n	mediana (IKP)	
Leukocitai, $\times 10^9/l$	193	5,62 (4,36 - 6,85)	288	5,64 (4,23 - 7,37)	0,601
Neutrofilai, $\times 10^9/l$	193	3,30 (2,43 - 4,62)	288	4,14 (2,84 - 5,67)	<0,001
Limfocitai, $\times 10^9/l$	193	1,40 (1,10 - 1,80)	288	1,05 (0,75 - 1,42)	<0,001
Eozinofilai, $\times 10^9/l$	193	0,04 (0,01 - 0,10)	288	0,00 (0,00 - 0,02)	<0,001
Trombocitai, $\times 10^9/l$	193	190,00 (160,00 - 242,50)	288	181,50 (144,00 - 232,00)	0,097
Alaninaminotransferazė, U/l	169	23,95 (15,00 - 37,38)	274	34,00 (21,50 - 56,00)	<0,001
Aspartataminotransferazė, U/l	156	24,00 (19,17 - 33,78)	274	38,00 (29,00 - 64,25)	<0,001
Šarminė fosfatazė, U/l	139	65,00 (53,81 - 81,00)	253	63,00 (51,00 - 84,50)	0,288
Gamagliutamilttransferazė, IU/l	135	21,00 (14,00 - 58,90)	256	40,50 (22,00 - 85,09)	<0,001

Bendras bilirubinas, $\mu\text{mol/l}$	139	8,25 (6,30 - 11,70)	248	9,60 (7,10 - 12,30)	0,016
Feritinas, $\mu\text{g/l}$	131	215,00 (97,41 - 409,20)	267	480,00 (227,29 - 1113,70)	<0,001
IL-6, ng/l	128	9,88 (4,92 - 22,35)	273	33,40 (16,90 - 62,95)	<0,001
Laktatdehidrogenazė, U/l	140	206,36 (179,87 - 252,71)	267	303,00 (249,50 - 393,00)	<0,001
D-dimerai, $\mu\text{g/l}$	126	265,00 (145,00 - 521,25)	269	425,00 (267,50 - 695,00)	<0,001
CRB, mg/l	193	6,16 (1,93 - 21,25)	286	55,95 (25,57 - 112,00)	<0,001
Prokalcitoninas, $\mu\text{g/l}$	17	0,04 (0,03 - 0,26)	106	0,12 (0,06 - 0,25)	0,072
Laktatas, mmol/l	110	1,05 (0,81 - 1,49)	258	1,35 (1,01 - 1,87)	<0,001
Troponinas I, ng/l	124	3,80 (2,00 - 8,75)	263	8,00 (4,00 - 16,00)	<0,001
NT-proBNP, ng/l	109	98,00 (54,55 - 248,95)	230	170,30 (89,00 - 429,35)	<0,001
Kreatininas, $\mu\text{mol/l}$	180	74,35 (62,00 - 87,68)	287	80,00 (65,77 - 97,40)	0,007
Šlapalas, mmol/l	125	4,30 (3,31 - 5,25)	251	5,01 (3,85 - 6,75)	<0,001

Skaičiavimams naudotas Mano-Vitnio-Vilkoksono kriterijus.

Pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga, limfocitų ir eozinofilų skaičius buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sergančiųjų lengva ar vidutine COVID-19 liga.

Pacientų, sergančių sunkia COVID-19 liga, uždegiminių biologinių žymenų (CRB, feritino, IL-6, D-dimerų, laktatdehidrogenazės), troponino ir NT-proBNP, kepenų fermentų (ALT, AST, GGT), laktato, šlapalo ir kreatinino koncentracija kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei sergančiųjų lengva ar vidutine COVID-19 liga.

### III. Sunkios COVID-19 ligos rizikos veiksniai

Naudojant vienaveiksę logistinę regresinę analizę, buvo apskaičiuoti sunkios COVID-19 ligos išsivystymo priklausomybė nuo amžiaus, vyriškos lyties, nutukimo ir gretutinių ligų buvimo. Nustatėme, kad amžius  $\geq 65$  metų padidina sunkios COVID-19 ligos šansų santykį 2,05 karto, vyriška lytis padidina sunkios COVID-19 ligos šansų santykį 1,55 karto, nutukimas – 3,58 karto. Pacientų, sergančių arterine hipertenzija, šansų santykis sirgti sunkia COVID-19 ligos forma buvo 2,11 karto didesnis negu nesergančių arterine hipertenzija pacientų, o sergančių kitomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis – 1,83 karto didesnis negu nesergančių kitomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (8 lentelė).

Pacientų, sergančių viena gretutine liga, šansų santykis, kad išsivystys sunki COVID-19 ligos forma,



buvo 1,83 karto didesnis palyginus su pacientais, neturinčiais gretutinių ligų. Pacientų, sergančių dviem ir daugiau gretutinių ligų, šansų santykis, kad išsivystys sunki COVID-19 ligos forma, buvo 2,23 karto didesnis palyginus su pacientais, neturinčiais gretutinių ligų (7 lentelė).

7 lentelė. Sunkios COVID-19 ligos išsivystymo rizikos veiksniai.

Rizikos veiksnys	Šansų santykis (95 proc. PI)	p reikšmė
Amžius ≥65 metai	2,05 (1,34 – 3,15)	0,001
Vyriška lytis	1,55 (1,08 - 2,22)	0,018
Nutukimas (KMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	3,58 (1,96 – 6,56)	<0,001
Gretutinės ligos		
Nėra	Ref.	
Viena	1,83 (1,17 – 2,87)	0,008
Dvi ir daugiau	2,32 (1,50 – 3,57)	<0,001
Anemija ar kita hematologinė liga	1,50 (0,76 - 2,99)	0,246
Astma	1,30 (0,47 - 3,56)	0,615
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	9,49 (1,23 - 73,15)	0,031
Kitos kvėpavimo takų ligos (ne astma ir ne LOPL)	1,89 (0,50 - 7,23)	0,350
Ne hematologinė onkologinė liga	1,81 (0,78 - 4,20)	0,164
Arterinė hipertenzija	2,11 (1,46 - 3,03)	<0,001
Kita širdies ir kraujagyslių liga (ne AH)	1,83 (1,15 - 2,92)	0,011
Demencija	1,13 (0,36 - 3,49)	0,838
Cukrinis diabetas	1,82 (0,99 - 3,35)	0,055
Imunodeficitinė būklė	2,88 (0,80 - 10,34)	0,105
Lėtinė kepenų liga	0,69 (0,27 - 1,77)	0,443
Neurorauemeninė liga	1,41 (0,42 - 4,76)	0,576
Lėtinė inkstų liga	1,59 (0,73 - 3,43)	0,240
Reumatologinė liga	1,71 (0,59 - 4,94)	0,320
Insultas praecityje	0,69 (0,27 - 1,77)	0,443

Skaičiavimams naudota vienaveiksė logistinė regresija.

