



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Rozprawa doktorska

**Tytuł: Wybrane wyjściowe wskaźniki laboratoryjne w prognozowaniu przebiegu
zakażenia SARS-CoV-2.**

lek. Ewelina Tuchendler

Promotor: prof. dr hab. nauk med. Krzysztof Simon

Wrocław, 2024

*Niniejszą pracę dedykuję mojej córce – Poli,
by zawsze wierzyła w siebie.*

*Mojemu Promotorowi – prof. Krzysztofowi Simonowi,
dziękuję za inspirację, wsparcie i wiarę w końcowy sukces.*

Spis treści

Wykaz najczęściej używanych skrótów:	5
Wykaz tabel i wykresów:	7
1. Wstęp	14
1.1. SARS-CoV-2 – charakterystyka wirusa i epidemiologia.....	14
1.2. Drogi zakażenia SARS-CoV-2.....	15
1.3. Objawy i przebieg zakażenia SARS-CoV-2.....	17
1.5. Rozpoznanie.....	24
1.6. Powikłania zakażenia SARS-CoV-2.....	27
1.7. Współczesne możliwości leczenia zakażenia SARS-CoV-2.....	28
1.8. Kontrowersje dotyczące zakażenia SARS-CoV-2.....	30
2. Cel i założenia pracy	31
2.1. Cel główny.....	31
2.2. Cele dodatkowe	31
3. Materiał	32
4. Metody	34
4.1. Ocena kliniczna	34
4.3. Czas obserwacji.....	35
4.4. Badania laboratoryjne.....	36
4.5. Powikłania w przebiegu COVID-19 w badanej grupie pacjentów	40
4.6. Analiza statystyczna materiału	41
5. Wyniki	42
5.1. Wstęp	42
5.2. Analiza grup	43
5.2.1 Badanie związku wybranych wyjściowych wskaźników laboratoryjnych w chwili przyjęcia do szpitala a przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2	43
5.2.2 Badanie związku wartości wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych chorych a wystąpieniem powikłań u chorych z COVID-19.....	79
5.2.3 Porównanie grup pacjentów z różnych okresów pandemii, zakażonych różnymi wariantami SARS-CoV-2	99
6. Omówienie wyników i dyskusja	103
6.1 Wprowadzenie.....	103
6.2 Prognozowanie przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 z wykorzystaniem parametrów laboratoryjnych.....	103
6.3 Prognozowanie wystąpienia powikłań w zakażeniu SARS-CoV-2 z wykorzystaniem parametrów laboratoryjnych	110

6.4	<i>Porównanie uzyskanych wyników pomiędzy grupami pacjentów (I, II, III) z zakażeniem wywołanym wybranym wariantem SARS-CoV-2</i>	114
6.5	<i>Ograniczenia pracy</i>	114
7.	Wnioski	116
	Bibliografia	119
8.	Streszczenie	130
9.	Summary	133

Wykaz najczęściej używanych skrótów:

AKI (ang. Acute Kidney Injury) – ostre uszkodzenie nerek

ALAT (ang. Alanine Transaminase) - aminotransferaza alaninowa

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

APTT (ang. Activated Partial Thromboplastin Time) - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

ASPAT (ang. Aspartate Transaminase) - aminotransferaza asparaginianowa

ARDS (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome) - zespół ostrej niewydolności oddychania

BAS (ang. Basophils) - bazofile

BMI (ang. Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała

COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 19) – choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2

CPAP (ang. Continuous Positive Airway Pressure) – wentylacja metodą stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych

CRP (ang. C-Reactive Proteine) - białko C-reaktywne

D-dimery (ang. D-dimers) - produkty degradacji fibryny

ECDC (ang. European Centre for Disease Prevention and Control) - Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób

ELISA (ang. enzyme-linked immunosorbent assay) - test immunoenzymatyczny lub immunoenzymosorpcyjny fazy stałej

EOS (ang. Eosynophile) - ozynofile

FiO₂ – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej

GGTP (ang. Gamma-glutamyl Tranpeptidase) - gamma-glutamylotranspeptydaza

GIS - Główny Inspektorat Sanitarny

HCT (ang. Hematocrit) - Hematokryt

HGB (ang. Hemoglobin) - hemoglobina

LDH (ang. Lactate Dehydrogenase) - dehydrogenaza mleczanowa

LYMPH (ang. Lymphocytes) - limfocyty

MCH (ang. Mean Corpuscular Hemoglobin) - wskaźnik średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej

MCHC (ang. Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) - średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej

MCV (ang. Mean Corpuscular Volume) - średnia objętość krwinki czerwonej

MEWS (ang. Modified Early Warning Score) - Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania

MON (ang. Monocytes) - monocyty

MPV (ang. Mean Platelet Volume) - średnia objętość płytek krwi

NEU (ang. Neutrophil) - neutrofile

OIT – oddział intensywnej terapii

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PaO₂ - ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

PCT (ang. Procalcitonin) - prokalcytonina

PDW (ang. Platelet Distribution Width) - skażnik anizocytozy płytek krwi

PEEP (ang. Positive End-Expiratory Pressure) - wentylacja dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym

PLT (ang. Platelet) - płytki krwi

PT (ang. Prothrombin Time) - wskaźnik protrombinowy

RBC (ang. Red Blood Cells) - erytrocyty

RDW-CV (ang. Red Blood Cell Distribution Width) - stopień zróżnicowania krwinek czerwonych

RT-PCR (ang. real time - Polymerase Chain Reaction) - badanie odwrotnej transkrypcji z łańcuchową reakcją polimerazy w czasie rzeczywistym

SpO₂ - saturacja hemoglobiny w pomiarze przezskórnym przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym

SARS-CoV-2 (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2

WBC (ang. White Blood Cells) - leukocyty

WHO (ang. World Health Organisation) - Światowa Organizacja Zdrowia

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowozatorowa

Wykaz tabel i wykresów:

Tabela 1. Stopnie ciężkości COVID-19 wg AOTMiT oraz na podstawie zaleceń dotyczących postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku

Tabela 2. Definicja przypadku na potrzeby epidemiologiczne pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 wg GIS

Tabela 3. Wartości referencyjne parametrów morfologii krwi

Tabela 4. Wyniki estymacji parametrów modelu ekonometrycznego zależności przebiegu zakażenia COVID na skali 1-4 a wybranymi wynikami badań laboratoryjnych pacjentów z grupy I wraz z weryfikacją ich statystycznej istotności.

Tabela 5. Wyniki estymacji parametrów modelu ekonometrycznego zależności przebiegu zakażenia COVID na skali 1-4 a wybranymi wynikami badań laboratoryjnych pacjentów z grupy II wraz z weryfikacją ich statystycznej istotności.

Tabela 6. Wyniki estymacji parametrów modelu ekonometrycznego zależności przebiegu zakażenia COVID na skali 1-4 a wybranymi wynikami badań laboratoryjnych pacjentów z grupy III wraz z weryfikacją ich statystycznej istotności.

Tabela 7. Wartości statystyki testu ANOVA Kruskala-Wallisa i p- value dla zmiennych (wyników badań laboratoryjnych), które w istotny sposób różnicują pacjentów na skali 1-4 przebiegu zakażenia COVID dla grupy I.

Tabela 8. Wartości p- value dla porównań dwustronnych pomiędzy poszczególnymi stopniami na skali zakażenia COVID dla wyników badań laboratoryjnych istotnie różnicujących wszystkie stopnie skali przebiegu zakażenia COVID w grupie I.

Tabela 9. Wartości statystyki testu ANOVA Kruskala-Wallisa i p- value dla zmiennych (wyników badań laboratoryjnych), które w istotny sposób różnicują pacjentów na skali 1-4 przebiegu zakażenia COVID dla grupy II.

Tabela 10. Wartości p- value dla porównań dwustronnych pomiędzy poszczególnymi stopniami na skali zakażenia COVID dla wyników badań laboratoryjnych istotnie różnicujących wszystkie stopnie skali przebiegu zakażenia COVID w grupie II.

Tabela 11. Wartości statystyki testu ANOVA Kruskala-Wallisa i p-value dla zmiennych (wyników badań laboratoryjnych), które w istotny sposób różnicują pacjentów na skali 1-4 przebiegu zakażenia COVID dla grupy III.

Tabela 12. Wartości p- value dla porównań dwustronnych pomiędzy poszczególnymi stopniami na skali zakażenia COVID dla wyników badań laboratoryjnych istotnie różnicujących wszystkie stopnie skali przebiegu zakażenia COVID w grupie III.

Tabela 13. Wartości współczynników oszacowanego modelu regresji logistycznej wraz z ich weryfikacją statystycznej istotności – grupa I.

Tabela 14. Wartości współczynników oszacowanego modelu regresji logistycznej wraz z ich weryfikacją statystycznej istotności – grupa II.

Tabela 15. Wartości współczynników oszacowanego modelu regresji logistycznej wraz z ich weryfikacją statystycznej istotności – grupa III.

Tabela 16. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (1-4) a płcią pacjentów – grupa I.

Tabela 17. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (1-4) a płcią pacjentów – grupa II.

Tabela 18. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (1-4) a płcią pacjentów – grupa III.

Tabela 19. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (0-1) a płcią pacjentów – grupa I.

Tabela 20. Zależność pomiędzy wiekiem pacjenta (kategorie wiekowe: 18-64 r.ż. i >65 r.ż.) a skalą COVID (0-1) – grupa I.

Tabela 21. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (0-1) a płcią pacjentów – grupa II.

Tabela 22. Zależność pomiędzy wiekiem pacjenta (kategorie wiekowe: 18-64 r.ż. i >65 r.ż.), BMI a skalą COVID (0-1) – grupa II.

Tabela 23. Zależność pomiędzy skalą COVID (0-1) z podziałem wg BMI w grupach pacjentów wg wieku (18-64 r.ż. i > 65 r.ż.) – grupa II.

Tabela 24. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (0-1) a płcią pacjentów – grupa III.

Tabela 25. Zależność pomiędzy wiekiem pacjenta (kategorie wiekowe: 18-64 r.ż. i >65 r.ż.), BMI a skalą COVID (0-1) – grupa III.

Tabela 26. Zależność pomiędzy skalą COVID (0-1) z podziałem wg BMI w grupach pacjentów wg wieku (18-64 r.ż. i > 65 r.ż.) – grupa III.

Tabela 27. Liczebność i częstość występowania powikłania według płci badanych – grupa I.

Tabela 28. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ZAPALENIE PŁUC oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Tabela 29. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania SEPSA oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Tabela 30. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy badaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ARDS oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Tabela 31. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania AKI oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Tabela 32. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania INNE oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Tabela 33. Liczebność i częstość występowania powikłania według płci badanych – grupa II.

Tabela 34. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ARDS oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa II.

Tabela 35. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ARDS w podziale na płeć pacjenta – grupa II.

Tabela 36. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna- Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta – grupa II.

Tabela 37. Liczebność i częstość występowania powikłania według płci badanych – grupa III.

Tabela 38. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ARDS oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa III.

Tabela 39. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta – grupa III.

Tabela 40. Wybrane charakterystyki liczbowe dla parametru LDH i RDW-CV w podziale na badane grupy I-III i skalę covid (0-1)

Tabela 41. Zestawienie powikłań, które występowały w każdej z trzech grup, z procentowym udziałem w całości danej grupy oraz sumę liczby pacjentów z powikłaniem w ogólnej liczbie 200 pacjentów (suma powikłań jest większa niż ogólna liczba osób, ponieważ jeden pacjent mógł mieć kilka powikłań)

Wykres 1. Rozkład reszt modelu danego równaniem 1 dla skali zakażenia COVID.

Wykres 2. Rozkład reszt modelu danego równaniem 2 dla skali zakażenia COVID.

Wykres 3. Rozkład reszt modelu danego równaniem 3 dla skali zakażenia COVID.

Wykres 4. Rozkład wartości przeciętnych, minimalnych i maksymalnych wartości LDH i AST w grupach 1-4 na skali COVID - grupa I.

Wykres 5. Rozkład wartości przeciętnych, minimalnych i maksymalnych wartości LDH w grupach 1-4 na skali COVID – grupa II.

Wykres 6. Rozkład wartości przeciętnych, minimalnych i maksymalnych wartości PCT - grupa III.

Wykres 7. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa I).

Wykres 8. Rozkład zmiennej wyniku badania laboratoryjnego LDH (U/L) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa I).

Wykres 9. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa II).

Wykres 10. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego LDH (U/L) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa II).

Wykres 11. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa III).

Wykres 13 Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (1-4) w podziale na płeć pacjenta (grupa I).

Wykres 14. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (1-4) w podziale na płeć pacjenta (grupa II).

Wykres 15. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (1-4) w podziale na płeć pacjenta (grupa III).

Wykres 16. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (0-1) w podziale na płeć pacjenta – grupa I

Wykres 17. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (0-1) w podziale na płeć pacjenta - grupa II.

Wykres 18. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (0-1) w podziale na płeć pacjenta – grupa III.

Wykres 19a. Wykresy pudełkowe (cz. 1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 28 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ZAPALENIE PŁUC.

Wykres 19b. Wykresy pudełkowe (cz. 2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 28 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ZAPALENIE PŁUC.

Wykres 19c. Wykresy pudełkowe (cz. 3) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 28 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ZAPALENIE PŁUC.

Wykres 20. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 29 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem SEPSA.

Wykres-21a. Wykresy pudełkowe (cz. 1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 30 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARDS.

Wykres 21b. Wykresy pudełkowe (cz. 2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 30 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARDS.

Wykres 22. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 31 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem AKI.

Wykres 23. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 32 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem INNE.

Wykres 24. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 34 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARDS.

Wykres 25. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 35 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ARDS w podziale na płeć pacjenta.

Wykres 26a. Wykresy pudełkowe (cz.1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 36 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.

Wykres 26b. Wykresy pudełkowe (cz.2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 36 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.

Wykres 27a. Wykresy pudełkowe (cz. 1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARSD.

Wykres 27b. Wykresy pudełkowe (cz. 2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARSD.

Wykresy 28a. Wykresy pudełkowe (cz.1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.

Wykresy 28b. Wykresy pudełkowe (cz.2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.

Wykres 29a. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego LDH (U/L) [126-246] w podziale na kategorie (0/1) dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID dla trzech badanych grup.

Wykres 29b. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na kategorie (0/1) dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID dla trzech badanych grup.

1. Wstęp

1.1. SARS-CoV-2 – charakterystyka wirusa i epidemiologia.

SARS-CoV-2, jest RNA wirusem zaliczanym do betakoronawirusów, odpowiedzialnym za ostrą chorobę zakaźną, głównie układu oddechowego, określaną jako COVID-19. SARS-CoV-2 jest blisko spokrewniony z koronawirusem SARS (zgodność genomowa pomiędzy wirusami wynosi 79%), który wywołał epidemię w 2002-2003 ze śmiertelnością sięgającą 10 % oraz MERS – wirusem bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej, odpowiedzialnym za epidemiczne zachorowania obserwowane od 2012 roku głównie na Półwyspie Arabskim (zgodność genomowa pomiędzy SARS-CoV-2 a MERS wynosi 50%), ze śmiertelnością sięgającą 30% (1) (2).

Wirusa SARS-CoV-2 charakteryzuje duża zmienność genetyczna, która stała się podstawą dla Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organisation - WHO) do wyodrębnienia podstawowych trzech grup wariantów tego wirusa (3):

- warianty wzbudzające zainteresowanie (*variants of interest – VOI*) – warianty wirusa posiadające markery genetyczne potencjalnie zwiększające ryzyko, poprzez zmianę sposobu wnikania do komórek, obniżające zdolność eliminacji przez przeciwciała, zwiększające zdolność transmisji, zmniejszające efektywność leczenia i skuteczność metod diagnostycznych, pogarszające przebieg choroby
- warianty wzbudzające obawę (*variants of concern – VOC*) – mają potwierdzoną zwiększoną zakaźność i zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu, lub mniejszą podatność na przeciwciała neutralizujące, mogą ograniczać wartość metod diagnostycznych, wykazują lekooporność lub zmniejszoną skuteczność szczepień.
- warianty objęte monitorowaniem (*variant under monitoring - VUM*) – grupa stworzona dla wariantów wirusa, co do których istnieje wysokie podejrzenie, że mogą stanowić zagrożenie epidemiczne (3) (4).

