



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra Medycyny Sądowej

Rozprawa doktorska

**ANALIZA WYBRANYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH I LABORATORYJNYCH
WPŁYWAJĄCYCH NA CIĘŻKOŚĆ PRZEBIEGU COVID-19**

Aleksander Zińczuk

Katedra Medycyny Sądowej

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Jurek, prof. Uczelni

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Marta Rorat

Wrocław 2023

I. Streszczenie

Wstęp: Zakażenia spowodowane przez nowy czynnik etiologiczny jakim jest koronawirus SARS-CoV-2 (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2) szybko spowodowały globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego ze względu na objawy niewydolności oddechowej i powikłania naczyniowe dominujące w obrazie klinicznym choroby. Łatwość transmisji oraz ciężki przebieg COVID-19 (ang. Coronavirus disease 2019) doprowadziły do przeciążenia systemów opieki zdrowotnej na całym świecie i ograniczenia dostępu do świadczeń medycznych dla innych pacjentów, co było jedną z wiodących przyczyn wystąpienia zgonów nadmiarowych w trakcie pandemii, czyli różnicy w całkowitej liczbie zgonów w sytuacji kryzysowej w porównaniu do liczby zgonów oczekiwanych w normalnych warunkach. Wykazano szereg czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, do których należą: wiek powyżej 65 lat, płeć męska, obecność chorób towarzyszących (przede wszystkim chorób układu sercowo – naczyniowego, oddechowego i nerek, nowotworów złośliwych i otyłości), stosowanie leków immunosupresyjnych. Obok intensywnych działań zmierzających do znalezienia skutecznej terapii oraz profilaktyki, od początku poszukiwano markerów służących szybkiej identyfikacji pacjentów zagrożonych ciężkim przebiegiem i zgonem w związku z COVID-19. Do tego celu wykorzystywano między innymi współczynniki powstałe z kalkulacji parametrów laboratoryjnych, np. NLR (ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio), skale oceny radiogramów klatki piersiowej oraz korelację czynników demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych, np. qCSI (ang. Quick COVID-19 Severity Index).

Cele:

1. Ocena możliwości wykorzystania współczynników opartych na korelacji parametrów laboratoryjnych – aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenia kreatyniny, białka C-reaktywnego (CRP) oraz liczby płytek krwi (PLT) pod postacią współczynników EASIX (ang. Endothelial Activation and Stress Index), mEASIX (ang. modified-EASIX), sEASIX (ang. simplified-EASIX) - jako czynników prognostycznych przebiegu COVID-19.
2. Analiza śmiertelnych przypadków COVID-19, tj. ustalenie przyczyny śmierci i czynników ryzyka jej wystąpienia, z uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych, które wpłynęły na zgon pacjentów.

3. Określenie zjawiska oraz wskazanie przyczyn występowania nadmiarowych zgonów w trakcie pandemii COVID-19.

Materiał i metody: Analiza retrospektywna, jednośrodkowa danych medycznych odpowiednio 370 i 477 pacjentów hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu od 6 marca 2020 r. do 30 czerwca 2022 r. z rozpoznaniem klinicznie COVID-19. Ocena statystyczna obejmująca parametry charakteryzujące pacjentów, w tym czas trwania i wariant zakażenia SARS-CoV-2 oraz przebieg hospitalizacji. Przegląd i analiza literatury dostępnej w bazie Pubmed w dniu 11 maja 2023 r. dotyczącej zagadnienia zgonów nadmiarowych w okresie pandemii COVID-19.

Wyniki: Współczynniki EASIX, mEASIX, sEASIX wykazują istotną statystycznie korelację z koniecznością hospitalizacji w OIT (oddział intensywnej terapii) (odpowiednio $p=0.026$, $p=0.019$, $p=0.001$) oraz ryzykiem zgonu ($p<0.001$). Wysokie wartości ocenianych współczynników (EASIX ≥ 2.36 , mEASIX ≥ 704.03 , sEASIX ≥ 3.81) charakteryzuje niska czułość ($\leq 40\%$) przy wysokiej swoistości (ok. 90%) oraz niskie wartości NPV (ang. negative predictive value – ujemna wartość predykcyjna) (ok. 40%) przy wysokich PPV (ang. positive predictive value – dodatnia wartość predykcyjna) (ok. 80%) w odniesieniu do predykcji zgonu. W analizie zgonów w przebiegu COVID-19 wykazano dominację chorych powyżej 60 roku życia (54.3%), z przewagą płci męskiej (59.3%) oraz pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi (91.4%). Niewydolność oddechowa jako dominująca przyczyna zgonu w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 dotyczyła 88.7% pacjentów. Powikłania związane z procesem hospitalizacji (46.1%) i zdarzenia niepożądane z udziałem personelu medycznego stwierdzono w prawie połowie ocenianych przypadków (49.7%).