Į daugiaveiksės logistinės regresijos analizės modelį įtraukėme tuos rizikos veiksnius, kurie buvo statistiškai reikšmingi, atlikus vienaveiksę logistinę regresinę analizę, ir nustatėme, kad nutukimas išlieka svarbiu rizikos veiksniu sirgti sunkia COVID-19 liga: nutukusių pacientų šansų santykis sirgti sunkia COVID-19 liga yra (3,30 (95 proc. PI 1,73 – 6,29; p<0.001)) kartų didesnis nei nenutukusių pacientų.

Kad įvertintume, kurie simptomai prognozuoja sunkios COVID-19 ligos išsivystymą, sudarėme daugiaveiksės logistinės regresijos analizės modelį, į kurį kaip regresorius įtraukėme simptomus, kurių

dažnis statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp sergančiųjų sunkia ir lengva ar vidutine COVID-19 liga. Nustatėme, kad amžius, febrilus karščiavimas, tachipnėja, bendras silpnumas, sumišimas, kosulys ir dusulys prognozuoja sunkios COVID-19 ligos išsivystymą. Sunkios COVID-19 ligos išsivystymo galimybė febriliai karščiuojantiems pacientams padidėjo 3,13 kartų, turintiems tachipnėją – 3,56 karto, besiskundžiantiems bendru silpnumu 2,77 karto, kosuliu – 1,69 karto, dusuliu 3,23 karto, palyginus su pacientais, kurie šių simptomų neturėjo ir atsižvelgus į paciento amžių (8 lentelė).

8 lentelė. Simptomai, prognozuojantys sunkios COVID-19 ligos išsivystymą.

<b>Simptomai</b>	<b>Šansų santykis (95 proc. PI)</b>	<b>p reikšmė</b>
Febrilus karščiavimas	3,13 (1,84 - 5,33)	<0,001
Šaltkrėtis	1,07 (0,61 - 1,86)	0,819
Tachipnėja	3,56 (1,48 - 8,54)	0,004
Bendras silpnumas	2,77 (1,56 - 4,91)	0,001
Galvos svaigimas	1,90 (0,93 - 3,85)	0,076
Sumišimas	2,86 (0,71 - 11,53)	0,139
Kosulys	1,69 (1,00 - 2,85)	0,050
Dusulys	3,23 (1,91 - 5,45)	<0,001
Krūtinės skausmas	1,16 (0,65 - 2,04)	0,619
Bendras būklės pablogėjimas	1,51 (0,86 - 2,64)	0,153
Viduriavimas	1,81 (0,86 - 3,82)	0,119

Skaiciavimams naudota daugiaveiksni logistinė regresija.

Kad įvertintume laboratorinių rodiklių prognostinę reikšmę numatant sunkią COVID-19 ligą, sudarytos ROC kreivės, įtraukiant tuos laboratorinius rodiklius, kurių reikšmės statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp sergančiųjų sunkia ir lengva ar vidutine COVID-19 liga.

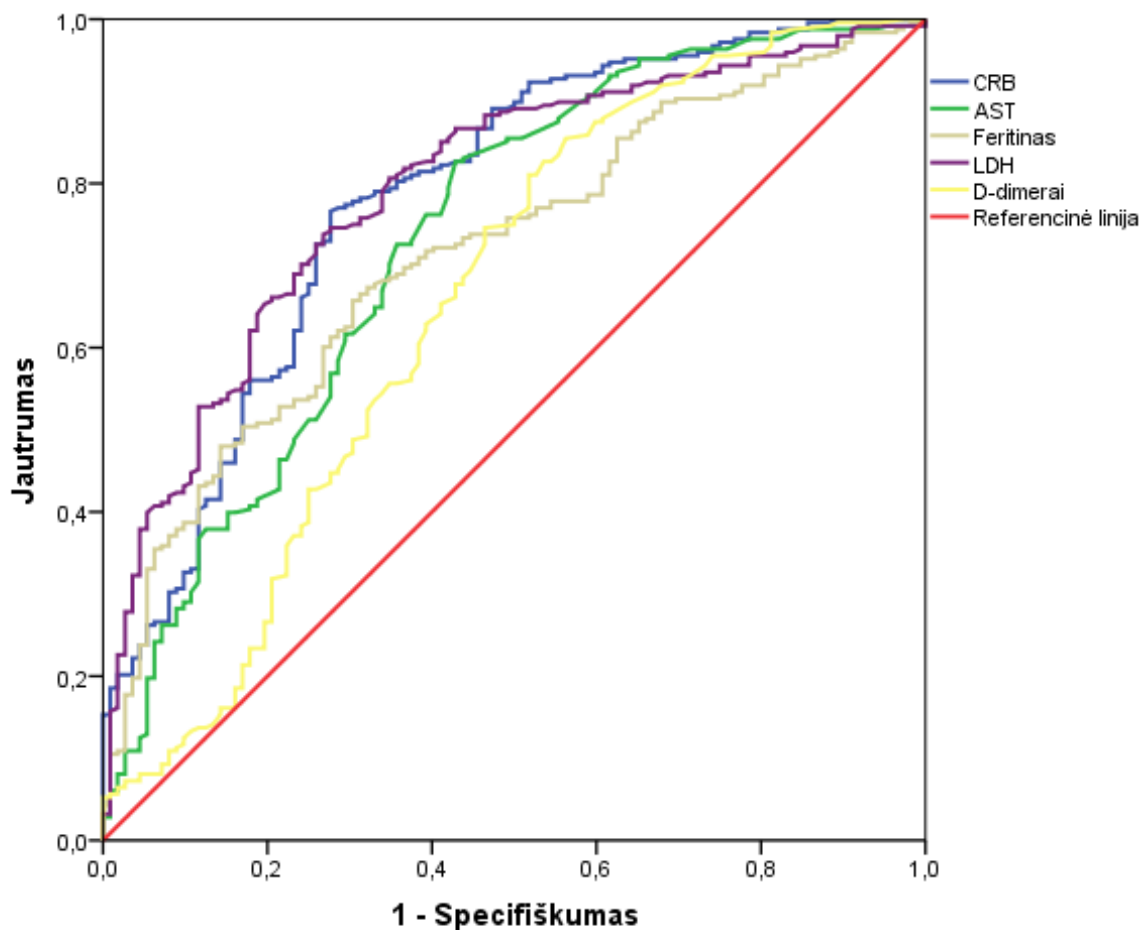
9 lentelė. Laboratorinių tyrimų reikšmės numatant sunkios COVID-19 ligos išsivystymą.