Pierwsze przypadki zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zgłoszono oficjalnie w Chinach, w mieście Wuhan dopiero pod koniec 2019 r. Dotychczas w Świecie (stan na 28 kwietnia 2024) odnotowano ponad 775 milionów zachorowań i ponad 7 milionów zgonów (5). W Polsce potwierdzono prawie 6,7 mln zakażeń (6) (7). Jednak badana seroprewalencja w Europie i Stanach Zjednoczonych uwzględniająca zarówno wyniki fałszywie dodatnie jak i ujemne, po wcześniejszym narażeniu na SARS-CoV-2, wskazuje, że liczba przypadków może być ok. 10-krotnie większa. Diagnozowanych i zgłaszanych, z bardzo różnych przyczyn, jest tylko część ostrych infekcji (8).

WHO ogłosiła stan pandemii 11 marca 2020 roku (9), który został odwołany dopiero 5 maja 2023, przy czym eksperci podkreślają, że wirus nadal stanowi zagrożenie epidemiczne, a wiele krajów uznaje COVID-19 za chorobę endemiczną (10) (11) (12).

Dotychczas najbardziej niebezpieczne okazały się warianty: Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron (13). Warianty Alpha, Beta, Gamma dominowały wśród zakażeń od początku pandemii do maja 2021 roku, a następnie od tego okresu VOC stał się wariant Delta, który według danych WHO dominował na całym Świecie do grudnia 2021 (14). Kolejny wariant Omicron, w bardzo szybkim tempie, od początku 2022 roku, stał się głównym czynnikiem wirusowym wywołującym COVID-19 (15), aż do chwili obecnej tj. do pierwszego kwartału 2024 roku, gdzie znanych jest już wiele jego podwariantów (16).

1.2. Drogi zakażenia SARS-CoV-2.

Pierwotnym rezerwuarem wirusa SARS-CoV-2 był najprawdopodobniej nietoperz, aktualnie rezerwuarem jest człowiek. Znane są przykłady transmisji pomiędzy gatunkami, np. człowiekiem a norką, norką a człowiekiem, człowiekiem a psami, kotowatymi, małpami. Transmisja zakażenia odbywa się głównie drogą powietrzną, a także kontaktową choć w znacznie mniejszej liczbie przypadków. Materiałem zakaźnym jest wydzielina dróg oddechowych, ale wirus wykrywany jest również w kale, moczu, w nasieniu, łzach oraz we krwi (4). Ryzyko zakażenia związane jest z bliskim kontaktem z osobą zakażoną. Jest wysokie w warunkach domowych, w czasie bezpośredniej opieki nad zakażonym, w kontaktach bez środków ochronnych z materiałem zakaźnym, w czasie podróżowania w bliskiej odległości od osoby zakażonej, przebywania w zamkniętym pomieszczeniu.

Źródłem zakażenia może być człowiek z objawami choroby, jak i zupełnie bezobjawowy, a im dłuższy czas ekspozycji tym ryzyko zakażenia jest większe (17) (18).

Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek gospodarza poprzez połączenie posiadanego na swojej powierzchni białka fuzyjnego (S-spike) z receptorem enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2). Potwierdzono także inne białka pełniące rolę receptorów dla wirusa m.in.: CD147, GRP78, ADAM17 oraz współdział białek (proteaz serynowych TMPRSS2 i TMPRSS4, furyny, białka GRP70, induktora metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej) we wnikięciu do wnętrza komórki (4) (17). Receptory zlokalizowane są na komórkach nabłonka dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, na kardiomiocytach, komórkach nabłonka dróg żółciowych, komórkach Sertolego, komórkach Leydiga, miocytach, komórkach nabłonka węchowego, komórkach glejowych i, co szczególnie ważne, na komórkach śródbłonka naczyń, ma to bezpośrednie przełożenie na szerokie spektrum objawów zakażenia (4) (17).

Wirus najpierw wnika do komórek nabłonka jamy nosowej, gdzie dochodzi do replikacji trwającej kilka dni. W tym okresie osoba jest zakaźna, choć zwykle jeszcze bezobjawowa. U ludzi immunokompetentnych namnażanie wirusa trwa do ok. 14 doby od zakażenia, u pacjentów z deficytem immunologicznym znacznie dłużej. Następnie SARS-CoV-2 przedostaje się do górnych i dolnych dróg oddechowych. Pneumocyty w odpowiedzi na zakażenie produkują cytokiny prozapalne, a brak kontroli nad syntezą tych cytokin nazywany jest „burzą cytokinową”. Efektem tej reakcji organizmu są objawy ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Tuż przed ich wystąpieniem wirus wydalany jest w największej ilości (17).

Okres wylegania wirusa może trwać do 14 dni, średnio 4-5 dni, a w przypadku wariantu Omicron zwykle 3 dni (19). Czas trwania zakaźności może trwać różnie długo, nie został całkowicie sprecyzowany, gdyż wpływają na to indywidualne czynniki związane z pacjentem, jak np. choroby przewlekłe, choroba nowotworowa, istotne upośledzenie odporności z innych przyczyn np. starość czy leczenie immunosupresyjne. Wiadomo jednak, że rozpoczyna się tuż przed wystąpieniem objawów (4) (20).

1.3. Objawy i przebieg zakażenia SARS-CoV-2.

Obraz kliniczny zakażenia SARS-CoV-2 od początku charakteryzowała mnogość objawów. Na przestrzeni kilka lat trwającej pandemii wpływ na przebieg zakażenia miała nie tylko zmienność genetyczna wirusa, ale również przebyta już wcześniej infekcja SARS-CoV-2, przebyte lub nie szczepienie i wydolność systemu opieki zdrowotnej (21) (22). WHO wyodrębniła 8 stopni ciężkości COVID-19, jednak w praktyce opieramy się na analizie polskich ekspertów z Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz ekspertów Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, na podstawie, której wyodrębniono 4 główne stopnie ciężkości choroby wywołanej przez SARS-CoV-2 (23). Tabela 1 przedstawia 4-stopniową skalę ciężkości przebiegu COVID-19.

Tabela 1. Stopnie ciężkości COVID-19 wg AOTMiT oraz na podstawie zaleceń dotyczących postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku

Stopień		Objawy
1	bezobjawowy lub skąpoobjawowy	<ul style="list-style-type: none">- brak objawów lub- łagodne objawy: gorączka, kaszel bez duszności, katar, zatkany nos- czasem: ból głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, zapalenie spojówek, zaburzenia węchu i smaku- saturacja hemoglobiny w pomiarze przezskórnym (SpO₂) \geq94%- stabilny stan kliniczny

2	objawowy bez cech niewydolności oddychania (MEWS<3 pkt)	<ul style="list-style-type: none"> - wyczerpanie - astenia - gorączka >38°C - kaszel i duszność i inne objawy pozapłucne - kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc - brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO2<94%, ale większe niż 90%)
3	ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania/pre-ARDS (MEWS 3–4 pkt)	<ul style="list-style-type: none"> - objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej, tzw. nieme niedotlenienie – duszność, zwiększona częstość oddechów > 30/min, obniżenie SpO2 <90% - i/lub zmiany zapalne w płucach obejmujące >50% pól płucnych (w ciągu 24–48 godz. od wystąpienia objawów) i burzą cytokinową - manifestacje pozapłucne: udar krwotoczny/niedokrwienny, zakrzepica żył głębokich, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barre, zaburzenia świadomości, napady padaczkowe; choroba niedokrwienna serca, zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu, powikłania psychiatryczne (zaburzenia psychotyczne, nastroju, bezsenność, lęk) - bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej ani zaburzeń świadomości
4	ARDS/niewydolność wielonarządowa (MEWS >4 pkt)	<ul style="list-style-type: none"> - niewydolność oddychania

		<p>Zespół ostrej niewydolności oddychania (acute respiratory distress syndrome – ARDS), wg definicji berlińskiej - stopień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodny - 200 mmHg, $<PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg (z PEEP lub CPAP ≥ 5 cm H₂O, lub u pacjentów niewentylowanych) • Umiarkowany - 100 mm Hg $<PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg (z PEEP ≥ 5 cm H₂O u pacjentów niewentylowanych) • Ciężki - $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mm Hg (z PEEP ≥ 5 cm H₂O u pacjentów niewentylowanych) <p>- dysfunkcja wielonarządowa: ostre uszkodzenie nerek i wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, niedrożność jelit lub niedokrwienie krezki; zaburzenia rytmu serca, ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, zapalenie mięśnia sercowego, niestabilność hemodynamiczna u $>20\%$ pacjentów przyjmowanych na oddział intensywnej terapii (OIT)</p> <p>- ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym zatorowości płucnej</p> <p>- współistniejące infekcje bakteryjne lub grzybicze</p>
--	--	--

MEWS (*ang. Modified Early Warning Score*) - Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania; SpO₂ - saturacja hemoglobiny w pomiarze przezskórnym przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym; ARDS (*ang. Acute Respiratory Distress Syndrome*) - zespół ostrej niewydolności oddychania; PaO₂ - ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej; FiO₂ –

zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej; PEEP (*ang. Positive End-Expiratory Pressure*) - wentylacja dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym; CPAP(*ang. Continuous Positive Airway Pressure*) – wentylacja metodą stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych; OIT – oddział intensywnej terapii; ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Niezależnie od powyżej wymienionych objawów, w przebiegu COVID-19 można zaobserwować zmiany skórne o różnej morfologii (osutka rumieniowa, pokrzywka, zmiany pęcherzykowe, wybroczyny, niedokrwienie z zasinieniem dystalnej części palców) i w różnej lokalizacji. Zmiany nie są jednak charakterystyczne dla zakażenia SARS-CoV-2, mimo, że mogą być jedynym objawem infekcji (23). Ponadto u starszych osób w przebiegu COVID-19 stwierdzano osłabienie prowadzące do upadków, epizody hipotermii i zaburzeń świadomości (4) (23). Wymienione objawy nie są jedynymi występującymi w obrazie klinicznym COVID-19, lista objawów jest ciągle aktualizowana także z uwagi na zróżnicowaną patogenność kolejnych wariantów wirusa.

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w większości przypadków, ok. 80%, ma łagodny przebieg, a prezentowane objawy mają niewielkie nasilenie, odpowiednio jak w stopniu 2 wg tabeli nr 1. Czas trwania dolegliwości zwykle nie przekracza 2 tygodni. Niestety u ok. 14% zakażonych pojawia się duszność, niedotlenienie i radiologiczne zmiany w płucach wskazujące na śródmiąższowe zapalenie płuc. Zaś u ok. 5% kolejnych chorych dochodzi do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Ogólny wskaźnik śmiertelności wynosi ok. 2-3 %, choć na podstawie innych doniesień może dochodzić do 5% (24) (25). Zgodnie z polskim opracowaniem na podstawie danych zgromadzonych w ramach badania SARSTer, śmiertelność wśród wszystkich hospitalizowanych osób zakażonych SARS-CoV-2 wyniosła 7,3% (dane na 26.01.2021) (26). Rzetelne opracowanie wskaźnika śmiertelności wśród wszystkich przypadków chorych z COVID-19 jest trudne z uwagi na bardzo częsty brak diagnostyki potwierdzającej zakażenie SARS-CoV-2 wśród chorych z łagodnym przebiegiem. Ponadto znaczący udział w przyczynie zgonów miał wpływ przeciążenia systemu zdrowotnego wielu państw, celowe dezinformacje szerzone przez media spoza naszego obszaru polityczno-gospodarczego co do charakteru, przyczyn i konsekwencji zakażenia SARS-CoV-2 ,wpływ społecznych lokalnych uwarunkowań (bieda, braki w wykształceniu, negatywnych stosunek do szczepień, lęk przed konieczną hospitalizacją),

przyjmowanie leków dających nieprawdziwą nadzieję zahamowania progresji choroby np. amantadyny, hydroksychlorochiny etc. (27) (28) (29) (30).

Ciężki przebieg COVID-19 może wystąpić u osoby dotychczas zdrowej, choć w znaczącej części dotyczy jednak osób z czynnikami ryzyka. Wśród tych czynników wymieniane są (choć i tu pojawiły się istotne różnice między falą zakażeń wariantem Delta a wariantami Omikron):

- starszy wiek >65 roku życia (≥ 80 lat znacznie wzrasta śmiertelność ok. 15-30 %) (31) (32) (33);

- choroby współistniejące (otyłość ($BMI \geq 35$ kg/m²), pierwotne i wtórne niedobory odporności, cukrzyca, przewlekłe choroby układu oddechowego, w tym przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma), przewlekłe choroby układu krążenia: niewydolność krążenia, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, przewlekła choroba nerek, aktywny nowotwór złośliwy, palenie tytoniu, ciąża (31) (32) (33);

- płeć i rasa – znacznie większa liczba i cięższy przebieg zakażeń wśród mężczyzn, Afroamerykanów, Latynosów (34) (35) (36);

- warunki społecznoekonomiczne - pensjonariusze domów opieki, osoby z niepełnosprawnością (fizyczną i intelektualną), więźniowie (37) (38);

- brak aktywności fizycznej (w jednym z badań retrospektywnych przeprowadzonych przez Lee i współpracowników, udowodniono, że osoby zakażone SARS-CoV-2, które wykonywały ćwiczenia aerobowe, wzmacniające mięśnie, miały mniejsze ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i śmierci, w porównaniu z osobami, które tego nie robiły) (39) (40) (41) (42);

- wyjściowe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: limfopenia, małopłytkowość, podwyższone aktywności: aminotransferaz, dehydrogenazy mleczanowej, kinazy fosfokreatynowa; podwyższone stężenia markerów stanu zapalnego (CRP, ferrytyna) i cytokin zapalnych (interleukina 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa)); podwyższone stężenie D-dimerów, troponiny; wydłużony czas protrombinowy, niski eGFR (43) (44) (45) (46);

- wysoka dawka zakażająca wirusa, czyli zainhalowanie większego ładunku wirusowego (47), choć niektóre badania nie potwierdzają tej zależności (48)

- czynniki genetyczne pacjenta (49) (przykładem jest związek grupy krwi z ryzykiem infekcji jak i ciężkim przebiegiem choroby: osoby z grupą krwi A mają większe ryzyko, zaś pacjenci z grupą krwi O mają niższe ryzyko infekcji i ciężkiej choroby) (50).

Zakażenie SARS-CoV-2 od początku objawów do wyzdrowienia może mieć różny czas trwania, co stało się podstawą do wyodrębnienia kilku klinicznych postaci COVID-19, przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w Wielkiej Brytanii:

- postać ostra (*acute COVID-19*) – objawy trwające do 4 tygodni od początku choroby
- postać przedłużająca się (*long-COVID-19*) – objawy trwają od 4 do 12 tygodni
- zespół post-COVID-19 (*post-COVID-19 syndrome, long-COVID*) – objawy, które rozwinęły się w trakcie infekcji lub po COVID-19, ok. 3 miesiące od zachorowania, nie są związane z inną jednostką chorobową niż COVID -19 (51); wśród objawów są m.in. zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych, duszność, zaburzenia neurologiczne, zapalenie mięśnia sercowego, wieloukładowy zespół zapalny u dzieci i dorosłych (4).

Przechorowanie COVID-19 wydaje się, że nie daje długotrwałej odporności, dlatego ryzyko ponownej infekcji jest dość duże, szczególnie w przypadku narażenia na zakażenie innym wariantem SARS-CoV-2.

Zakażenie SARS-CoV-2 poza występowaniem wielu objawów, poza różnorodnym przebiegiem, charakteryzują także zróżnicowane powikłania. Zostaną one omówione w kolejnym rozdziale pracy.