Wnioski: Współczynniki EASIX, mEASIX, sEASIX mogą służyć identyfikacji pacjentów zagrożonych ciężkim przebiegiem COVID-19. Hospitalizacja pacjentów z SARS-CoV-2 wiąże się z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak wystąpienie infekcji szpitalnych, powikłań wentylacji oraz nieprawidłowościami w postępowaniu personelu medycznego, które należy rozpatrywać jako dodatkowy czynnik ryzyka zgonu. Analiza zgonów nadmiarowych obrazuje rzeczywisty wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie publiczne, wskazując na dodatkowe czynniki, poza samym zakażeniem, które związane są z przeciążeniem systemów opieki zdrowotnej.

II. Summary

Background: Infections caused by the novel aetiological agent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2 (SARS-CoV-2) have rapidly created a global public health threat due to the symptoms of respiratory failure and vascular complications dominating the clinical picture of the disease. The ease of transmission and the severity of COVID-19 (Coronavirus disease 2019) led to overloaded healthcare systems worldwide and reduced access to medical services for other patients, which was one of the leading causes of excess deaths during the pandemic, i.e. the difference in the total number of deaths in an emergency compared to the number of deaths expected under normal conditions. A number of risk factors for severe disease have been demonstrated, which include age over 65 years, male gender, presence of concomitant diseases (primarily cardiovascular, respiratory and renal diseases, malignancies and obesity), use of immunosuppressive drugs. In addition to intensive efforts to find effective therapy and prophylaxis, markers for the rapid identification of patients at risk of a severe course and death due to COVID-19 have been sought from the outset, including coefficients derived from the calculation of laboratory parameters, e.g. NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), scales for the evaluation of chest radiographs, and the correlation of demographic, clinical and laboratory factors, e.g. qCSI (Quick COVID-19 Severity Index).

Objectives:

1. To assess the feasibility of using coefficients based on the correlation of laboratory parameters - lactate dehydrogenase (LDH) activity, creatinine concentration, C-reactive protein (CRP) and platelet count (PLT) in the form of EASIX (Endothelial Activation and Stress Index), mEASIX (modified-EASIX), sEASIX (simplified-EASIX) - as prognostic factors for the course of COVID-19.
2. Analysis of fatal COVID-19 cases, i.e. determining the cause of death and risk factors for death, including adverse events that influenced the death of patients.
3. Define the phenomenon and identify the causes of excess deaths during the COVID-19 pandemic.

Material and methods: Retrospective, single-centre analysis of medical data of 370 and 477 patients hospitalized at the Wrocław Regional Specialist Hospital from 6 March 2020 to 30 June 2022 with clinically diagnosed COVID-19. Statistical evaluation including parameters

characterizing patients, with duration and variant of SARS-CoV-2 infection and course of hospitalization. Review and analysis of the literature available in the Pubmed database on 11 May 2023 on the issue of excess deaths during the COVID-19 pandemic.

Results: EASIX, mEASIX, sEASIX coefficients show a statistically significant correlation with the need for ICU (intensive care unit) hospitalization ($p=0.026$, $p=0.019$, $p=0.001$, respectively) and risk of death ($p<0.001$). The high values of the assessed coefficients (EASIX ≥ 2.36 , mEASIX ≥ 704.03 , sEASIX ≥ 3.81) are characterized by low sensitivity ($\leq 40\%$) with high specificity (approximately 90%) and low NPV (negative predictive value) (approximately 40%) with high PPV (positive predictive value) (approximately 80%) for the prediction of death. The analysis of COVID-19 deaths showed a predominance of patients over 60 years of age (54.3%), with a male predominance (59.3%) and patients with comorbidities (91.4%). Respiratory failure as the leading cause of death in SARS-CoV-2 infection affected 88.7% of patients. Complications related to the hospitalization process (46.1%) and adverse events involving staff were found in almost half of the cases assessed (49.7%).

Conclusions: The EASIX, mEASIX, sEASIX coefficients can be used to identify patients at risk of severe COVID-19. Hospitalization of patients with SARS-CoV-2 is associated with numerous adverse events, such as the occurrence of nosocomial infections, ventilation complications and medical staff malpractice, which should be considered as an additional risk factor for death. The analysis of excess deaths illustrates the real impact of the COVID-19 pandemic on public health, pointing to additional factors, beyond the infection itself, that are related to overburdened healthcare systems.