<b>Laboratorinis tyrimas</b>	<b>Plotas po ROC kreive</b>	<b>95 proc. PI</b>	<b>p reikšmė</b>
Neutrofilai, $\times 10^9/l$	0,59	0,49 - 0,70	0,078
Limfocitai, $\times 10^9/l$	0,31	0,23 - 0,39	<0,001
Eozinofilai, $\times 10^9/l$	0,32	0,22 - 0,41	<0,001
Alaninaminotransferazė, U/l	0,63	0,54 - 0,73	0,010
Aspartataminotransferazė, U/l	0,77	0,68 - 0,85	<0,001
Gamagliutamilttransferazė, IU/l	0,59	0,48 - 0,70	0,086
Bendras bilirubinas, $\mu\text{mol/l}$	0,54	0,44 - 0,64	0,443
Feritinas, $\mu\text{g/l}$	0,78	0,71 - 0,85	<0,001

IL-6, ng/l	0,54	0,44 - 0,64	0,436
Laktatdehidogenazė, U/l	0,84	0,78 - 0,90	<0,001
D-dimerai, µg/l	0,73	0,64 - 0,83	<0,001
CRB, mg/l	0,81	0,73 - 0,88	<0,001
Laktatas, mmol/l	0,61	0,50 - 0,72	0,031
Troponinas I, ng/l	0,67	0,57 - 0,77	0,001
NT-proBNP, ng/l	0,61	0,50 - 0,71	0,042
Kreatininas, µmol/l	0,57	0,47 - 0,67	0,182
Šlapalas, mmol/l	0,54	0,44 - 0,65	0,423

Skaičiavimams naudota ROC kreivės.

Geromis prognostinėmis savybėmis numatant sunkią COVID-19 ligą pasižymėjo CRB (plotas po ROC kreive 0,81) ir LDH (plotas po ROC kreive 0,84), vidutinėmis – AST, feritinas ir D-dimerai.



2 pav. Laboratorinių tyrimų prognostinių savybių numatant sunkios COVID-19 ligos išsivystymą palyginimas.

## APTARIMAS

Šiuo tyrimu nustatėme, kad rizikos veiksnys mūsų tirtoje populiacijoje sunkiai COVID-19 ligos formai yra nutukimas, kuris 3,3 karto didina šansus sirgti sunkia ligos forma. Apie nutukimą, kaip sunkios ligos rizikos veiksnį, daug aprašoma literatūroje visame pasaulyje: I-MOVE konsorciumo partneriai Ispanijoje nustatė, jog sunkus nutukimas ( $KMI >40 \text{ kg/m}^2$ ) didina hospitalizacijos ir sunkios ligos riziką 2 kartus, o jaunesniems nei 50 metų žmonėms – net 5 kartus (12). Jungtinės karalystės Oksfordo universiteto mokslininkai atliko tyrimą, kuriuo nustatyta tiesinė priklausomybė tarp paciento KMI (pradedant  $> 23 \text{ kg/m}^2$ ) ir rizikos sirgti sunkia COVID-19 ligos forma (13). Nutukusiems pacientams dažnai pasireiškia kvėpavimo disfunkcija dėl padidėjusio kvėpavimo takų pasipriešinimo, mažesnio plaučių tūrio. Taip pat su nutukimu yra susijusi padidėjusi rizika išsivystyti arterinei hipertenzijai, prediabetui, atsparumui insulinui ir dislipidemijai, vėliau - lėtinėms širdies ir kraujagyslių, inkstų ligoms ir cukriniam diabetui (14). Tai nurodo sunkios COVID-19 ligos priežastinį ryšį su nutukimu.

11 lentelėje palyginti mūsų tyrimu nustatyti rizikos veiksniai su sunkios COVID-19 formos rizikos veiksniais, aprašytais kitų šalių tyrėjų sisteminiuose apžvalgose, atliktose pagal tą patį sunkios ligos apibrėžimą, kuris buvo naudotas ir šiame tyrime. Dauguma VUL SK Infekcinių ligų centre hospitalizuotų COVID-19 liga sirgusiųjų tiriamųjų nustatyti rizikos veiksniai sutampa su kitų šalių tyrėjų paskelbtais duomenimis: vyresnis amžius, vyriška lytis, nutukimas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, arterinė hipertenzija. Statistiškai reikšmingų rezultatų negavome rizikos veiksniams: cukrinis diabetas, onkologinės ligos, ŽIV infekcija, lėtinė inkstų liga ir lėtinė kepenų liga. Toks rezultatas gali būti susijęs su tuo, jog mūsų tiriamojoje imtyje buvo nedaug šiomis ligomis sergančių pacientų.

11 lentelė. Sunkios COVID-19 ligos išsivystymo rizikos veiksniai pasaulio sisteminiuose apžvalgose.

VUL SK ILC	Setiati et al., 2020 (15)	Jutzeler et al., 2020 (16)	Zhang et al., 2020 (17)	Dorjee et al., 2020 (18)
Amžius $\geq 65$ m., vyriška lytis, nutukimas, LOPL, arterinė hipertenzija, kita širdies ir kraujagyslių liga	Amžius $>60$ m., arterinė hipertenzija, koronarinė širdies liga, cukrinis diabetas	Amžius, vyriška lytis, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių liga, LOPL	Vyriška lytis, rūkymas anamnezėje, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, širdies ir	Amžius $>60$ m., vyriška lytis, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių liga,

			kraujagyslių liga, onkologinės ligos, LOPL, ŽIV infekcija	rūkymas, LOPL, lėtinė inkstų liga, lėtinė kepenų liga
--	--	--	--	---

Skirtingose studijose tiriant simptomus, prognozuojančius sunkią ligos eigą, randame skirtumų: mes nustatėme, jog šansus sirgti sunkia COVID-19 ligos forma didina febrilus karščiavimas, tachipnėja, bendras silpnumas, kosulys ir dusulys. Kinijos mokslininkų paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje reikšmingi simptomai yra dusulys, hemoptizė, pykinimas ir vėmimas, raumenų skausmas, svaigimas (17), jungtinėje JAV-Indijos mokslininkų atliktoje sisteminė apžvalgoje, į kurią buvo įtrauktos 108 studijos, aprašomi simptomai yra panašūs į mūsų: karščiavimas, sausas kosulys, drėgnas kosulys, anoreksija, krūtinės skausmas, dusulys ir hemoptizė (19), kaip pagrindinį prognostinį simptomą nurodo dusulį (20).