1.4. Diagnostyka zakażenia SARS-CoV-2.

Identyfikacja wirusa SARS-CoV-2 opiera się przede wszystkim na badaniach antygenowych (badanie szybkie, tanie) lub molekularnych (badanie drogie) (52).

Testy antygenowe, czyli immunochemiczne testy diagnostyczne (ELISA - ang. *enzyme-linked immunosorbent assay* - test immunoenzymatyczny lub immunoenzymosorpcyjny fazy stałej), techniki chemiluminescencyjne, jakościowe testy immunochromatograficzne (testy kasetkowe). Wykrywają antygen, którym zwykle jest fragment białka powierzchniowego wirusa. Optymalnym czasem do ich zastosowania jest faza największej replikacji wirusa, czyli okres 1-3 dni przed wystąpieniem objawów, do 7 dni od początku objawów. Wyniki dodatnie potwierdzają zakażenia, natomiast ujemne go nie wykluczają (4) (53). Czulość testów antygenowych powinna wynosić >90%, a swoistość >97%. W stosunku do testów molekularnych wykazują niższą czulość i jest ona zmienna w zależności od wariantu wirusa (54). Testy antygenowe z uwagi na szybki wynik (< 40 min) służą do sprawnego i szybkiego wykrywania zakażenia u pacjentów bezobjawowych z ryzykiem lub podejrzeniem zakażenia i objawowych, w czasie 7 dni od wystąpienia symptomów choroby (4).

Testy molekularne, czyli wykrywanie materiału genetycznego wirusa metodami amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid amplification tests*, NAAT), są złotym standardem diagnostycznym, opierają się na badaniu odwrotnej transkrypcji z łańcuchową reakcją polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real time - Polymerase Chain Reaction* - RT-PCR). Wykorzystywany może być również test RT-LAMP, oparty na amplifikacji izotermicznej, jednak pod warunkiem wysokiej czulości (>95%) i swoistości (>97%). W zależności od miejsca pobrania materiału genetycznego, czulość badania się różni: wymaz z nosowej części gardła - czulość 92,2%, wymaz z gardła i nosa - 97%, aspirat tchawiczy lub płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego - najwyższa czulość, plwocina nieindukowana - 87,5% (55). ECDC (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control* - Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób) dopuszcza w wyjątkowych przypadkach wykorzystanie śliny jako materiału do badania (56). W teście molekularnym wykrywane są różne regiony genomu wirusa, aby zachować wysoką wiarygodność badania, test powinien wykrywać

≥2 regiony genomu wirusa (4) (55). Badania molekularne nie są zalecane do kontroli eradykacji zakażenia (55).

Testy serologiczne mogą być użyte do potwierdzenia przebytej infekcji SARS-CoV-2 lub odpowiedzi poszczepiennej, nie mogą być stosowane do wykrywania aktywnej infekcji, natomiast mają zastosowanie w przypadku badań epidemiologicznych populacyjnych (4) (23) (57). Humoralna odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2 oceniana jest badaniami przeciwciał jakościowymi i ilościowymi, testami neutralizacji i badaniami przeciwciał neutralizujących, natomiast odpowiedź komórkowa badana jest za pomocą testów ilościowych oznaczających wydzielanie interferonu γ (IGRA) oraz poprzez zliczanie aktywowanych antygenami SARS-CoV-2 limfocytów T (ELISPOT) (23).

1.5. Rozpoznanie

Zgodnie z zaleceniami Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) z dnia 04.06.2020 definicja przypadku na potrzeby epidemiologiczne ludzi z zakażeniem SARS-CoV-2 powinna być opierać się na wynikach badań laboratoryjnych i obrazowych oraz na kryteriach epidemiologicznych. Na tej podstawie wyodrębniono przypadek potwierdzony, prawdopodobny i możliwy (58). Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Definicja przypadku na potrzeby epidemiologiczne pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 wg GIS

<i>DEFINICJA PRZYPADKU NA POTRZEBY EPIDEMIOLOGICZNE LUDZI Z ZAKAŻENIEM SARS-COV-2</i>
KRYTERIA
KLINICZNE:
Każda osoba, u której wystąpił co najmniej jeden z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none">– kaszel– gorączka– duszność– utrata węchu o nagłym początku– utrata lub zaburzenia smaku o nagłym początku

EPIDEMIOLOGICZNE:

Każda osoba, która w okresie 14 dni przed wystąpieniem objawów spełniała co najmniej jedno z następujących kryteriów:

1) miała bliski kontakt z osobą, u której stwierdzono zakażenie SARS-CoV-2 (kontakt z przypadkiem potwierdzonym lub prawdopodobnym). Jako bliski kontakt należy rozumieć:

- przebywanie w bezpośredniej bliskości (twarzą w twarz) z osobą chorą, w odległości mniejszej niż 2 metry przez ponad 15 minut
- bezpośredni kontakt fizyczny z osobą zakażoną wirusem COVID-19
- bezpośredni kontakt bez środków ochronnych z wydzielinami osoby z COVID-19 (np. dotykanie zużytej chusteczki higienicznej, narażenie na kaszel osoby chorej)
- kontakt na pokładzie samolotu lub innych środków transportu zbiorowego obejmujący osoby zajmujące dwa miejsca (w każdym kierunku) od osoby z COVID-19
- osoby towarzyszące w podróży lub sprawujące opiekę nad osobą z COVID-19
- członkowie załogi obsługujący sekcję, w której znajduje się chory

Uwaga: W przypadku ciężkich objawów u osoby z COVID-19 za bliski kontakt należy uznać wszystkich pasażerów znajdujących się w sekcji lub na pokładzie środka transportu, w której ta osoba przebywała, a w przypadku jej przemieszczania się pośrodku transportu na całym jego pokładzie.

- personel medyczny lub inna osoba bezpośrednio opiekująca się chorym z COVID-19 lub osoba pracująca w laboratorium bezpośrednio z próbkami osób z COVID-19 bez odpowiedniego zabezpieczenia, lub w przypadku, gdy doszło do uszkodzenia stosowanych środków ochrony osobistej lub w przypadku stwierdzenia ich nieprawidłowego zastosowania

2) przebywała (jako pensjonariusz) lub była członkiem personelu w placówce opiekuńczej/opieki długoterminowej, w której potwierdzono transmisję COVID-19.

DIAGNOSTYKI OBRAZOWEJ:

Zmiany w obrazie radiologicznym płuc wskazujące na COVID-19

DIAGNOSTYKI LABOLATORYJNEJ:

- wykrycie kwasu nukleinowego SARS-CoV-2 z materiału klinicznego
- wykrycie antygenu/antygenów wirusa SARS-CoV-2 z materiału klinicznego

KLASYFIKACJA PRZYPADKU
PRZYPADEK MOŻLIWY
każda osoba spełniająca kryteria kliniczne
PRZYPADEK PRAWDOPODOBNY
każda osoba spełniająca kryterium kliniczne oraz kryterium epidemiologiczne
LUB
każda osoba spełniająca kryterium kliniczne w postaci utraty węchu o nagłym początku i/lub utraty lub zaburzenia smaku o nagłym początku
LUB
każda osoba spełniająca kryterium diagnostyki obrazowej
PRZYPADEK POTWIERDZONY
każda osoba spełniająca kryterium laboratoryjne przypadku potwierdzonego

Uwagi:

- diagnostyka laboratoryjna powinna być przeprowadzana w przypadku każdej osoby wykazującej objawy ostrej infekcji układu oddechowego (z uwzględnieniem kryteriów klinicznych podanych w definicji, jak również objawów mniej specyficznych: ból głowy, bóle mięśni, dreszcze, zmęczenie, wymioty i/lub biegunka) oraz dodatkowo na podstawie indywidualnej oceny lekarza zlecającego lub służb sanitarno-epidemiologicznych
- w zgłoszeniu wyniku należy podać typ testu jakim wykonano badanie np. test jednogenny, dwugenny, RT-LAMP
- próbki materiału klinicznego z dolnych dróg oddechowych (popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe [BAL], bronchoaspirat, odkrztuszana plwocina) mają większą wartość diagnostyczną niż próbki z górnych dróg oddechowych (np. wymaz z nosogardła).
- jeżeli to możliwe, należy wykonać sekwencjonowanie
- jako przypadek możliwy powinien zostać zaklasyfikowany każdy objawowy przypadek podejrzenia COVID-19 zgłoszony przez lekarza, w którym nie zlecono wykonania badań laboratoryjnych.

1.6. Powikłania zakażenia SARS-CoV-2

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 w większości przypadków (>80%) jest łagodny, bez duszności, z prawidłowym obrazem radiologicznym płuc. Część spośród pozostałej grupy pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 rozwija ciężkie objawy infekcji, a spektrum powikłań jest szerokie, wciąż analizowane i aktualizowane.

Wśród znanych powikłań COVID-19 wymieniane są (4) (23) (24):

- śródmiąższowe zapalenie płuc o różnym nasileniu zmian zapalnych (24)
- niewydolność oddechowa będąca konsekwencją zapalenia płuc i zatorowości płucnej – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), wymagający wentylacji mechanicznej (główne powikłanie zakażenia SARS-CoV-2) (59)
- powikłania kardiologiczne – arytmie (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy), ostry zespół wieńcowy, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca i wstrząs kardiogeny (59) (60)
- powikłania zakrzepowo-zatorowe – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym rozległa zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna (61), ponadto udary OUN i niedokrwienie kończyn (62) (63)
- powikłania neurologiczne - encefalopatia, udar, neuropatie, poinfekcyjne zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, uogólnione mioklonie, zaburzenia ruchowe, deficyty czuciowe i ruchowe, drgawki, ataksja (64) (65) (66)
- ostre uszkodzenie nerek (67)
- SEPSA (68) (69)
- zakażenia wtórne – dotyczą zapalenia płuc (bakteryjne, grzybicze), infekcji cewników naczyniowych, infekcji dróg moczowych, ponadto reaktywacji wirusa Ebsteina-Barra (EBV) i cytomegalowirusa (CMV); najczęściej obserwowane patogeny bakteryjne u tych pacjentów: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Aspergillus fumigatus* (69) (70) (71) (72)

– wieloukładowy zespół zapalny u dzieci i dorosłych (ang. *multisystem inflammatory syndrome in children / adults* – MIS-C/MIS-A) - obraz kliniczny poza ogólnymi mało charakterystycznymi objawami, może przypominać chorobę Kawasaki, z powstawaniem tętniaków tętnic wieńcowych, z dysfunkcją wielonarządową (w tym serca), ale bez zajęcia procesem chorobowym układu oddechowego (lub te ostatnie objawy są minimalne są) (4) (24).

1.7. Współczesne możliwości leczenia zakażenia SARS-CoV-2.

Na przestrzeni trwającej wiele miesięcy i lat epidemii SARS-CoV-2 wykorzystywano różne metody oraz substancje terapeutyczne. Ich efektywność lub jej brak decydowała o zastosowaniu na stałe i rekomendowaniu w ramach leczenia zakażenia.

Zalecenia obowiązujące w Polsce powstały na podstawie doniesień krajowych oraz światowych, i zostały opracowane przez ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Według tych zaleceń, aktualnych na luty 2022 roku, dobór postępowania terapeutycznego powinien być uwarunkowany fazą choroby, stanem klinicznym oraz oceną czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (4) (23), co przedstawiono poniżej:

Stadium 1. – bezobjawowe/skapoobjawowe

- Leczenie przeciwwirusowe: molnupirawir (73); nirmatrelwir/rytonawir (74); remdesiwir (75) – szczególnie u osób z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia;
- Leczenie wspomagające: budezonid (76); leki przeciwgorączkowe; odpoczynek, nawadnianie, heparyna drobnocząsteczkowa; leki przeciwkaszlowe; antybiotyki lub leki przeciwgrypowe, tylko w przypadku koinfekcji; kontrola saturacji za pomocą pulsoksymetru (23)

Stadium 2. – pełnoobjawowe

- Leczenie przeciwwirusowe: molnupirawir (73); nirmatrelwir/rytonawir (74); remdesiwir (75);
- Leczenie wspomagające: heparyna drobnocząsteczkowa; deksametazon; antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych; leczenie objawowe; tlenoterapia; nawodnienie doustne lub dożylne (4) (23)

Stadium 3. – z niewydolnością oddychania

- Leczenie immunomodulujące i immunosupresyjne: tocilizumab (77); anakinra (78); baricytynib (79); fosforan deksametazonu
- Leczenie wspomagające: objawowe, heparyna drobnocząsteczkowa, tlenoterapia nisko- /wysokoprzepływową, nawodnienie dożylne (4) (23)

Stadium 4. – zespół ostrej niewydolności oddechowej

- Leczenie immunomodulujące i immunosupresyjne: fosforan deksametazonu; tocilizumab (77)
- Leczenie wspomagające: tlenoterapia wysokoprzepływową; wentylacja nieinwazyjna; wentylacja inwazyjna; V-V ECMO (*ang. Veno-Venous Extra Corporeal Membrane Oxygenation* - żylna-żylna pozaustrojowa oksygenacja membranowa) u wybranych chorych; heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć do dawki terapeutycznej w uzasadnionych przypadkach; antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych (4) (23).

Od początku pandemii w terapii stosowano wiele leków o potencjalnym efekcie przeciwwirusowym. W toku jednocześnie prowadzonych badań nad skutecznością stosowanych leków wyodrębniono powyższe, które znalazły miejsce w aktualnych zaleceniach AOTMiT, ale także wykazano brak korzystnego działania następujących: chlorochina i hydroksychlorochina; azytromycyna lub doksycyklina; lopinawir/rytonawir; fawipinawir; umifenowir; leki przeciw grypowe i przeciwwirusowe: oseltamiwir, amantadyna, rymantadyna, zanamiwir i acyklowir; iwermektyna; kolchicina; immunoglobulina dożylna; sortowimab; kasiriwimab/imdewimab (te dwa ostatnie z uwagi na zmieniające się w czasie epidemii warianty wirusa) (23).

W ramach badań klinicznych eksperci AOTMiT dopuszczają stosowanie: sorilumabu, tofacytynibu, fluwoksaminy (4).

1.8. Kontrowersje dotyczące zakażenia SARS-CoV-2.

Po wielu miesiącach trwającej pandemii SARS-CoV-2 poznano czynnik etiologiczny i warunki sprzyjające zakażeniu. Wyodrębniono na podstawie prowadzonych badań czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, z podziałem na: wiek, płeć, czynniki genetyczne, choroby przewlekłe, warunki socjoekonomiczne, dawkę zakaźną wirusa oraz nieprawidłowości laboratoryjne (przedstawione wcześniej).

Z uwagi na ogromną zmienność genetyczną wirusa, współistnienie jednocześnie w danej populacji kilku wariantów wirusa, szerokie spektrum objawów oraz powikłań, dążenie do uzyskania wiedzy odnośnie nieznanych a możliwych korelacji między wybranymi parametrami laboratoryjnymi ocenianymi w momencie pojawienia się pacjenta na Izbie Przyjęć szpitala a ciężkością przebiegu wydaje się być zasadne. Być może istnieją związki między wskaźnikami laboratoryjnymi dotychczas nieopisanymi a przebiegiem COVID-19 lub konkretne wartości znanych już parametrów istotnie różnicujących chorych z łagodnym przebiegiem choroby od grupy pacjentów ciężko chorujących.

2. Cel i założenia pracy

2.1. Cel główny

- Ocena wartości wybranych wyjściowych badań laboratoryjnych, wykonanych u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2, w prognozowaniu przebiegu COVID-19, w różnych okresach pandemii, w zależności od dominującego wariantu wirusa SARS-CoV-2.

Założono, że niezależnie od chorób współistniejących istnieje związek wartości wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych u chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 w chwili przyjęcia do szpitala a dalszym przebiegiem zakażenia.

2.2. Cele dodatkowe

- Zbadanie zależności między wartością wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych a ryzykiem wystąpienia powikłań u chorych z COVID-19.