Vertinant tiriamųjų laboratorinius tyrimus, dauguma sunkiai sergančiųjų pacientų laboratorinių tyrimų reikšmės yra nukrypusios nuo normos ribų.

C-reaktyvusis baltymas – plačiai naudojamas biomarkeris uždegimui nustatyti - yra nespecifinis ūmios fazės baltymas, gaminamas kepenyse kaip atsakas į interleukiną-6. COVID-19 ligos kontekste, šis baltymas yra nurodomas kaip rodiklis, kuriuo galime matuoti sisteminio uždegimo sunkumą. (21) Mūsų tyrimu nustatėme, jog šis baltymas yra geras sunkios COVID-19 ligos žymuo. Taip pat šio rodiklio vertė yra įtraukta ir į 4C mirtingumo skaičiuoklę (angl. *4C Mortality Score*), prognozuojančią COVID-19 liga sergančių pacientų mirštamumą ligoninėje, kuri, lyginant su kitomis sukurtais skaičiuoklėmis, rodo geriausią jautrumo ir specifiškumo sąryšį (22).

Nustatėme, jog padidėjusi laktatdehidrogenazė taip pat yra geras sunkios COVID-19 ligos formos prognostinis žymuo. Šis žymuo taip pat yra nespecifinis ir paprastai didėja, kai organizmas nėra pakankamai aprūpinamas deguonimi. COVID-19 ligos kontekste, laktatdehidrogenazės padidėjimas sergančiųjų kraujyje siejamas su viruso sukeltu plaučių pažeidimu (23).

Nustatytas statistiškai reikšmingas asparaginaminotrasferazės, feritino ir D-dimerų padidėjimas sunkia ligos forma sergančiųjų grupėje. Visgi tiriant šių rodiklių jautrumo ir specifiškumo ryšį, gautas vidutiniškai patikimas rezultatas. Literatūroje aprašoma, jog sergant COVID-19 liga laikinai padidėja aminotransferazių kiekis kraujyje, tačiau tai daugiau siejama su antriniu kepenų pažeidimu dėl sisteminio uždegiminio atsako (24). Visgi randama studijų, aprašančių hipotezę, jog SARS-CoV-2 virusas tiesiogiai jungiasi prie ACE-2 receptorių turinčių cholangiocitų, taip sukeldamas šių ląstelių disfunkciją ir

aminotransferazių padidėjimą (25). Feritinas – geležį surišantis baltymas - įprastai klinikoje naudojamas geležies trūkumo anemijai nustatyti, taip pat yra ir ūmios fazės baltymas, kurio kiekis kraujyje didėja infekcijų, onkologinių ir reumatinių ligų metu. Cheng et al. sisteminėje apžvalgoje nurodomas šio baltymo ryšys su COVID-19 ligos sunkumu, taip pat metanalize nustatyta, jog COVID-19 liga sergantiems tiriamiesiems, kurie turi daugiau gretutinių lėtinių ligų, feritino kiekiai yra reikšmingai didesni lyginant su gretutinių ligų neturinčiais (26). D-dimerų kiekio padidėjimas, literatūroje taip pat siejamas su blogesnėmis COVID-19 liga sergančiųjų ligos baigtimis. Esant padidėjusiam uždegiminiam atsakui ir hipoksijai, sąlygotai sunkaus plaučių uždegimo, žmogaus organizme yra aktyvuojama krešėjimo kaskada ir trombozė, laboratoriniuose tyrimuose atsispindinti plazmos D-dimerų ir kitų krešėjimo tyrimų nukrypimais nuo normos (24). Literatūroje nurodomi skirtingos statistiškai reikšmingos D-dimerų vertės COVID-19 liga sergančiųjų mirties prognozei: Zhang et al. studijoje nustatytas padidėjimas virš 2000 µg/L (27), Zhou et al. studijoje nuo 1000 µg/L (28). Mūsų tyrimu nustatyta sunkia ligos forma sergančiųjų D-dimerų mediana kraujyje buvo 425,00 µg/L.

Apibendrinant galima pasakyti, kad šiame tyrime buvo išsamiai ištirtas demografinių, klinikinių bei laboratorinių rizikos veiksnių, susijusių su sunkia COVID-19 ligos forma, poveikis. Žinios apie šiuos rizikos veiksnius gali padėti sveikatos priežiūros specialistams rengti ir tobulinti COVID-19 ligos diagnostikos ir gydymo gaires bei valdymo planus, pagrįstus rizikos stratifikacija. Politikos formuotojai tyrimo išvadas gali panaudoti efektyviai paskirstydami išteklius, skirtus COVID-19 liga sergančių pacientų stacionarinei priežiūrai.

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Febrilus karščiavimas, šaltkrėtis, tachipnėja, bendras silpnumas, galvos svaigimas, kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, bendros būklės pablogėjimas, viduriavimas, didesni neutrofilų, transaminazių, gamagliutamilttransferazės, feritino, interleukino-6, laktatdehidrogenazės, D-dimerų, C-reaktyviojo baltymo, laktato, troponino I, N-terminalinio B tipo natriuretino peptido, šlapalo kiekiai kraujyje, mažesnis limfocitų ir eozinofilų skaičius kraujyje buvo dažniausi tiriamųjų, kuriems išsivystė sunki COVID-19 ligos forma, klinikiniai ir laboratoriniai ligos požymiai.
2. Tiriamieji, kuriems hospitalizavimo metu pasireiškė aukštesnė kūno temperatūra, didesnis kvėpavimo dažnis ir žemesnė pulsine deguonies saturacija, dažniau sirgo sunkia COVID-19 ligos forma.
3. Tyrimo metu nustatyta, kad amžius  $\geq 65$  metų, vyriška lytis, nutukimas, dvi ar daugiau gretutinės

ligos, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, arterinė hipertenzija ir kita širdies ir kraujagyslių sistemos liga didina šansus sirgti sunkia COVID-19 ligos forma.

4. Tyrimo metu nustatyta, kad nutukimas yra reikšmingas sunkios COVID-19 ligos formos rizikos veiksnys.
5. Febrilus karščiavimas, tachipnėja, dusulys ir bendras silpnumas yra prognostiniai sunkios COVID-19 ligos formos simptomai.
6. Geromis prognostinėmis reikšmėmis pasižymi C-reaktyvinis baltymas ir laktatdehidrogenazė, vidutinėmis – feritinas, D-dimerai ir aspartataminotransferazė.
7. Tyrimo metu gautos išvados apie rizikos veiksnius, susijusius su ligos sunkumu, gali padėti priimti tinkamus ir savalaikius klinikinius sprendimus bei racionaliai paskirstyti išteklius, skirtus COVID-19 liga sergančių pacientų stacionarinei priežiūrai.