Założono, że istnieje związek między wartością wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych u chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 w chwili przyjęcia do szpitala a wystąpieniem powikłań u chorych z COVID-19.

- Porównanie wartości wybranych parametrów laboratoryjnych (wartości i zależności w prognozowaniu przebiegu choroby) pomiędzy wariantami wirusa SARS-CoV-2 (Alpha/Beta; Delta i Omicron).

Założono, że wybrane parametry laboratoryjne mające znaczenie prognostyczne w przebiegu zakażenia, mogą być odmienne zależnie od wariantu wywołującego chorobę COVID-19.

3. Materiał

Grupę badanych stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19, hospitalizowani w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM we Wrocławiu, I Oddziale Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Do badania zakwalifikowano 200 pacjentów, którzy byli hospitalizowani w trzech wybranych okresach pandemii:

- I okres – od marca 2020 roku do sierpnia 2020 roku – grupa 100 pacjentów
- II okres – od sierpnia 2021 roku do grudnia 2021 roku – grupa 50 pacjentów
- III okres – od stycznia 2022 roku do czerwca 2022 roku – grupa 50 pacjentów.

Wybór powyższych okresów podyktowany był dominującym wówczas wariantem wirusa SARS-CoV-2. W I okresie, na początku pandemii zakażenia były wywołane przez warianty Alpha i Beta; w okresie II dominował wariant Delta; w okresie III wariant Omicron wywoływał większość zakażeń (13) (16) (80)

Zastosowano następujące główne kryteria włączenia do badania:

- potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 metodą RT-PCR i/lub testem antygenowym
- wiek: > 18 roku życia
- ocena kliniczna pacjentów: obecność objawów charakterystycznych dla infekcji koronawirusem zgłaszanych przy przyjęciu do szpitala; wywiad epidemiologiczny wskazujący na ryzyko ekspozycji
- komplet badań laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu, do pierwszych dwóch dób hospitalizacji
- informacja odnośnie powikłań w przebiegu infekcji i stosowanych metodach leczenia (leczenie przeciwwirusowe, tlenoterapia, wentylacja).

W grupach II i III dodatkowo przyjęto dwa szczegółowe kryteria włączenia:

- saturacja <94 %

- objawy wystąpiły maksymalnie do 7 dni (w dniu przyjęcia do szpitala);

Kryteria wykluczenia:

- potrzeba wentylacji mechanicznej przy przyjęciu.

Dzięki tak przyjętym kryteriom, można było ocenić związek wartości poszczególnych parametrów laboratoryjnych na początkowym etapie choroby z jej przebiegiem obserwowanym podczas hospitalizacji.

W grupie I nie zastosowano tych dwóch szczegółowych kryteriów włączenia, ponieważ przyjęcie do szpitala pacjentów objawowych klinicznie z potwierdzonym zakażeniem, nie było warunkowane wyjściowym wynikiem saturacji poniżej wartości 94 %, podobnie jak czas trwania objawów. Na zasadność hospitalizacji na początku pandemii tj. w 2020 roku, wszystkich pacjentów objawowych klinicznie wpłynęły: względy epidemiologiczne, brak wiedzy na temat zakażenia SARS-CoV-2, ograniczone możliwości terapeutyczne, niewydolność systemu ochrony zdrowia (m.in. problemy organizacyjne, załamanie się systemu podstawowej opieki zdrowotnej, braki kadrowe, brak środków finansowych etc.).

4. Metody

4.1. Ocena kliniczna

Pacjenci objęci badaniem byli oceniani klinicznie w chwili przyjęcia do szpitala na podstawie standardowego wywiadu chorobowego. Wywiad uwzględniał objawy w momencie zgłoszenia do szpitala oraz w okresie poprzedzającym, tzn. od początku choroby. Objawami subiektywnymi zgłaszanymi na tym początkowym etapie hospitalizacji były:

- gorączka,
- kaszel,
- zaburzenia węchu,
- zaburzenia smaku,
- duszność, dodatkowo:
 - osłabienie, bóle mięśniowo-stawowe, ból głowy, biegunka, nudności/wymioty, utrata apetytu, zapalenie spojówek, katar, zmiany skórne, omdlenie.

W wywiadzie brano pod uwagę także czas trwania objawów w chwili przyjęcia do szpitala. Pacjenci zgłaszali się zarówno już w 1 dobie objawów, jak i później. Średnio była to 7. doba trwania objawów, przypadku grupy pierwszej i nie dłużej niż 7 dni w przypadku grupy 2 i 3.

Ponadto wywiad uwzględniał informacje epidemiologiczne, czyli możliwość i stopień ekspozycji, dane demograficzne, a także współwystępowanie chorób przewlekłych.

W toku hospitalizacji na bieżąco oceniany był stan kliniczny pacjentów, również na podstawie wykonywanych badań laboratoryjnych i obrazowych. W zależności od stanu pacjenta, progresji choroby lub polepszenia stanu zdrowia, dostosowywano odpowiednio terapię.

4.2. Badanie fizykalne

Każdy z uczestników badania w chwili przyjęcia do szpitala był badany fizykalnie przez lekarza. Wykonywano podstawowe badanie przedmiotowe, badano ciśnienie tętnicze krwi, tętno, saturację, temperaturę ciała, oceniano BMI (ang. *Body Mass Index*) na podstawie wagi i wzrostu. Wyniki tych obserwacji nie są przedmiotem badań tej pracy, stanowiły funkcję pomocniczą w kohortacji i ocenie stanu klinicznego uczestników badania.

4.3. Czas obserwacji

Do badania zakwalifikowano 200 pacjentów, którzy byli hospitalizowani w I Oddziale Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, w okresie od marca 2020 roku do czerwca 2022 roku i u których dysponowaliśmy pełnymi danymi niezbędnymi dla oceny założeń tej pracy.

Analizowane były grupy pacjentów wg okresów i odpowiednich wówczas dominujących wariantów wirusa:

I okres: od marca 2020 roku do sierpień 2020 roku; wówczas zakażenia wywoływane były przez dwa warianty – Alpha i Beta

II okres: od sierpnia 2021 roku do grudnia 2021 roku; wśród zakażeń dominował wariant Delta.

III okres: od stycznia 2022 roku do czerwca 2022 roku; wariant Omicron dominował.

4.4. Badania laboratoryjne

U każdego z pacjentów potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2 badaniem molekularnym, opartym na badaniu odwrotnej transkrypcji z łańcuchową reakcją polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real time - Polymerase Chain Reaction - RT-PCR*). Badanie było wykonywane w dniu przyjęcia przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną we Wrocławiu i/lub w Dziale Diagnostyki Laboratoryjnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego. Materiał do badania pozyskiwano za pomocą wymazu z nosogardzieli. W testach molekularnych wykrywano przynajmniej dwa regiony genomu wirusa (gen RdRp, gen N, gen E, gen ORF1ab). W późniejszych okresach pandemii celem potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 wykonywano również testy antygenowe metodą immunochromatograficzną.

Badania laboratoryjne wykonano na wczesnym etapie hospitalizacji, czyli w dniu przyjęcia do szpitala lub najpóźniej w 2. dobie hospitalizacji.

Analizy morfologii krwi obwodowej dokonywano za pomocą automatycznego analizatora krwi - aparat Sysmex XN 1000.

W tabeli 3 przedstawiono wartości referencyjne parametrów morfologii krwi.

Tabela 3. Wartości referencyjne parametrów morfologii krwi

Parametr	Wartość referencyjna	Jednostka
Leukocyty (ang. <i>White Blood Cells</i> , WBC)	4,0 - 10,0	tys/uL
Erytrocyty (ang. <i>Red Blood Cells</i> , RBC)	4,5 - 6,0	mln/ul
Hemoglobina (ang. <i>Hemoglobin</i> , HGB)	13,5 - 18,0	g/Dl
Średnia objętość krwinki czerwonej (ang. <i>Mean Corpuscular Volume</i> , MCV)	80 – 96	fl
Wskaźnik średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (ang. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> , MCH)	27 – 34	Pg
Hematokryt (ang. <i>Hematocrit</i> , HCT)	41 – 53	%
Średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej (ang. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i> , MCHC)	32 - 37,5	g/dl
Stopień zróżnicowania krwinek czerwonych (ang. <i>Red Blood Cell Distribution Width</i> , RDW-CV)	12 – 15	%
Płytki krwi (ang. <i>Platelet</i> , PLT)	150 – 420	tys/ul
Wskaźnik anizocytozy płytek krwi (ang. <i>Platelet Distribution Width</i> , PDW)	9 – 17	%
Średnia objętość płytek krwi (ang. <i>Mean Platelet Volume</i> , MPV)	9 – 17	fl
Limfocyty (ang. <i>Lymphocytes</i> , LYMPH)	1,0 - 4,0	tys/ul
Limfocyty (ang. <i>Lymphocytes</i> , LYMPH)	25,0 - 45,0	%
Neutrofile (ang. <i>Neutrophil</i> , NEU)	1,8 - 7,0	tys/ul
Neutrofile (ang. <i>Neutrophil</i> , NEU)	45 – 70	%
Monocyty (ang. <i>Monocytes</i> , MON)	0,2 - 0,8	tys/ul
Monocyty (ang. <i>Monocytes</i> , MON)	3,0 - 8,0	%
Eozynofile (ang. <i>Eosynophile</i> , EOS)	0,04 - 0,40	tys/ul
Eozynofile (ang. <i>Eosynophile</i> , EOS)	1,0 - 6,0	%
Bazofile (ang. <i>Basophils</i> , BAS)	0,02 - 0,2	tys/ul
Bazofile (ang. <i>Basophils</i> , BAS)	0,0 - 0,1	%

Pozostałe badania laboratoryjne wykonywane rutynowo:

- białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Proteine*, CRP) – oznaczano metodą turbidymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 0,0 - 0,6; mg/l)
- prokalcytonina (ang. Procalcytonin, PCT) - oznaczano metodą chemiluminescencji w analizatorze Alinity (norma: 0,0 - 0,5; mg/l)
- D-dimery (produkty degradacji fibryny, ang. *D-dimers*) - oznaczano metodą immunoturbidymetryczną (norma: 0,0 - 500; ng/ml)
- mocznik - oznaczano metodą enzymatyczno-kinetyczną w analizatorze Alinity (norma: 20,0 - 44,0; mg/dL)
- kreatynina - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 0,57 - 1,1 mg/dl)
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT) - oznaczano metodą koagulometryczną w aparacie Sta-R-Max2 (norma: 25 – 41; sek)
- wskaźnik protrombinowy (ang. *Prothrombin Time*, PT) i wartość wskaźnika INR - szacowano z czasu protrombinowego oznaczonego metodą Quicka w koagulometrze aparatu Sta-R-Max2 (norma wskaźnika 80-120%, norma INR: 0,8-1,3),
- glukoza - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 80 - 110; mg/dL)
- bilirubina całkowita - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 0,2-1,2 mg/dL),
- ferrytyna - oznaczano metodą chemiluminescencji w analizatorze Alinity (norma: 22 – 322; ng/ml)
- aktywność aminotransferazy alaninowej (ang. *Alanine Transaminase*, ALAT) - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 0 - 48 IU/l),
- aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ang. *Aspartate Transaminase*, ASPAT) - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 0 - 38 IU/l),
- aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (ang. *Gamma-glutamyl Tranpeptidase*, GGTP) - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 0 - 45 IU/l),

- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *Lactate Dehydrogenase*, LDH) - oznaczano metodą kalorymetryczną w analizatorze Alinity (norma: 126 – 246; U/L)

- stężenie sodu - oznaczano metodą potencjometrii pośredniej w analizatorze Alinity (norma: 136 – 145; mmol/L),

- stężenie potasu – oznaczano metodą potencjometrii pośredniej w analizatorze Alinity (norma: 3,5 – 5,5; mmol/L)

Dodatkowo uwzględniano wynik gazometrii krwi włóścikowej arterializowanej, pobranej z opuszki palca (oceniało w analizatorze równowagi kwasowo-zasadowej).

Parametry oceniane w gazometrii:

- pH [7,35-7,45]

- pCO₊₊ (mmHg) [32,0 - 45,0]

- pO₊₊ (mmHg) [65 - 100]

- HCO₊₊₊ (mmol/L) [24,0]

- TCO₊₊ (mmol/L) [3 - 28]

- SO₊₊ (%) [70-80]

- BE (ecf) (mmol/L)

- BE(B) (mmol/L) [-3 - 3]

- HCO_{3std} (mmol/L) [22- 26]

4.5. Powikłania w przebiegu COVID-19 w badanej grupie pacjentów

W wyniku oceny stanu klinicznego pacjentów, wyodrębniłam powikłania, które wystąpiły w badanej grupie. Wśród nich:

- Zapalenie płuc
- SEPSA
- ARDS (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, zespół ostrej niewydolności oddychania)
- AKI (ang. *Acute Kidney Injury*, ostra niewydolność nerek)
- INNE – Zakażenia wtórne bakteryjne

Powyższe powikłania stanowiły podstawę analizy założonej hipotezy w celu dodatkowym jakim było badanie zależności między wartością wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych a ryzykiem wystąpienia powikłań u chorych z COVID-19. Informacje o konieczności zastosowania metod tlenoterapii/wentylacji stały się wykładnikiem oceny przebiegu zakażenia SARS-CoV-2.

W analizie pacjentów odstąpiłam od oceny chorób współtowarzyszących jako czynników ryzyka. Podstawą do tej decyzji były dostępne w piśmiennictwie wyniki badań wskazujące na niższą lub zróżnicowaną, zmienną dla różnych wariantów wartość predykcyjną chorób towarzyszących w stratyfikacji ciężkości przebiegu COVID-19, niż wstępna ocena parametrów życiowych i wyników laboratoryjnych, czego dowodem jest m.in. praca Molaniego i wsp. Autorzy ci na grupie ponad 6900 pacjentów z zachodniego obszaru Stanów Zjednoczonych (81), wykazali, że dane takie jak wiek, BMI, parametry życiowe i wyniki laboratoryjne, miały zdecydowanie większą wartość statystyczną i względną istotność predykcyjną w ocenie ryzyka przebiegu COVID-19, niż płeć i choroby współistniejące. Do podobnych wniosków doszedł Incerti ze współpracownikami, badając grupę ponad 17 000 pacjentów (82), na podstawie czego wywnioskował, że wiek, parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne były istotnie prognostyczne, natomiast inne czynniki demograficzne (np. płeć, rasa) i choroby przewlekłe choć miały znaczenie statystyczne, to nie miały silnej wartości predykcyjnej.

4.6. Analiza statystyczna materiału

Analiza materiału empirycznego została wykonana w oparciu o metody statystyczne adekwatne do warunków jakie spełniały badane zmienne. Całkowita liczebność próby badawczej wynosiła 200, ale analizy dokonano w podziale jej na trzy próby o liczebności odpowiednio: 100, 50 i 50 jednostek. Liczebność prób umożliwiała potencjalne wykorzystanie metod parametrycznych, ale ze względu na brak zgodności rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym wykorzystane zostały nieparametryczne metody statystyczne. Do porównania wartości przeciętnych pomiędzy grupami tworzonymi na potrzeby prowadzonych analiz wykorzystano: dla dwóch prób niezależnych – test U Manna-Whitneya, zaś dla większej liczby prób niezależnych – test ANOVA Kruskala-Wallisa. Do zbadania zależności niektórych zmiennych zmierzonych na skali rangowej lub nominalnej wykorzystano nieparametryczny test χ^2 Pearsona.

Poszukując związków przyczynowo - skutkowych pomiędzy badanymi zmiennymi a przebiegiem COVID wykorzystano regresję wieloraką i regresję logistyczną. Wieloraka regresja pozwoliła na wskazanie zmiennych, które jako zestaw wpływają na kształtowanie się wartości zmiennej – czterostopniowej skali przebiegu COVID. Natomiast zastosowanie regresji logistycznej, w której zmienną objaśnianą była dwustopniowa skala przebiegu COVID (lekki/ciężki), wskazało zmienne, których zmiany poziomu determinują szanse na zmniejszenie/zwiększenie ryzyka wystąpienia cięższego przebiegu COVID. W badaniu przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,05$. Graficzny obraz porównań pomiędzy wartościami przeciętnymi badanych zmiennych zaprezentowano na wykresach pudełkowych kwartył / mediana / kwartył lub wartość minimalna / wartość przeciętna / wartość maksymalna odpowiednich do przyjętych nieparametrycznych metod statystycznych.

5. Wyniki

5.1. Wstęp

Badaniem objęto łącznie 200 pacjentów, hospitalizowanych w WSS im. J. Gromkowskiego w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM we Wrocławiu, I Oddziale Chorób Zakaźnych, od 01.03.2020 roku do 30.06.2022 roku, w wybranych okresach, dyktowanych występowaniem poszczególnych wariantów SARS-CoV-2. Przeprowadzono analizy trzech głównych grup:

- grupa I – obejmowała 100 pacjentów, z okresu pandemii od marca 2020 roku do sierpnia 2020 roku; dominowały wówczas warianty Alpha i Beta
- grupa II – obejmowała 50 pacjentów, z okresu pandemii od sierpnia 2021 roku do grudnia 2021 roku; dominował wariant Delta
- grupa III – obejmowała 50 pacjentów, z okresu pandemii od stycznia 2022 roku do czerwca 2022 roku; dominującym był wariant Omicron.

5.2. Analiza grup

5.2.1 Badanie związku wybranych wyjściowych wskaźników laboratoryjnych w chwili przyjęcia do szpitala a przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2

Hipoteza I:

Istnieje związek między wartością wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 w chwili przyjęcia do szpitala a przebiegiem zakażenia (cel główny).

- I. Model regresji wielorakiej, w którym zmienną objaśnianą jest przebieg zakażenia COVID według skali 4 stopniowej

W celu weryfikacji hipotezy zbudowano modele regresji wielorakiej dla każdej z trzech grup pacjentów, w którym zmienną objaśnianą Y_{COVID} jest przebieg zakażenia COVID według skali 4 stopniowej (opracowana na podstawie podziału stopni ciężkości COVID-19 wg AOTMiT oraz na podstawie zaleceń dotyczących postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku), gdzie wartości zmiennej Y_{COVID} przyjęto w następujący sposób:

- (4) ARDS / niewydolność wielonarządowa; pacjenci wymagający wentylacji inwazyjnej
- (3) ciężkie zapalenie płuc; pacjenci wymagający tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej
- (2) zapalenie płuc; pacjenci wymagający tlenoterapii biernej
- (1) pozostali / bezobjawowi / skąpoobjawowi (bez zapalenia płuc).

Zmiennymi objaśniającymi, które brano pod uwagę szacując parametry strukturalne modeli były: wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych chorych z zakażeniem SARS-CoV-2, płeć i wiek pacjenta. Regresja wieloraka pozwoliła na wskazanie zmiennych, które jako zestaw wpływają na kształtowanie się wartości zmiennej – czterostopniowej skali przebiegu COVID.

A. W **grupie I** ostatecznie do modelu opisującego związek pomiędzy Y_{COVID} , a tymi zmiennymi weszły jedynie: LDH (U/L), PLT (tys./ul), RDW-CV (%). Wyniki estymacji modelu zawarto w tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki estymacji parametrów modelu ekonometrycznego zależności przebiegu zakażenia COVID na skali 1-4 a wybranymi wynikami badań laboratoryjnych pacjentów z grupy I wraz z weryfikacją ich statystycznej istotności.

Zmienne objaśniające		a_i^*	a_i	$S(a_i)$	$t(83)$	$p - value$
X_1	LDH (U/L) [126-246]	0,5080	0,0031	0,0005	5,9039	0,0000
X_2	PLT (tys./ul) [150-420]	-0,2975	-0,0021	0,0006	-3,4589	0,0009
X_3	RDW-CV (%) [12-15]	0,2541	0,1363	0,0462	2,9498	0,0041
wyraz wolny (a_0)			-0,3665			

Te trzy zmienne objaśniające - X_1 , X_2 , X_3 - wyników badań laboratoryjnych: LDH (U/L), PLT (tys./ul) i RDW-CV (%), w istotnie statystycznie sposób wpływają na zmienną objaśnianą Y_{COVID} , gdyż w tabeli 4. wszystkie wartości $p - value < 0,05$ (założonego w badaniu poziomu istotności $\alpha = 0,05$). Równanie modelu opisującego wpływ wyników wybranych badań laboratoryjnych na Y_{COVID} – przebieg zakażenia COVID według 4 stopniowej skali, dane jest wzorem (1).

$$Y_{COVID} = -0,3665 + 0,0031 \cdot LDH - 0,0021 \cdot PLT + 0,2541 \cdot RDW_{CV} + e \quad (1)$$

Interpretacja modelu sprowadza się do określenia zmian wartości zmiennej Y_{COVID} w stosunku do zmian wartości zmiennych objaśniających X_1 , X_2 , X_3 :

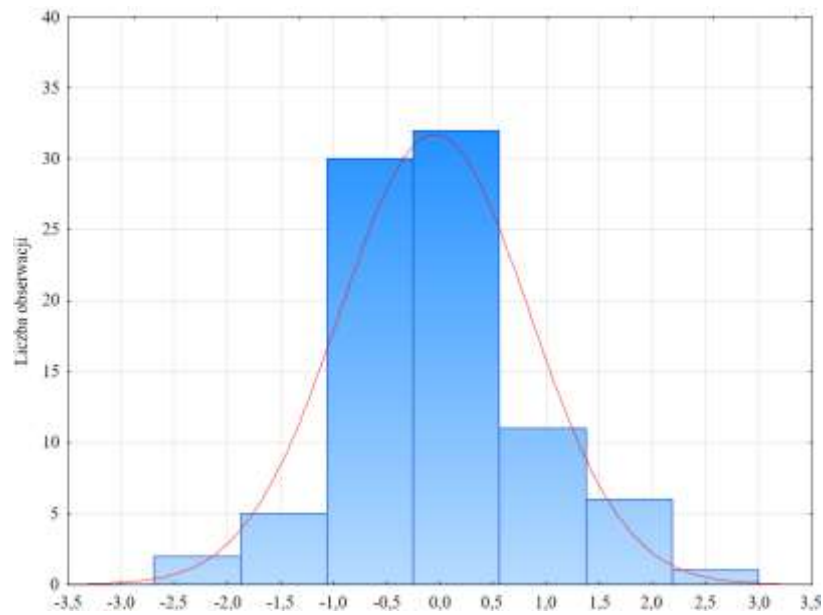
$a_1 = 0,0031 > 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom LDH (U/L) u pacjenta tym **wyższy** (**niższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_2 = -0,0021 < 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom PLT (tys./ul) u pacjenta tym **niższy** (**wyższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_3 = 0,2541 > 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom RDW-CV (%) u pacjenta tym **wyższy** (**niższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

Wartości bezwzględne współczynników a_i^* w tabeli 4. wskazują na ważność zmiennych objaśniających - wyników badań laboratoryjnych: LDH (U/L), PLT (tys./ul), RDW-CV (%) na kształtowanie się wartości zmiennej objaśnianej Y_{COVID} - przyporządkowanie pacjenta do 4 stopniowej skali przebiegu zakażenia COVID. Im większa wartość bezwzględna a_i^* tym większy wpływ danego wyniku badania laboratoryjnego.

Ocena własności prognostycznych zaproponowanego modelu sprowadza się do zbadania czy wektor reszt modelu (1) czyli różnic pomiędzy wartościami rzeczywistymi skali 1-4, a wartościami teoretycznymi (z modelu) ma rozkład zgodny z rozkładem normalnym. Wykres 1. prezentuje histogram rozkładu reszt modelu danego równaniem (1).



Wykres 1. Rozkład reszt modelu danego równaniem 1 dla skali zakażenia COVID.

Do zbadania zgodności rozkładu reszt modelu (1) z rozkładem normalnym wykorzystano test χ^2 Pearsona. Do modelu weszło 87/100 pacjentów. Wartość statystyki χ^2 Pearsona = 4,3422 i odpowiadająca jej p – value = 0,0675 > 0,05. Zatem na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ odrzucona jest hipoteza mówiąca o braku zgodności rozkładu reszt z rozkładem normalnym. Wynik testu potwierdza dobre własności prognostyczne zaproponowanego modelu (1).

B. W **grupie II** ostatecznie do modelu opisującego związek pomiędzy Y_{COVID} , a tymi zmiennymi weszły 3 zmienne: LDH (U/L), MCHC (g/dl), pCO⁺⁺ (mmHg). Wyniki estymacji modelu wymieniono w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki estymacji parametrów modelu ekonometrycznego zależności przebiegu zakażenia COVID na skali 1-4 a wybranymi wynikami badań laboratoryjnych pacjentów z grupy II wraz z weryfikacją ich statystycznej istotności.

Zmienne objaśniające		a_i^*	a_i	$S(a_i)$	$t(46)$	p – <i>value</i>
X_1	LDH (U/L) [126-246]	0,5099	0,0040	0,0009	4,4098	0,0001
X_2	MCHC (g/dl) [32-37,5]	-0,3135	-0,2974	0,1147	-2,5930	0,0127
X_3	pCO ⁺⁺ (mmHg) [32,0 - 45,0]	-0,2649	-0,0669	0,0317	-2,1120	0,0402
wyraz wolny (a_0)			13,6137			

Te trzy zmienne objaśniające - X_1 , X_2 , X_3 - wyników badań laboratoryjnych: LDH (U/L), MCHC (g/dl) PLT (tys./ul) i pCO⁺⁺ (mmHg) w istotnie statystycznie sposób wpływają na zmienną objaśnianą Y_{COVID} , gdyż w tabeli 5. wszystkie wartości p – *value* < 0,05 (założonego w badaniu poziomu istotności $\alpha = 0,05$). Równanie modelu opisującego wpływ wyników wybranych badań laboratoryjnych na Y_{COVID} – przebieg zakażenia COVID według 4 stopniowej skali) dane jest wzorem (2).

$$Y_{COVID} = 13,614 + 0,0040 \cdot LDH - 0,2974 \cdot MCHC - 0,0669 \cdot pCO^{++} + e \quad (2)$$

Interpretacja modelu sprowadza się określenia zmian wartości zmiennej Y_{COVID} w stosunku do zmian wartości zmiennych objaśniających X_1, X_2, X_3 :

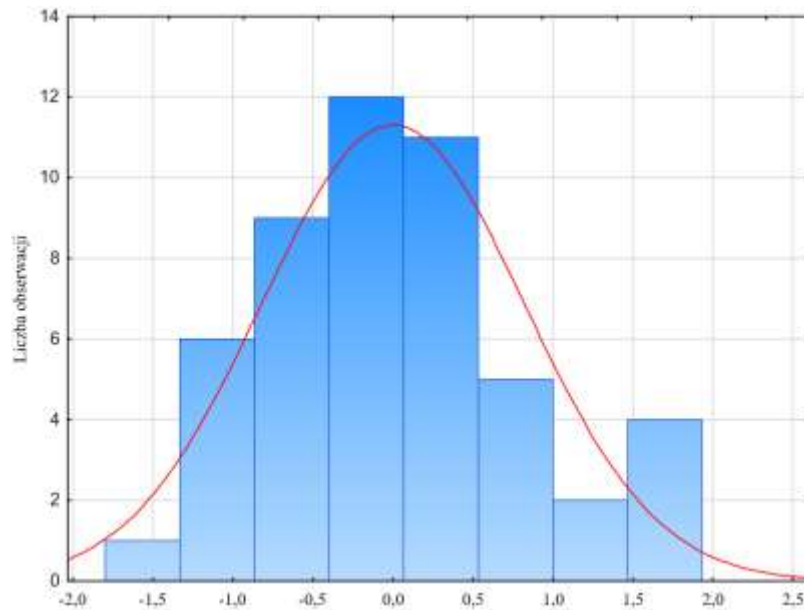
$a_1 = 0,0040 > 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom LDH (U/L) u pacjenta tym **wyższy** (**niższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_2 = -0,2974 < 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom MCHC (g/dl) u pacjenta tym **niższy** (**wyższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_3 = -0,0669 < 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom pCO₊₊ u pacjenta tym **niższy** (**wyższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

Wartości bezwzględne współczynników a_i^* w tabeli 5. wskazują na ważność zmiennych objaśniających - wyników badań laboratoryjnych: LDH (U/L), MCHC (g/dl) PLT (tys./ul) i pCO₊₊ (mmHg) na kształtowanie się wartości zmiennej objaśnianej Y_{COVID} . Im większa wartość bezwzględna a_i^* tym większy wpływ danego wyniku badania laboratoryjnego na zmienność Y_{COVID} .

Ocena własności prognostycznych zaproponowanego modelu sprowadza się do zbadania czy wektor reszt modelu (2) czyli różnic pomiędzy wartościami rzeczywistymi skali 1-4, a wartościami teoretycznymi (z modelu) ma rozkład zgodny z rozkładem normalnym. Wykres 2. prezentuje histogram rozkładu reszt modelu danego równaniem (2).



Wykres 2. Rozkład reszt modelu danego równaniem 2 dla skali zakażenia COVID.

Do zbadania zgodności rozkładu reszt modelu (2) z rozkładem normalnym wykorzystano test χ^2 Pearsona. Wartość statystyki χ^2 Pearsona = 0,9523 i odpowiadająca jej p – value = 0,8128 > 0,05. Zatem na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ odrzucona jest hipoteza mówiąca o braku zgodności rozkładu reszt z rozkładem normalnym. Wynik testu potwierdza dobre własności prognostyczne zaproponowanego modelu (2).

C. W **grupie III** Ostatecznie do modelu opisującego związek pomiędzy Y_{COVID} , a tymi zmiennymi weszły: LDH (U/L), MCV (fL), SO++ (%), MCH (pg) i BAS (tys/ul). Wyniki estymacji modelu zawarto w tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki estymacji parametrów modelu ekonometrycznego zależności przebiegu zakażenia COVID na skali 1-4 a wybranymi wynikami badań laboratoryjnych pacjentów z grupy III wraz z weryfikacją ich statystycznej istotności.