## LITERATŪROS IR DUOMENŲ ŠALTINIAI

1. Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. Lietuvoje patvirtintas pirmasis užsikrėtimo koronavirusu atvejis [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/lietuvoje-patvirtintas-pirmasis-uzsikretimo-koronavirusu-atvejis>
3. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405–7.
4. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
5. Clinical Spectrum [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
6. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1198.
7. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 May 17];55(5). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000547>
8. Kompaniyets L. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 17];70. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7010e4.htm>
9. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Jul;22(7):1120–6.
10. Tessitore E, Meyer P. COVID-19 and cardiovascular disease: what have we learned? *Swiss Medical Weekly* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 May 17];150(5153). Available from: <https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20452>
11. V-383 Dėl Vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos ... [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://eseimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/9ad93921682411eaa02cacf2a861120c?jfwid=32wf6rx>  
x
12. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity*. 2021;29(1):29–37.



13. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021 Jun 1;9(6):350–9.
14. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341–2.
15. Risk factors and laboratory test results associated with severe illness and mortality in COVID-19 patients: A systematic review - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020334/>
16. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763496/>
17. Zhang T, Huang WS, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thorac Dis*. 2020 Dec;12(12):7429–41.
18. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243191.
19. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241541.
20. Li X, Xu Z, Wang T, Xu X, Li H, Sun Q, et al. Clinical laboratory characteristics of severe patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 Mar;9:184–90.
21. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jan 15;42(23):2270–9.
22. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3339.
23. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 24;12(12):11245–58.
24. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2020 Sep;bmjebm-2020-111536.
25. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [Internet]. *bioRxiv*; 2020 [cited 2022 May

12]. p. 2020.02.03.931766. Available from:  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1>

26. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct 19;34(10):e23618.
27. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1324–9.
28. 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. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.

## PUBLIKACIJOS

Šio tyrimo pirminiai radiniai buvo pristatyti 2021 m. VU MF Studentų mokslinės veiklos tinklo Infekcinių ligų grupės sekcijoje – parengtas pranešimas „COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų VUL SK pacientų rizikos veiksnių analizė pirmosios COVID-19 bangos metu” (Priedas nr. 1). Tarpiniai rezultatai buvo publikuoti Life Sciences Baltics konferencijoje 2021 m. rugsėjo mėnesį, parengus standinį pranešimą „Risk factors and outcomes of hospitalized COVID-19 patients in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos during the first pandemic wave” (Priedas nr. 2). 2022 m. pranešimas „COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų VULSK pacientų rizikos veiksnių analizė” (Priedas nr. 3) VU MF Studentų mokslinės veiklos tinklo Infekcinių ligų grupės sekcijoje buvo įvertintas antrąja vieta. Šio darbo rezultatai kartu su kitais VUL SK tyrėjų gautais rezultatais bus pristatyti birželio 9-11 dienomis vykstančiame 20-ajame Europos Vidaus ligų kongrese (ECIM 2022) pranešimuose „An observational study of the pandemic situation and outcomes of COVID-19 patients in the University Hospital, Lithuania” (Priedas nr. 4), „Obesity and overweight associations with COVID-19 severity among adults hospitalized in the University Hospital, Lithuania” (Priedas nr. 5), „COVID-19 disease course risk factors among adults hospitalized in the University Hospital, Lithuania (Priedas nr. 6).

## PRIEDAI

## **Priedas 1.**

### **COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų VULSK pacientų rizikos veiksnių analizė pirmosios COVID-19 bangos metu**

**Darbo autorius.** Monika KUNIGONYTĖ, VU MF 5 kursas.

**Darbo vadovas.** Prof. dr. Ligita JANČORIENĖ, VU MF KMI Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika.

**Darbo tikslas.** Nustatyti COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų VULSK pacientų sunkios ligos, kurios požymiai yra deguonies poreikis, komplikacijų pasireiškimas ir indikacijos gydyti RITS, rizikos veiksnius.

**Darbo metodika.** Retrospektyviniai duomenys gauti vykdant biomedicininį tyrimą „COVID-19 stebėsenos ir rizikos veiksnių tyrimas“, LBEK 2020-07-03 leidimo numeris L-20-3/1. Tyrimo metu surinktais duomenimis dalinamasi su I-MOVE-COVID-19 konsorciumu, kurio tikslas yra nustatyti epidemiologinius, klinikinius bei virusologinius duomenis apie COVID-19 infekciją. I-MOVE-COVID-19 konsorciumo koordinatoriai atliks bendrą visų šalių nuasmenintą duomenų analizę ir pagal Europos komisijos reikalavimus, nuasmenintais duomenimis bus dalinamasi su COVID-19 Duomenų Portalu bei Europos ligų prevencijos ir kontrolės centru (ECDC). Į analizę įtraukti 258 tiriamųjų, sirgusiųjų COVID-19 liga ir gydytų VULSK pirmosios COVID-19 bangos (2020 m. kovo-birželio mėn.) metu, medicininiai duomenys. Analizės metu vertinti stacionarizuotų pacientų, kuriems pasireiškė deguonies poreikis, komplikacijos (virusinis plaučių uždegimas, antrinė bakterinė infekcija, kolitas, sepsis) ir buvo indikacijų gydyti RITS, rizikos veiksniai: nutukimas, arterinė hipertenzija, kitos kardiovaskulinės ligos, pakartotinė hospitalizacija. Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 23.0 programą.

**Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 258 tiriamieji, iš jų 137 (53,1 %) moterys. Vidutinis pacientų amžius 56 (19-92) metai. 216 (83,7 %) pacientų KMI nenustatytas, 23 (8,9 %) buvo nustatytas nutukimas (KMI  $\geq 30$ ). Tiriamųjų skaičius, kuriems nustatytos komorbidinės būklės: cukrinis diabetas - 26 (10,1 %), arterinė hipertenzija - 135 (52,3%), kitos širdies ir kraujagyslių ligos - 65 (25,2 %). 116 (45,0 %) tiriamųjų buvo skiriama deguonies terapija per nosies kaniules. Komplikacijos diagnozuotos 146 (56,6 %) tiriamiesiems: virusinis plaučių uždegimas 123 (47,7 %), antrinė bakterinė infekcija 48 (18,6 %), kolitas 10 (3,9 %), sepsis 11 (4,8 %). Iš 258 tiriamųjų indikacijos gydyti RITS nustatytos 23 (8,9 %). Tiriamiesiems, kuriems nustatytas cukrinis diabetas ir kitos kardiovaskulinės ligos, komplikacijų (antrinė bakterinė infekcija, kolitas, sepsis) pasireiškimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas nutukimas arba arterinė hipertenzija, komplikacijų (virusinis plaučių uždegimas,

antrinė bakterinė infekcija, kolitas, sepsis) pasireiškimas skyrėsi statistiškai reikšmingai: komplikacijos pasireiškė 5 (26,3 %) nenutukusiųjų tiriamųjų ir 20 (87,0 %) nutukusiųjų tiriamųjų, 54 (44,3 %) nesirgusiųjų AH tiriamųjų ir 91 (67,4 %) sirgusiųjų AH tiriamųjų, atitinkamai. Tiriamiesiems, kurie dėl COVID-19 infekcijos buvo hospitalizuoti pakartotinai, statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė komplikacijos: komplikacijas patyrė 98 (50,3 %) pirmą kartą hospitalizuotų pacientai ir 47 (77,0 %) pakartotinai hospitalizuoti pacientai. Lyginant tiriamuosius, sirgusius cukriniu diabetu su nesirgusiais, statistiškai reikšmingai deguonies poreikio dažnis nesiskyrė: 17 (65,4 %) ir 98 (42,4 %) atitinkamai. Tačiau, lyginant tiriamuosius, kuriems nustatytas nutukimas, arterinė hipertenzija ir kitos kardiovaskulinės ligos su tiriamaisiais, kurie minėto komorbidiškumo neturėjo, stebėtas statistiškai reikšmingas deguonies poreikio skirtumas: 16 (69,6 %), 78 (57,8 %), 46 (70,8 %) ir 2 (10,5 %), 37 (30,3 %), 68 (35,6 %) atitinkamai. Taip pat, pakartotinai hospitalizuotų tiriamųjų deguonies poreikio dažnis lyginant su pirmą kartą hospitalizuotais tiriamaisiais buvo reikšmingas: 44 (72,1 %) ir 72 (36,9 %), atitinkamai. Nutukusiems tiriamiesiems indikacijos gydyti RITS pasireiškė statistiškai reikšmingai dažniau, nei nenutukusiems tiriamiesiems: 9 (39,1 %) ir 0 (0,0 %), atitinkamai. Kitų rizikos veiksnių: cukrinio diabeto, arterinės hipertenzijos, kitų kardiovaskulinių ligų ir prieš tai buvusios hospitalizacijos, statistiškai reikšmingo ryšio su gydymu RITS nenustatyta.

**Išvados.** Nustatyta, kad nutukimas, arterinė hipertenzija ir pakartotinė hospitalizacija COVID-19 liga sirgusiems ir hospitalizuotiems VULSK pacientams buvo statistiškai reikšmingi ligos komplikacijų pasireiškimo rizikos veiksniai. Visi rizikos veiksniai, išskyrus cukrinį diabetą, buvo reikšmingi, vertinant indikacijas deguonies terapijai. Su indikacijomis hospitalizacijai į RITS didžiausias, statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas su nutukimu. Savalaikis rizikos veiksnių įvertinimas ir adekvatus COVID-19 ligos bei komorbidinių būklių gydymas galėtų padėti išvengti sunkių ligos formų ir hospitalizacijos RITS.

**Raktažodžiai.** COVID-19 infekcija, rizikos veiksniai, nutukimas, hipertenzija, komplikacijos.

## Priedas 2.

### **Risk factors and outcomes of hospitalized COVID-19 patients in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos during the first pandemic wave**

Monika Kunigonyte<sup>1</sup>, Karolina Lubyte<sup>1,2</sup>, Ieva Kubiliute<sup>3,4</sup>, Birute Zablockiene<sup>3,4</sup>, Ligita Jancoriene<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>2</sup>Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

<sup>3</sup>Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

<sup>4</sup>Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

**Introduction.** While the pandemic of coronavirus disease (COVID-19) is still ongoing, it is important to identify risk factors of the severe course of the disease, in order to avoid recurrent healthcare disruption and deaths as much as possible.

**Aim of the study.** To analyze the course of the disease and its' determining factors of COVID-19 patients hospitalized in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUHSK) during the first pandemic wave.

**Methods.** Clinical data of hospitalized patients with COVID-19 infection in VUHSK from 13th March to 29th June 2020 were retrospectively collected from medical records and analyzed using MS Excel, IBM SPSS programs. Statistical significance was defined with a  $p < 0,05$ .

**Results.** Of 258 patients 53,1 % were women, the median age – 56 years. Desaturation ( $< 94$  %) was detected in 50 % of patients, 33,1 % of patients were identified at higher clinical risk (score  $\geq 5$ ) using National Early Warning Score (NEWS) – both of these findings were associated with the need for treatment in the intensive care unit (ICU) and lethal COVID-19 outcomes. During laboratory examination, more severe pathologic changes were associated with males: leukocytosis, the elevation of ferritin and liver enzymes ( $p < 0,05$ ). Radiological examination showed lung infiltrates in 69,7 % (N=241) of patients, more commonly on both sides (59,3 %). The greatest prognostic values for fatal outcomes were: the need for treatment in the ICU (OR=133,13), chronic lung diseases (chronic bronchitis, etc) (OR=52,72), anaemia and other chronic hematologic diseases (OR=6,75), older age (OR=1,17). In the ICU were treated 8,9 % of the study population, statistically significantly higher proportion were men (82,6 %,  $p < 0,001$ , N=23). The overall mortality rate was 5,8 %, in the ICU – 30,4 %.

**Conclusions.** A higher proportion of males treated in the ICU and more severe changes in laboratory findings proves that men are significantly more likely to suffer more severe effects of COVID-19.

Desaturation, higher clinical risk evaluated using NEWS, severe course of the disease, comorbidities and older age were identified as risk factors for death.

**Keywords.** COVID-19 infection; mortality; risk factors; SARS-CoV-2



### Priedas 3.

## COVID-19 LIGA SIRGUSIŪJŲ IR HOSPITALIZUOTŲ VULSK PACIENTŲ RIZIKOS VEIKSNIŲ ANALIZĖ

**Darbo autorius.** Monika KUNIGONYTĖ, VU MF 6 kursas.

**Darbo vadovas.** Prof. dr. Ligita JANČORIENĖ, VU MF KMI Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, dokt. Ieva KUBILIŪTĖ, VU MF Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika.