Zmienne objaśniające		a_i^*	a_i	$S(a_i)$	$t(39)$	$p - value$
X_1	LDH (U/L) [126-246]	0,5126	0,0021	0,0004	5,0217	0,0000
X_2	MCV (fL) [80-96]	1,1128	0,1875	0,0372	5,0429	0,0000
X_3	SO++ (%) [70-80]	0,3325	0,0819	0,0267	3,0660	0,0039
X_4	MCH (pg) [27-34]	-0,8318	-0,3356	0,0902	-3,7185	0,0006
X_5	BAS (tys/ul) [0,02-0,2]	-0,3233	-10,0065	3,1822	-3,1446	0,0032
wyraz wolny (a_0)			-13,0862			

Te pięć zmiennych objaśniających - X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 - wyników badań laboratoryjnych: LDH (U/L), MCV (fL), SO++ (%), MCH (pg), BAS (tys/ul) w istotnie statystycznie sposób wpływają na zmienną objaśnianą Y_{COVID} , gdyż w tabeli 6. wszystkie wartości $p - value < 0,05$ (założonego w badaniu poziomu istotności $\alpha = 0,05$). Równanie modelu opisującego wpływ wyników wybranych badań laboratoryjnych na Y_{COVID} – przebieg zakażenia COVID według 4 stopniowej skali) dane jest wzorem (3).

$$Y_{COVID} = -13,0862 + 0,0021 \cdot LDH + 0,1875 \cdot MCV + 0,0819 \cdot SO_{++} - 0,3356 \cdot MCH - 10,0065 \cdot BAS + e \quad (3)$$

Interpretacja modelu sprowadza się do określenia zmian wartości zmiennej Y_{COVID} w stosunku do zmian wartości zmiennych objaśniających X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 :

$a_1 = 0,0021 > 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom LDH (U/L) u pacjenta tym **wyższy** (**niższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_2 = 0,1875 > 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom MCV (fL) u pacjenta tym **wyższy** (**niższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

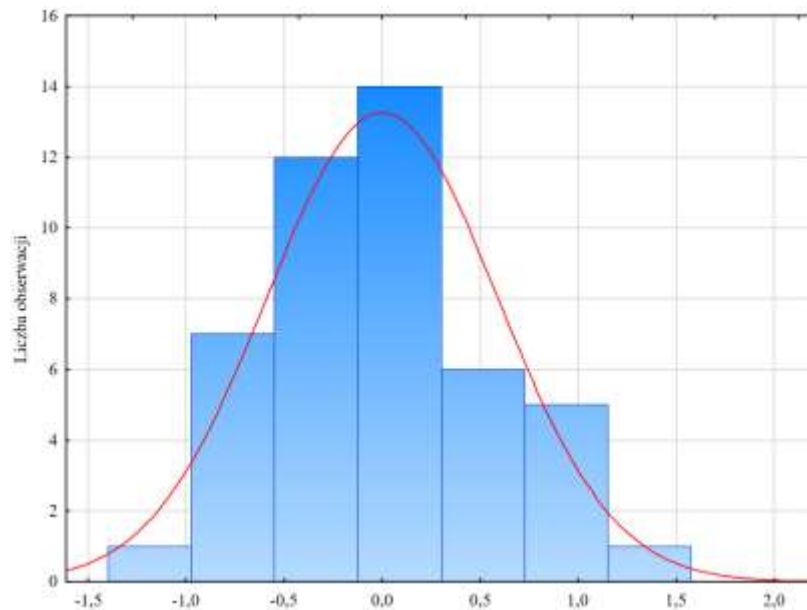
$a_3 = 0,0819 > 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom SO++ (%) u pacjenta tym **wyższy** (**niższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_4 = -0,3356 < 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom MCH (pg) u pacjenta tym **niższy** (**wyższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

$a_5 = -10,0065 < 0$ im **wyższy** (**niższy**) poziom BAS (tys/ul) u pacjenta tym **niższy** (**wyższy**) punkt na skali przebiegu zakażenia COVID.

Wartości bezwzględne współczynników a_i^* w tabeli 6. wskazują na ważność zmiennych objaśniających - wyników badań laboratoryjnych: LDH (U/L), MCV (fL), SO++ (%), MCH (pg) , BAS (tys/ul) na kształtowanie się wartości zmiennej objaśnianej Y_{COVID} - przyporządkowanie pacjenta do 4 stopniowej skali przebiegu zakażenia COVID. Im większa wartość bezwzględna a_i^* tym większy wpływ danego wyniku badania laboratoryjnego.

Ocena własności prognostycznych zaproponowanego modelu sprowadza się do zbadania czy wektor reszt modelu (3) czyli różnic pomiędzy wartościami rzeczywistymi skali 1-4, a wartościami teoretycznymi (z modelu) ma rozkład zgodny z rozkładem normalnym. Wykres 3. prezentuje histogram rozkładu reszt modelu danego równaniem (3).



Wykres 3. Rozkład reszt modelu danego równaniem 3 dla skali zakażenia COVID.

Do zbadania zgodności rozkładu reszt modelu (3) z rozkładem normalnym wykorzystano test χ^2 Pearsona. Wartość statystyki χ^2 Pearsona = 1,3884 i odpowiadająca jej p – value = 0,4995 > 0,05. Zatem na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ odrzucona jest hipoteza mówiąca o braku zgodności rozkładu reszt z rozkładem normalnym. Wynik testu potwierdza dobre własności prognostyczne zaproponowanego modelu (3).

Powyższe modele dane równaniami (1, 2, i 3) wskazują zmienne, które jako „grupa” wpływają na zmienną Y – przebieg COVID w każdej z grup pacjentów.

- II. Test ANOVA Kruskala-Wallis – badanie, które ze (zmiennych) wskaźników laboratoryjnych różnicują w sposób istotny pacjentów wg 4-stopniowej skali COVID, w każdej z trzech badanych grup pacjentów.

A. Grupa I

Tabela 7. Wartości statystyki testu ANOVA Kruskala-Wallis i *p*-value dla zmiennych (wyników badań laboratoryjnych), które w istotny sposób różnicują pacjentów na skali 1-4 przebiegu zakażenia COVID dla grupy I.

Zmienna	Wartość statystyki w teście ANOVA Kruskala-Wallis	<i>p</i> – value
EOS (tys/ul) [0,04-0,40]	H (3, N= 92) =22,0277	0,0001
MON (tys/ul) [0,2-0,8]	H (3, N= 92) =9,13012	0,0276
BAS (tys/ul) [0,02-0,2]	H (3, N= 92) =8,09696	0,0441
AST (IU/l) [0-38]	H (3, N= 88) =23,2354	0,0000
LDH (U/L) [126-246]	H (3, N= 89) =31,1913	0,0000
CRP (mg/l) [0,0-0,6]	H (3, N= 92) =20,6395	0,0001
Ddimery (ng/ml) [0,0-500]	H (3, N= 86) =20,3539	0,0001
Sód (mmol/L) [135 - 145]	H (3, N= 92) =13,0138	0,0046
Mocznik (mg/dL) [20-44]	H (3, N= 87) =10,7764	0,0130
Glukoza (mg/dL) [80-110]	H (3, N= 86) =10,0417	0,0182
pO ₂ (mmHg) [65 - 100]	H (3, N= 89) =14,1318	0,0027
SO ₂ (%) [70-80]	H (3, N= 89) =12,0415	0,0072

N – liczba badanych pacjentów, która miała oznaczony dany wynik w grupie I; kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne, niebieski – parametry gazometrii

Wyniki w tabeli 7. wskazują które wyniki badań laboratoryjnych różnicują pacjentów przyporządkowanych do poszczególnych stopni skali 1-4 przebiegu COVID. W celu uzyskania odpowiedzi jak wymienione zmienne różnicują poszczególne stopnie tej skali między sobą wykonano dodatkowo test dla porównań dwustronnych pomiędzy parami skali: (1,2), (1,3), (1,4), (2,3), (2,4), (3,4), gdzie cyfry 1-4 wskazują na dany stopień ciężkości COVID. Rezultaty tych porównań zawarto co zawarto w tabeli 8.

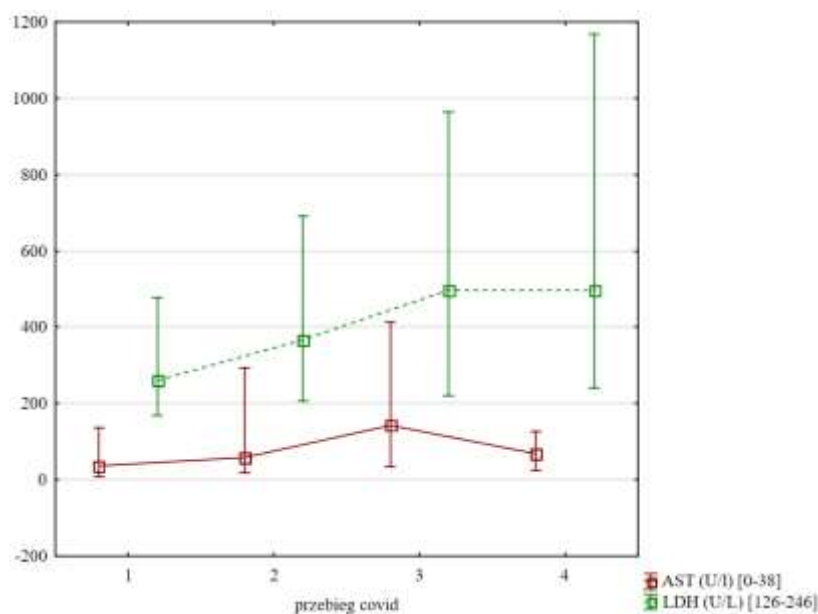
Tabela 8. Wartości p- value dla porównań dwustronnych pomiędzy poszczególnymi stopniami na skali zakażenia COVID dla wyników badań laboratoryjnych istotnie różnicujących wszystkie stopnie skali przebiegu zakażenia COVID w grupie I.

		1	2	3	4			1	2	3	4
AST (IU/l) [0-38]	1		0,030	0,001	0,001	LDH (U/L) [126- 246]	1		0,001	0,001	0,000
	2	0,030		0,153	0,411		2	0,001		0,875	0,201
	3	0,001	0,153		1,000		3	0,001	0,875		1,000
	4	0,001	0,411	1,000			4	0,000	0,201	1,000	
		1	2	3	4			1	2	3	4
EOS (tys/ul) [0,04- 0,40]	1		0,050	0,063	0,000	CRP (mg/l) [0,0-0,6]	1		0,004	0,008	0,001
	2	0,050		1,000	0,113		2	0,004		1,000	1,000
	3	0,063	1,000		1,000		3	0,008	1,000		1,000
	4	0,000	0,113	1,000			4	0,001	1,000	1,000	
		1	2	3	4			1	2	3	4
Ddimery (ng/ml) [0,0- 500]	1		0,034	0,001	0,005	NEU (%) [45-70]	1		0,013	0,202	0,003
	2	0,034		0,178	1,000		2	0,013		1,000	1,000
	3	0,001	0,178		1,000		3	0,202	1,000		1,000
	4	0,005	1,000	1,000			4	0,003	1,000	1,000	
		1	2	3	4			1	2	3	4
pO ₂ (mmHg) [65 - 100]	1		1,000	0,013	0,044	Sód (mmol/L) [135 - 145]	1		0,008	0,092	0,054
	2	1,000		0,053	0,189		2	0,008		1,000	1,000
	3	0,013	0,053		1,000		3	0,092	1,000		1,000
	4	0,044	0,189	1,000			4	0,054	1,000	1,000	
		1	2	3	4			1	2	3	4

SO++ (%) [70-80]	1		1,000	0,037	0,099	LIMF (%) [25-45]	1		0,024	0,647	0,035
	2	1,000		0,077	0,217		2	0,024		1,000	1,000
	3	0,037	0,077		1,000		3	0,647	1,000		1,000
	4	0,099	0,217	1,000			4	0,035	1,000	1,000	
		1	2	3	4			1	2	3	4
Mocznik (mg/dL) [20-44]	1		0,168	1,000	0,008	Glukoza (mg/dL) [80-110]	1		0,296	1,000	0,021
	2	0,168		1,000	0,709		2	0,296		1,000	0,964
	3	1,000	1,000		1,000		3	1,000	1,000		0,243
	4	0,008	0,709	1,000			4	0,021	0,964	0,243	
		1	2	3	4			1	2	3	4
MON (tys/ul) [0,2-0,8]	1		0,844	1,000	0,017	BAS (tys/ul) [0,02-0,2]	1		0,741	1,000	0,044
	2	0,844		1,000	0,295		2	0,741		1,000	0,686
	3	1,000	1,000		0,862		3	1,000	1,000		1,000
	4	0,017	0,295	0,862			4	0,044	0,686	1,000	

Jeśli $p - value < 0,05$ tzn., że wynik badań laboratoryjnych istotnie różnicuje dwie grupy badanych w zależności od przyporządkowania do skali przebiegu COVID (1). W tabeli 7. komórki zaznaczone szarym kolorem wskazują, w których grupach dany parametr różnicuje pacjentów, np. wynik badania monocytów istotnie różnicował chorych w stopniu 1 od pacjentów w stopniu 4 wg skali 4-stopniowej ciężkości przebiegu COVID (4).

Na wykresie 4. zobrazowano zmiany w wartościach przeciętnych, minimalnych i maksymalnych dla wyników badań laboratoryjnych, które najbardziej (najmniejsze p-value w tabeli 8) różnicują grupy pacjentów wg skali COVID (1-4); dla grupy I są to parametry: AST i LDH.



Wykres 4. Rozkład wartości przeciętnych, minimalnych i maksymalnych wartości LDH i AST w grupach 1-4 na skali COVID - grupa I.

Z wykresu można odczytać, że wraz ze wzrostem wartości LDH wzrastał stopień ciężkości przebiegu na skali COVID; adekwatna tendencja jest obserwowana w przypadku AST, do 3 stopnia ciężkości przebiegu, natomiast wyraźnie widać, że w skrajnym 4 stopniu ciężkości aktywność AST nie obserwowano tej zależności.

B. Grupa II

Tabela 9. Wartości statystyki testu ANOVA Kruskala-Wallisa i p- value dla zmiennych (wyników badań laboratoryjnych), które w istotny sposób różnicują pacjentów na skali 1-4 przebiegu zakażenia COVID dla grupy II.

Zmienna	Wartość statystyki w teście ANOVA Kruskala-Wallisa	<i>p – value</i>
RDW-CV (%) [12-15]	H (3, N= 50) =11,30496	0,0102
CRP (mg/l) [0,0-0,6]	H (3, N= 50) =10,12192	0,0176
PCT (ng/ml) [0,0-0,05]	H (3, N= 50) =10,21173	0,0169
AST (IU/l) [0-38]	H (3, N= 50) =10,02642	0,0183
LDH (U/L) [126-246]	H (3, N= 50) =16,51093	0,0009

N – liczba badanych pacjentów, która miała oznaczony dany wynik w grupie II; kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne

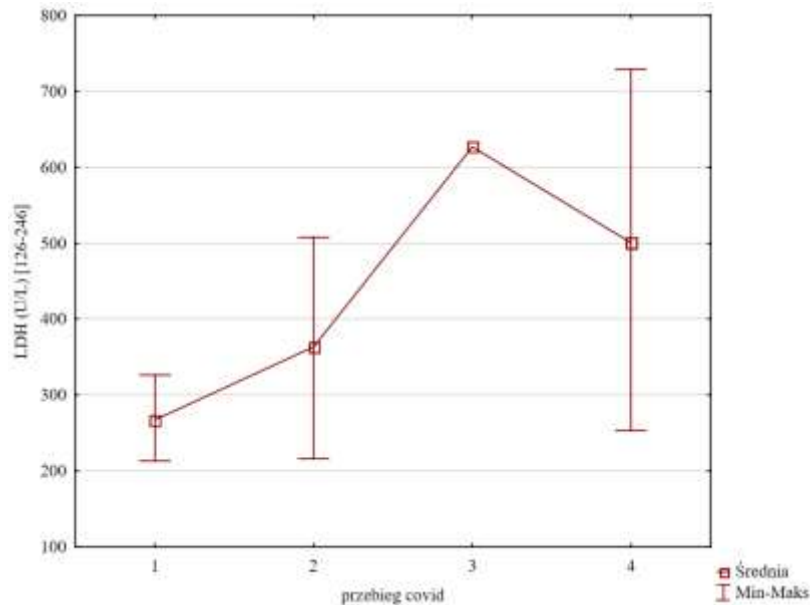
Wyniki w tabeli 9. wskazują które wyniki badań laboratoryjnych „różnicują” pacjentów przyporządkowanych do poszczególnych stopni skali 1-4 przebiegu COVID. W celu uzyskania odpowiedzi jak wymienione zmienne różnicują poszczególne stopnie tej skali między sobą wykonano dodatkowo test dla porównań dwustronnych pomiędzy parami skali: (1,2), (1,3),(1,4), (2,3), (2,4), (3,4); gdzie cyfry 1-4 wskazują na dany stopień ciężkości COVID; co zawarto w tabeli 10.

Tabela 10. Wartości p- value dla porównań dwustronnych pomiędzy poszczególnymi stopniami na skali zakażenia COVID dla wyników badań laboratoryjnych istotnie różnicujących wszystkie stopnie skali przebiegu zakażenia COVID w grupie II.