**Darbo tikslas.** Nustatyti COVID-19 liga sirgusiųjų ir hospitalizuotų VULSK pacientų sunkios formos, pasireiškiančios virusine pneumonija su deguonies poreikiu, rizikos veiksnius.

**Darbo metodika.** Retrospektyviniai duomenys gauti vykdant biomedicininį tyrimą „COVID-19 stebėsenos ir rizikos veiksnių tyrimas“, LBEK 2020-07-03 leidimo numeris L-20-3/1. Tyrimo metu surinktais duomenimis dalinamasi su I-MOVE-COVID-19 konsorciūmu, kurio tikslas yra nustatyti epidemiologinius, klinikinius bei virusologinius duomenis apie COVID-19 infekciją. Prospektyviniai duomenys rinkti pacientų, pateikusių raštišką sutikimą dalyvauti tyrime. Į analizę įtraukti 495 tiriamųjų, sirgusiųjų COVID-19 liga ir gydytų VULSK (2020 m. kovo – 2021 m. gruodžio mėn.), medicininiai duomenys. Analizuoti tiriamųjų demografiniai, klinikiniai ir laboratoriniai parametrai stacionarizavimo metu. Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 23.0 programą. Duomenų pasiskirstymo nustatymui atliktas Šapiro-Vilko testas. Dažniai lyginti remiantis  $\chi^2$  kriterijumi, taikyta dvinarė logistinė regresinė ir daugianarė logistinė regresinė (taikant atvirkštinį pažingsninį kintamųjų metodą) analizė. Statistiškai reikšmingais rezultatai laikyti, kai  $p < 0,05$ .

**Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 495 tiriamieji, iš jų 233 (47,07 %) moterys. Pacientų amžiaus mediana - 55 (IQR 43-65) metai. 271 tiriamajam buvo matuotas KMI, iš jų – pusei (137; 50,55 %) nustatytas nutukimas (KMI  $\geq 30$ ). Tiriamųjų skaičius, kuriems nustatytos komorbidinės būklės: viena gretutinė liga – 137 (27,67 %), dvi ir daugiau – 166 (33,54 %). Dažniausiai (51,52 %) nustatyta arterinė hipertenzija, 20,81 % kitos kardiovaskulinės ligos, 11,11 % cukrinis diabetas. Dažniausiai nustatyti sergančiųjų simptomai: greita ligos pradžia (n=393, 81,54 %), subfebrilus karščiavimas (n=326, 65,86 %), bendras silpnumas (n=376, 77,05 %), kosulys (n=341, 69,73 %). Tiriamieji, kuriems nustatyta sunki COVID-19 ligos forma (n=291, 58,79 %), hospitalizacijos metu statistiškai reikšmingai dažniau nurodė šiuos simptomus: febrilus karščiavimas (n=133, 70,1 %), šaltkrėtis (n=102, 35,29 %), tachipnėja (n=84, 28,87 %), bendras silpnumas (n=252, 87,5 %), galvos svaigimas (n=70, 24,31 %), dusulys (n=162, 56,06 %), bendros būklės pablogėjimas (n=141, 39,45 %). Vertinant demografinius ir klinikinius veiksnius sunkiai ligos eigai, nustatyti reikšmingi šansų santykiai rizikos veiksniams: amžius  $> 65$  metai (ŠS 1,04, 95 % PI

[1,03-1,06]), vyriška lytis (ŠS 2,05 95 % PI [1,34; 3,15]), nutukimas (ŠS 3.49, 95 % PI [1.99 - 6.09]), arterinė hipertenzija (ŠS 2.11, 95 % PI [1.46 - 3.03]). Nustatyta, kad rizikos veiksnys sunkiai ligos eigai yra nutukimas (ŠS 3,34, 95 % PI [1,64-6,79]). Lyginant laboratorinių tyrimų reikšmes, sergant sunkia ligos eiga su lengva/vidutine, nustatytas statistiškai reikšmingas medianų skirtumas: neutrofilų ( $4,14 \times 10^9 / l$  ir  $3,3 \times 10^9$ ,  $p < 0,001$ ), aminotransferazių (ALT 34,00 U/l ir 23,95 U/l,  $p < 0,001$ , AST 38,00 U/l ir 24,00 U/l,  $p < 0,001$ ), feritino (480,00  $\mu g/l$  ir 215,00  $\mu g/l$ ,  $p < 0,001$ ), interleukino-6 (33,40 ng/l ir 9,88 ng/l,  $p < 0,001$ ), laktatdehidrogenazės (303,00 U/l ir 206,36 U/l,  $p < 0,001$ ), fibrinogeno (5,41 g/l ir 4,34 g/l,  $p < 0,001$ ), troponino I (8,00 ng/l ir 3.80 ng/l,  $p < 0,001$ ) padidėjimas, limfocitų ( $1,05 \times 10^9 / l$  ir  $1,4 \times 10^9 / l$ ,  $p < 0,001$ ) sumažėjimas.

**Išvados.** Santaros klinikose COVID-19 patvirtintiems pacientams febrilus karščiavimas, šaltkrėtis, tachipnėja, galvos svaigimas, dusulys, bendras silpnumas, bendros būklės pablogėjimas ir hospitalizacijos metu nustatyti padidėję neutrofilų, aminotransferazių, laktatdehidrogenazės, fibrinogeno, troponino I, sumažėję limfocitų rodikliai yra dažnesni sergantiems sunkia ligos forma. Nutukę pacientai - reikšminga COVID-19 sunkios formos rizikos grupė, kuriai reikia užtikrinti didesnę priežiūrą ir optimalų ligoninės resursų paskirstymą.

**Raktažodžiai.** COVID-19, rizika, sunki eiga, nutukimas.

#### **Priedas 4.**

### **An observational study of the pandemic situation and outcomes of COVID-19 patients in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania**

Ieva Kubiliute<sup>a</sup>, Monika Kunigonyte<sup>b</sup>, Karolina Lubyte<sup>b</sup>, Akvile Rudenaite<sup>c</sup>, Birute Zablockiene<sup>a,c</sup>, Jurgita Urboniene<sup>c</sup>, Giedre Gefenaite<sup>d</sup>, Ligita Jancoriene<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>b</sup> Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>c</sup> Centre of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

<sup>d</sup> Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Lund, Sweden

#### **Background:**

As COVID-19 pandemic affected every country worldwide and overburdened healthcare systems, the assessment of each country situation and experience in dealing with the pandemic is essential to cope with another COVID-19 wave or another pandemic more efficiently. The aim of this study was to determine the main characteristics of COVID-19 patients hospitalized in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUHKS).

**Materials/methods:** COVID-19 positive adults hospitalized in VUHKS, Lithuania, were included in the cohort study between March 2020 and December 2021. Descriptive statistics were used for demographical, clinical data and outcome analysis.

**Results:** Among 495 hospitalized patients, 52.9 % were women. Age median was 55 (IQR 43-65) years. At least one comorbidity had 61.2 % of patients. The most common – arterial hypertension (51.5 %) and obesity (27.7 %). Pneumonia was diagnosed for 79.4 % of patients. Oxygen therapy was needed for 58.8 % of patients. One third of patients (33.1 %) were treated with intravenous dexamethasone, 23.6 % received the combination of hydroxychloroquine and azithromycin, 18.6 % – remdesivir, 57.2 % - antibiotic therapy. Fifty-four (10.9 %) patients were transferred to high dependency (HDU) or intensive care (ICU) units. High flow oxygen therapy was used for 5.9 %, mechanical ventilation – for 2.8 % of patients. The median of total hospitalization duration was 10 days (IQR 7-14), the median of duration in

ICU/HDU - 8 days (IQR 5-14). Overall, 21 patients (4.24 %) died.

**Conclusions:** Most COVID-19 patients had comorbidities and were diagnosed with pneumonia. For more than half of them oxygen therapy was needed. Only minor proportion of patients required treatment in ICU/HDU, and the mortality rate was sufficiently low.

## Priedas 5.

### **Obesity and overweight associations with COVID-19 severity among adults hospitalized in the university medical hospital, Lithuania**

Ieva Kubiliute<sup>a</sup>, Monika Kunigonyte<sup>b</sup>, Karolina Lubyte<sup>b</sup>, Akvile Rudenaite<sup>c</sup>, Birute Zablockiene<sup>a,c</sup>, Jurgita Urboniene<sup>c</sup>, Giedre Gefenaite<sup>d</sup>, Ligita Jancoriene<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>b</sup> Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>c</sup> Centre of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

<sup>d</sup> Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Lund, Sweden

#### **Background:**

Obesity is a significant risk factor associated with increased morbidity, hospitalisation and mortality among COVID-19 patients. The objective of the study was to evaluate obesity and overweight association with COVID-19 severity.

#### **Material and methods:**

COVID-19 positive adult patients hospitalized in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania, were included in the cohort study between March 2020 and December 2021. Participants were divided into 3 groups according to body mass index (BMI): normal-weight (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25-29.9 kg/m<sup>2</sup>), obese ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Severe COVID-19 was defined as pneumonia with objective respiratory failure symptoms (SpO<sub>2</sub><94%). p-value <0.05 was considered significant.

#### **Results**

Among 245 participants, 49 (20.0%) were normal-weight, 77 (31.4%) - overweight, 119 (48.6%) - obese. Age median was 53 years (IQR 42-60). Arterial hypertension was more common among obese patients compared to normal-weight and overweight patients. Obese patients more frequently complained of dyspnoea compared to normal-weight patients (52.1% vs 34.7%, p=0.04) and chest pain compared to overweight patients (34.5% vs 18.2%, p=0.013). Severe COVID-19 was diagnosed for 84.0% obese, 68.8% overweight, 44.9% normal-weight patients (p<0.001). Odds ratio to develop severe COVID-19

was 5.25 (95%CI 2.38-11.58;  $p<0.001$ ) for obese patients and 2.25 (95%CI 1.04-4.85;  $p=0.039$ ) for overweight patients compared to normal-weight patients adjusted for age and comorbidities. Obese patients more frequently required treatment in high dependency or intensive care units compared to overweight (19.3% vs 7.8%,  $p=0.026$ ) and normal-weight patients (19.3% vs 6.1%,  $p=0.031$ ).

**Conclusions:**

Obesity and overweight are significant independent risk factors for severe COVID-19 disease. Nonetheless, more healthcare system recourses and expenditures are required for these patients.

## Priedas 6.

### COVID-19 disease course risk factors among adults hospitalized in the university medical hospital, Lithuania

Ieva Kubiliute<sup>a</sup>, Monika Kunigonyte<sup>b</sup>, Karolina Lubyte<sup>b</sup>, Akvile Rudenaite<sup>c</sup>, Birute Zablockiene<sup>a,c</sup>, Jurgita Urboniene<sup>c</sup>, Giedre Gefenaite<sup>d</sup>, Ligita Jancoriene<sup>a,c</sup>.

<sup>a</sup> Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>b</sup> Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>c</sup> Centre of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

<sup>d</sup> Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Lund, Sweden

**Background:** While healthcare systems are periodically overburdened due to COVID-19 pandemic, it remains essential to identify patients most at-risk for severe COVID-19 to provide them appropriate healthcare. The aim of this study was to determine the main risk factors associated with severe disease and death due to COVID-19.

**Materials:** COVID-19 positive patients of  $\geq 18$  years old hospitalized in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania, were included in the cohort study between March 2020 and December 2021. Study outcomes were severe COVID-19, defined as pneumonia with objective respiratory failure symptoms ( $\text{SpO}_2 < 94\%$ ), and death.  $p$ -value  $< 0.05$  indicated significance. Significant risk factors in univariate regressions were included in backward stepwise multivariate regression.

**Results:** Among 495 participants, 47.1% were women, 26.5% were  $\geq 65$  years old, 27.7% were obese, 61.2% had comorbidities. Severe COVID-19 was diagnosed for 291 (58.8%) participants; 21 (4.2%) participants died. Multivariate regression indicated that obesity (OR 3.34; 95%CI 1.61-6.79,  $p=0.001$ ) was associated with severe COVID-19. Being  $\geq 65$  years old (OR 5.01; 95%CI 1.80-14.37,  $p=0.002$ ), having lung diseases other than asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (OR 7.68; 95%CI 1.60-36.86,  $p=0.011$ ), haematological (OR 4.22; 95%CI 1.42-12.55,  $p=0.010$ ), other oncological diseases (OR 3.39; 95%CI 1.07-10.72,  $p=0.038$ ) increased the odds of dying from COVID-19.

**Conclusions:** The independent risk factor for severe COVID-19 was obesity, while for COVID-19 related deaths it was older age, haematological, oncological and lung diseases other than asthma and COPD. Defining key risk factors for poor COVID-19 outcomes is essential to identify most at-risk subpopulations to provide them appropriate preventive, pre- and post-exposure healthcare.

**Keywords:** COVID-19, risk factors, severe COVID-19