		1	2	3	4			1	2	3	4
RDW- CV (%) [12-15]	1		0,2232	0,4104	1,0000	CRP (mg/l) [0,0- 0,6]	1		1,0000	1,0000	0,7625
	2	0,2232		1,0000	0,0398		2	1,0000		1,0000	0,0212
	3	0,4104	1,0000		0,4745		3	1,0000	1,0000		0,6018
	4	1,0000	0,0398	0,4745			4	0,7625	0,0212	0,6018	
		1	2	3	4			1	2	3	4
PCT (ng/ml) [0,0- 0,05]	1		1,0000	1,0000	0,1749	AST (IU/l) [0-38]	1		1,0000	0,3088	0,1382
	2	1,0000		1,0000	0,0206		2	1,0000		0,5716	0,1178
	3	1,0000	1,0000		1,0000		3	0,3088	0,5716		1,0000
	4	0,1749	0,0206	1,0000			4	0,1382	0,1178	1,0000	
		1	2	3	4						
LDH (U/L) [126- 246]	1		0,3478	0,1293	0,0030						
	2	0,3478		0,7155	0,0417						
	3	0,1293	0,7155		1,0000						
	4	0,0030	0,0417	1,0000							

Jeśli $p - value < 0,05$ tzn., że wynik badań laboratoryjnych istotnie różnicuje dwie grupy badanych w zależności od przyporządkowania do skali przebiegu COVID (1) – (4).

Na wykresie 5. zobrazowano zmiany w wartościach przeciętnych, minimalnych i maksymalnych dla wyniku badania laboratoryjnego, który najbardziej (najmniejsze p-value w tabeli 10) różnicuje grupy pacjentów wg skali COVID (1-4); dla grupy II było to LDH.



Wykres 5. Rozkład wartości przeciętnych, minimalnych i maksymalnych wartości LDH w grupach 1-4 na skali COVID – grupa II.

Z wykresu widać, że wraz ze wzrostem wartości LDH wzrastał stopień ciężkości przebiegu na skali COVID; brak wartości minimalnych i maksymalnych w 3 stopniu ciężkości wynika z tego, iż tylko u jednego pacjenta stwierdzono ten stopień ciężkości przebiegu COVID.

C. Grupa III

Tabela 11. Wartości statystyki testu ANOVA Kruskala-Wallisa i p-value dla zmiennych (wyników badań laboratoryjnych), które w istotny sposób różnicują pacjentów na skali 1-4 przebiegu zakażenia COVID dla grupy III.

Zmienna	Wartość statystyki w teście ANOVA Kruskala-Wallisa	<i>p</i> – <i>value</i>
PCT (ng/ml) [0,0-0,05]	H (2, N= 50) =9,7975	p =0,0075
APTT sek [25-41]	H (2, N= 50) =6,5748	p =0,0374
INR [0,8-1,3]	H (2, N= 50) =6,6414	p =0,0361
LDH (U/L) [126-246]	H (2, N= 46) =6,8808	p =0,0321
HCO+++ (mmol/L) [24,0]	H (2, N= 50) =7,8176	p =0,0201

N – liczba badanych pacjentów, która miała oznaczony dany wynik w grupie III; kolory komórek tabeli: żółty – parametry biochemiczne, niebieski – parametry gazometrii

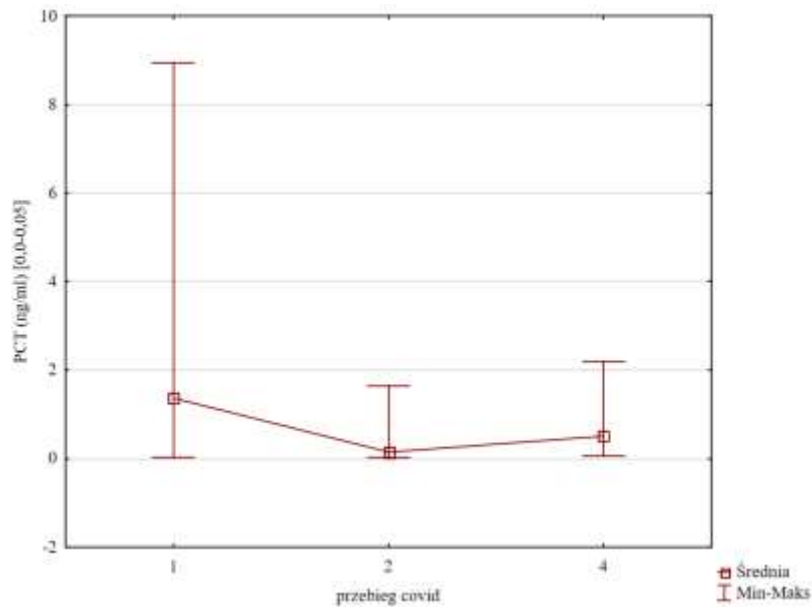
Wyniki w tabeli 11 wskazują, które wyniki badań laboratoryjnych „różnicują” pacjentów przyporządkowanych do poszczególnych stopni skali 1-4 przebiegu COVID. W celu uzyskania odpowiedzi jak wymienione zmienne różnicują poszczególne stopnie tej skali między sobą wykonano dodatkowo test dla porównań dwustronnych pomiędzy parami skali: (1,2), (1,4), (2,4), gdzie cyfry 1-4 wskazują na dany stopień ciężkości COVID; co zawarto w tabeli 12.

Tabela 12. Wartości p- value dla porównań dwustronnych pomiędzy poszczególnymi stopniami na skali zakażenia COVID dla wyników badań laboratoryjnych istotnie różnicujących wszystkie stopnie skali przebiegu zakażenia COVID w grupie III.

		1	2	3	4			1	2	3	4
PCT (ng/ml) [0,0- 0,05]	1		1,0000		0,0661	APTT sek [25- 41]	1		0,0554		0,0923
	2	1,0000			0,0058		2	0,0554			1,0000
	3						3				
	4	0,0661	0,0058				4	0,0923	1,0000		
		1	2	3	4			1	2	3	4
INR [0,8-1,3]	1		0,2288		0,0331	LDH (U/L) [126- 246]	1		1,0000		0,0643
	2	0,2288			0,5868		2	1,0000			0,0480
	3						3				
	4	0,0331	0,5868				4	0,0643	0,0480		
		1	2	3	4						
HCO ⁺⁺⁺ (mmol/L) [24,0]	1		0,1327		1,0000						
	2	0,1327			0,0456						
	3										
	4	1,0000	0,0456								

Jeśli $p - value < 0,05$ tzn., że wynik badań laboratoryjnych istotnie różnicuje dwie grupy badanych w zależności od przyporządkowania do skali przebiegu COVID (1) – (4).

Na wykresie 6 zobrazowano zmiany w wartościach przeciętnych, minimalnych i maksymalnych dla - wyniku badań laboratoryjnych, który najbardziej (najmniejsze p-value w tabeli 12) różnicuje grupy pacjentów wg skali COVID (1-4); dla grupy III była to PCT.



Wykres 6. Rozkład wartości przeciętnych, minimalnych i maksymalnych wartości PCT - grupa III.

Na wykresie widać, że najwyższe wartości PCT prezentowali pacjenci w 1 stopniu ciężkości, a między stopniami 2 i 4 przebiegu COVID wartości parametru istotnie różnicowały pacjentów. W grupie III nie było pacjentów w 3 stopniu ciężkości wg 4-stopniowej skali przebiegu COVID.

III. Model regresji logistycznej, w którym zmienną objaśnianą jest przebieg zakażenia COVID według skali 2-stopniowej

W celu weryfikacji hipotezy pierwszej zbudowano dla każdej z trzech grup model regresji logistycznej, w którym zmienną objaśnianą Y_{0-1} jest przebieg zakażenia COVID według skali 2 stopniowej, gdzie wartości zmiennej Y_{0-1} przyjęto (1) ciężki przebieg - w następujący sposób:

- (4) ARDS / niewydolność wielonarządowa; pacjenci wymagający wentylacji inwazyjnej
- (1) ciężkie zapalenie płuc; pacjenci wymagający tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej
- (3) zapalenie płuc; pacjenci wymagający tlenoterapii biernej
- (0) (1) pozostali / bezobjawowi / skąpo objawowi (bez zapalenia płuc).

Powyższą znaną 4-stopniową skalę ciężkości przebiegu wg AOTMiT, celem uproszczenia i w konsekwencji umożliwienia szybkiej oceny pacjenta, skategoryzowałam do skali 2-stopniowej, gdzie **0** to przebieg łagodny, a **1** to ciężki przebieg zakażenia. Ponadto w analizie wykorzystano metodę regresji logistycznej chcąc uzyskać wyniki, który konkretnie wskaźnik laboratoryjny ma wartość predykcyjną w odniesieniu do ciężkości przebiegu COVID. We wcześniejszej analizie wykorzystano model regresji wielorakiej, gdzie oceniano wskazanie zmiennych, które jako zestaw wpływają na kształtowanie się wartości zmiennej – czterostopniowej skali przebiegu COVID.

Zmiennymi objaśniającymi, które brano pod uwagę szacując parametry strukturalne modeli regresji logistycznej były: wyniki badań laboratoryjnych, płeć i wiek pacjenta z zakażeniem SARS-CoV-2. Analizy poszczególnych zbiorów zmiennych niezależnych i modeli z nich budowanych prowadzone były pod kątem weryfikacji: statystycznej istotności parametrów modelu, poziomu poprawności klasyfikacji przypadków, oceny dopasowania modelu do danych.

A. Grupa I

Otrzymano model, którego parametry zawiera tabela 13.

Tabela 13. Wartości współczynników oszacowanego modelu regresji logistycznej wraz z ich weryfikacją statystycznej istotności – grupa I.

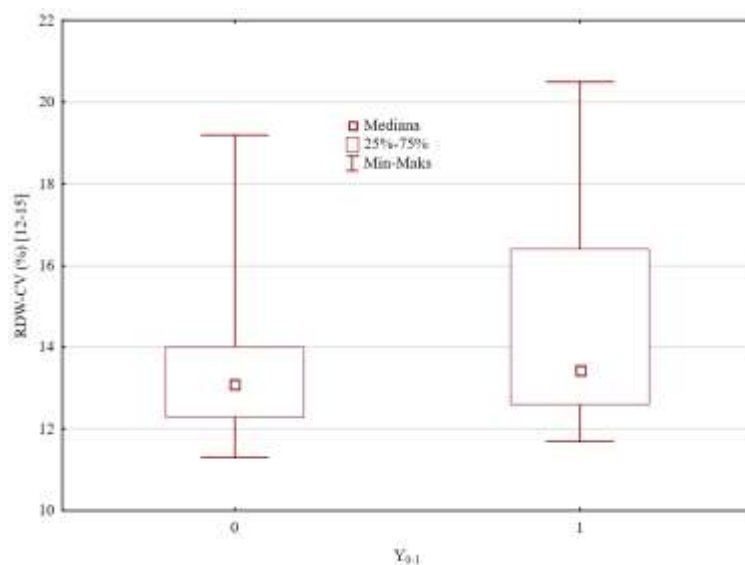
Zmienne objaśniające	b_i	$S(b_i)$	$t(87)$	$p - value$	Iloraz szans
RDW-CV (%) [12-15]	-0,401	0,147	-2,733	0,008	0,67
LDH (U/L) [126-246]	-0,008	0,002	-3,835	0,000	0,99
Stała	9,946				

$P - value < 0,05$ oznacza to, że zmienne w istotnie statystycznie sposób wpływają na zmienną objaśnianą Y_{0-1} . Poprawność klasyfikacji przypadków oceniająca poziom predykcji modelu wynosi 81,11%. Statystyczna istotność wartości statystyki $\chi^2 = 26,993$ i odpowiadająca jej $p - value = 0,000$ wskazuje na dobre dopasowanie modelu do danych.

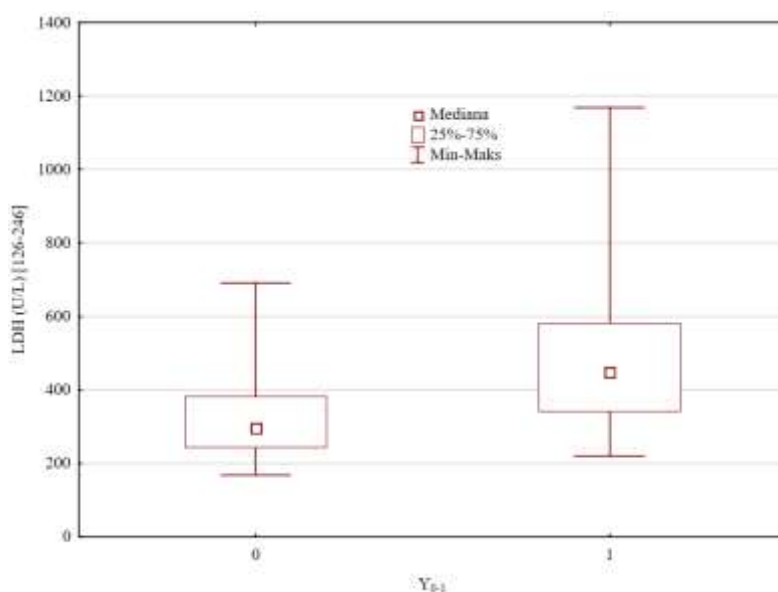
Ryzyko ciężkiego przebiegu COVID w przypadku zmiennej:

- wynik badania laboratoryjnego **RDW-CV (%)**, iloraz szans 0,670 wskazuje, że **ryzyko ciężkiego przebiegu COVID maląo o 33% wraz z obniżeniem wartości poziomu wyniku badania laboratoryjnego **RDW-CV (%) o jednostkę (o 1%)**.**
- wynik badania laboratoryjnego **LDH (U/L)** iloraz szans 0,99 wskazuje, że **ryzyko ciężkiego przebiegu COVID maląo o 1% wraz z obniżeniem wartości poziomu wyniku badania laboratoryjnego **LDH (U/L) o jednostkę (o 1 U/L), czyli o 10% gdy wynik zmaleje o 10 U/L**.**

Na poniższych wykresach 7. i 8. zaprezentowano rozkłady zmiennych - wyników badań laboratoryjnych, w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID.



Wykres 7. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa I).



Wykres 8. Rozkład zmiennej wyniku badania laboratoryjnego LDH (U/L) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa I).

B. Grupa II

Otrzymano model, którego parametry zawiera tabela 14.

Tabela 14. Wartości współczynników oszacowanego modelu regresji logistycznej wraz z ich weryfikacją statystycznej istotności – grupa II.

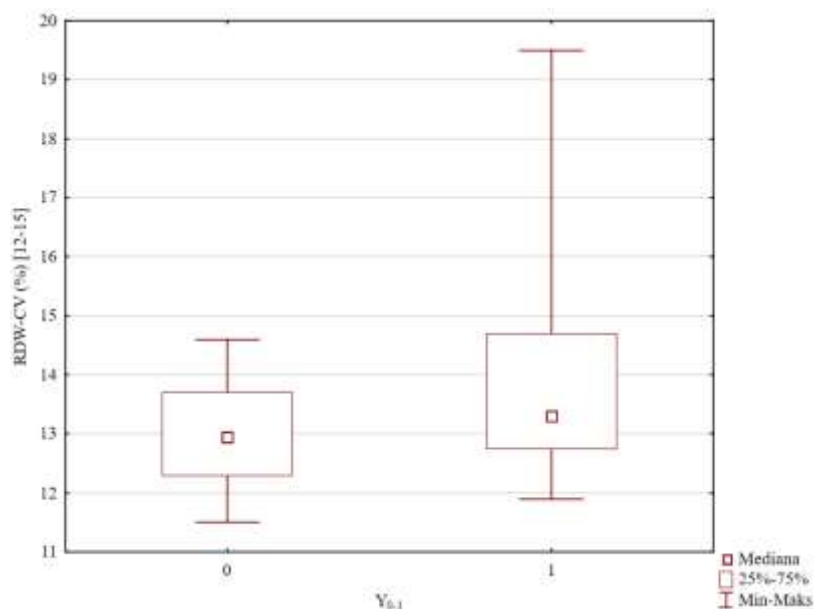
Zmienne objaśniające	b_i	$S(b_i)$	$t(47)$	$p - value$	Iloraz szans
RDW-CV (%) [12-15]	-0,850	0,411	-2,077	0,043	0,426
LDH (U/L) [126-246]	-0,012	0,004	-3,290	0,002	0,988
stała	16,677				

$P - value < 0,05$ oznacza to, że zmienne w istotnie statystycznie sposób wpływają na zmienną objaśnianą Y_{0-1} . Poprawność klasyfikacji przypadków oceniająca poziom predykcji modelu wynosi 78,0%. Statystyczna istotność wartości statystyki $\chi^2 = 23,943$ i odpowiadająca jej $p - value = 0,0001$ wskazuje na dobre dopasowanie modelu do danych.

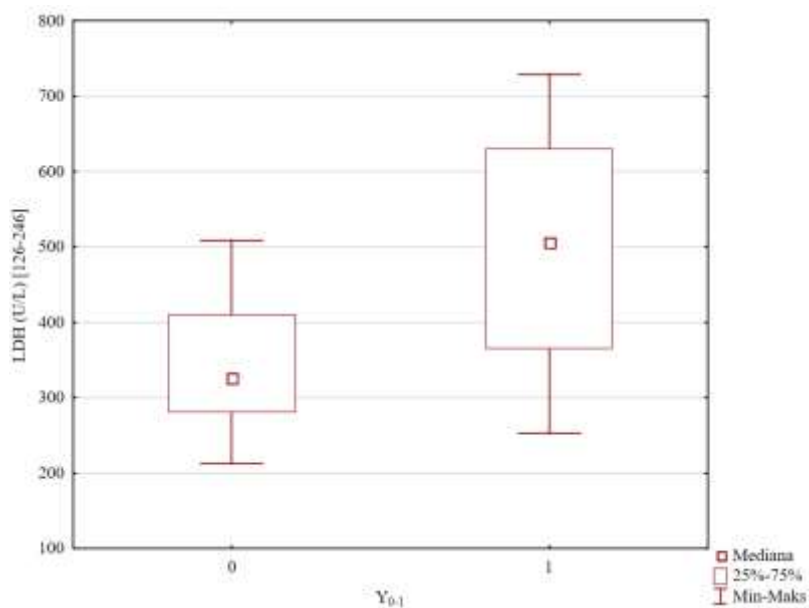
Ryzyko ciężkiego przebiegu COVID w przypadku zmiennej:

- wynik badania laboratoryjnego **RDW-CV (%)**, iloraz szans 0,43 wskazuje, że **ryzyko ciężkiego przebiegu COVID maląo o 57% wraz z obniżeniem wartości poziomu wyniku badania laboratoryjnego **RDW-CV (%) o jednostkę (o 1%)****
- wynik badania laboratoryjnego **LDH (U/L)** iloraz szans 0,99 wskazuje, że **ryzyko ciężkiego przebiegu COVID maląo o 1% wraz z obniżeniem wartości poziomu wyniku badania laboratoryjnego **LDH (U/L) o jednostkę (o 1 U/L), czyli o ok. 10% gdv wynik zmaleje o 10 U/L.****

Na poniższych wykresach 9. i 10. zaprezentowano rozkłady zmiennych - wyników badań laboratoryjnych w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID.



Wykres 9. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa II).



Wykres 10. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego LDH (U/L) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa II).

C. Grupa III

Otrzymano model, którego parametry zawiera tabela 15.

Tabela 15. Wartości współczynników oszacowanego modelu regresji logistycznej wraz z ich weryfikacją statystycznej istotności – grupa III.

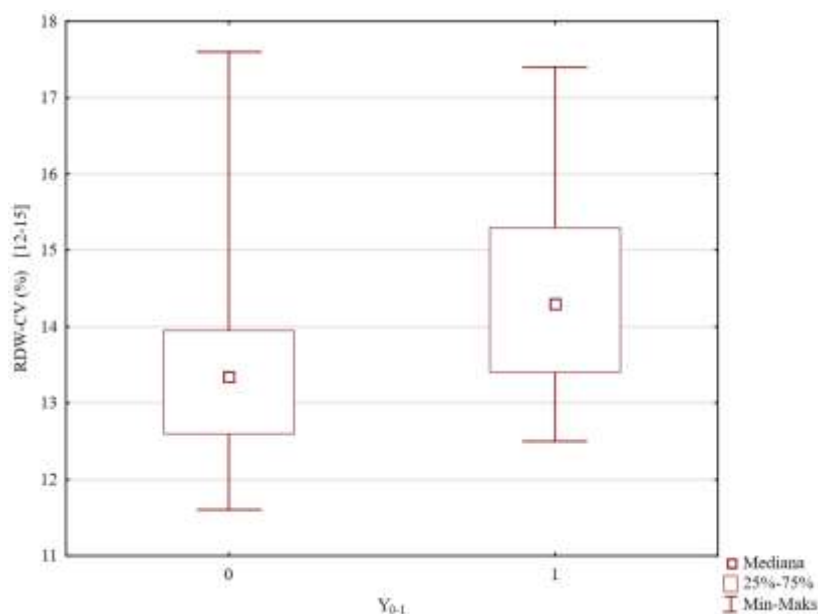
Zmienne objaśniające	b_i	$S(b_i)$	$t(87)$	$p - value$	Iloraz szans
RDW-CV (%) [12-15]	-0,735	0,132	-2,299	0,026	0,48
LDH (U/L) [126-246]	-0,009	0,004	-2,379	0,022	0,99
stała	15,146				

$P - value < 0,05$ oznacza to, że zmienne w istotnie statystycznie sposób wpływają na zmienną objaśnianą Y_{0-1} . Poprawność klasyfikacji przypadków oceniająca poziom predykcji modelu wynosi 84,78%. Statystyczna istotność wartości statystyki $\chi^2 = 14,608$ i odpowiadająca jej $p - value = 0,0067$ wskazuje na dobre dopasowanie modelu do danych.

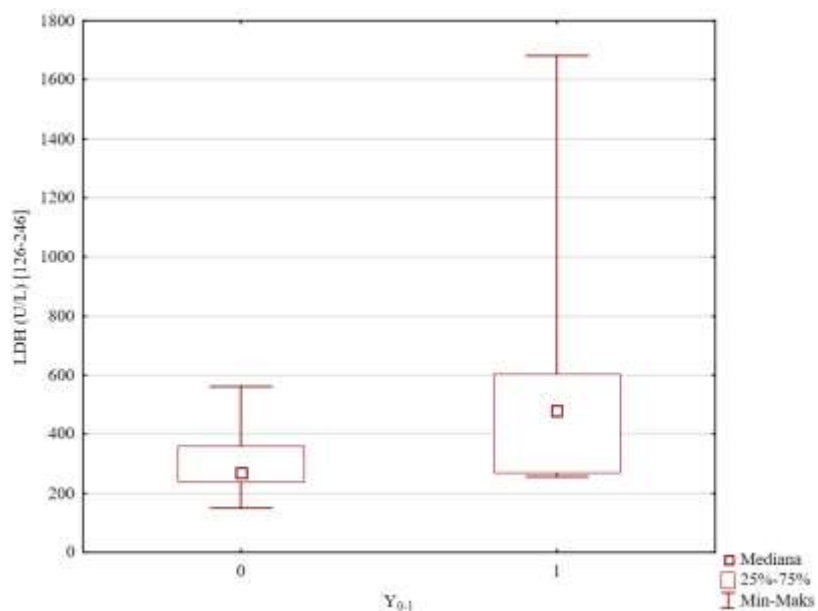
Ryzyko ciężkiego przebiegu COVID w przypadku zmiennej:

- wynik badania laboratoryjnego **RDW-CV (%)**, iloraz szans 0,48 wskazuje, że **ryzyko ciężkiego przebiegu COVID maląo o 52% wraz z obniżeniem wartości poziomu wyniku badania laboratoryjnego **RDW-CV (%) o jednostkę (o 1%)****
- wynik badania laboratoryjnego **LDH (U/L)** iloraz szans 0,99 wskazuje, że **ryzyko ciężkiego przebiegu COVID maląo o 1% wraz z obniżeniem wartości poziomu wyniku badania laboratoryjnego **LDH (U/L) o jednostkę (o 1 U/L)**, czyli o ok. 10% gdv wynik zmaleje o 10 U/L.**

Na poniższych wykresach 11. i 12. zaprezentowano rozkłady zmiennych - wyników badań laboratoryjnych w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID.



Wykres 11. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa III).



Wykres 12. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego LDH (U/L) w podziale na dwie grupy dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID (grupa III).

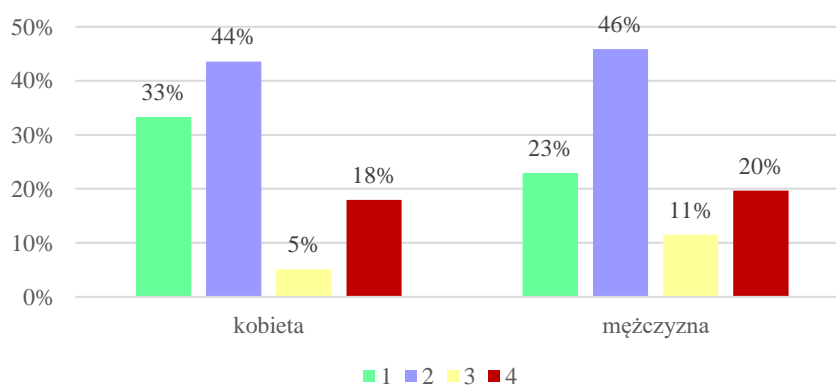
IV. Analiza zależności parametrów fizjologicznych: wiek, płeć i BMI, a ciężkością przebiegu COVID-19

- ◆ Analiza w odniesieniu do 4-stopniowej skali COVID-19

A. Grupa I

Tabela 16. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (1-4) a płcią pacjentów – grupa I.

Płeć badanych	Przebieg COVID				razem
	1	2	3	4	
kobieta	13	17	2	7	39
mężczyzna	14	28	7	12	61
razem	27	45	9	19	100



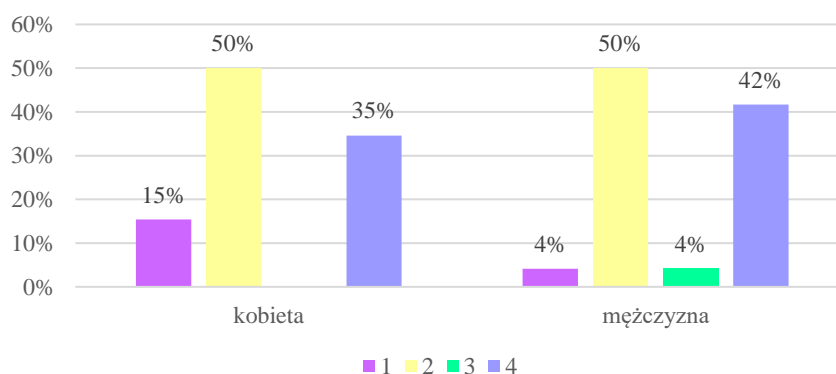
Wykres 13 Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (1-4) w podziale na płeć pacjenta (grupa I).

Wartość statystyki w teście niezależności zmiennych χ^2 Pearsona = 2,0802 i odpowiadająca jej $p - value = 0,5559 > 0,05$. Zatem na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ brak podstaw do odrzucenia hipotezy o niezależności badanych zmiennych. Zatem nie ma statystycznie istotnego związku pomiędzy płcią pacjenta a skalą COVID (1-4).

B. Grupa II

Tabela 17. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (1-4) a płcią pacjentów – grupa II.

Płeć badanych	Przebieg COVID				razem
	1	2	3	4	
kobieta	4	13		9	26
mężczyzna	1	12	1	10	24
razem	5	25	1	19	50



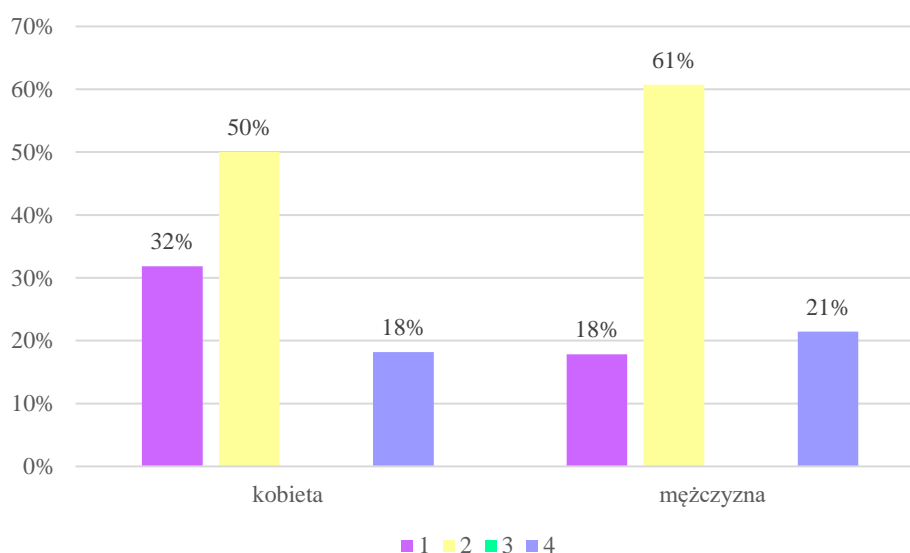
Wykres 14. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (1-4) w podziale na płeć pacjenta (grupa II).

Wartość statystyki w teście niezależności zmiennych χ^2 Pearsona = 2,8171 i odpowiadająca jej $p - value = 0,4207 > 0,05$. Zatem na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ brak podstaw do odrzucenia hipotezy o niezależności badanych zmiennych. Zatem nie ma statystycznie istotnego związku pomiędzy płcią pacjenta a skalą COVID (1-4).

C. Grupa III

Tabela 18. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID a płcią pacjentów – grupa III.

Płeć badanych	Przebieg COVID				razem
	1	2	3	4	
kobieta	7	11		4	22
mężczyzna	5	17		6	28
razem	12	28		10	50



Wykres 15. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (1-4) w podziale na płeć pacjenta (grupa III).

Wartość statystyki w teście niezależności zmiennych χ^2 Pearsona = 1,3180 i odpowiadająca jej $p - value = 0,5174 > 0,05$. Zatem na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ brak podstaw do odrzucenia hipotezy o niezależności badanych zmiennych. Zatem nie ma statystycznie istotnego związku pomiędzy płcią pacjenta a skala COVID.

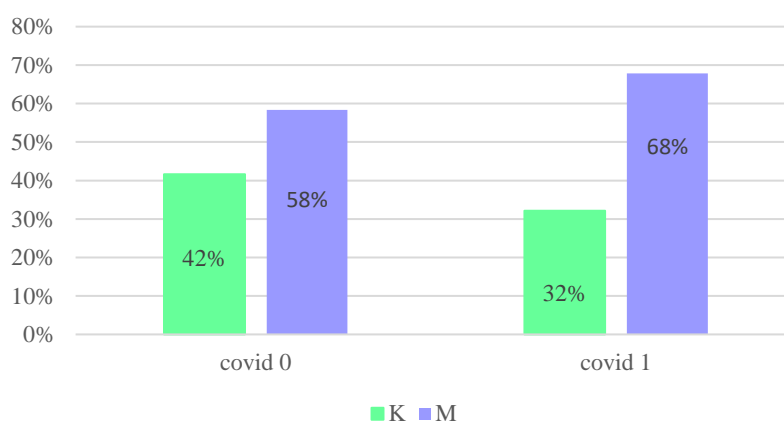
◆ Analiza w odniesieniu do 2-stopniowej skali COVID-19

Zastosowanie skali 2-stopniowej pozwoliło na dokonanie szerszej analizy wśród poszczególnych grup pacjentów, co przedstawiono poniżej:

A. Grupa I

Tabela 19. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (0-1) a płcią pacjentów – grupa I.

Płeć badanych	Przebieg COVID		razem
	0	1	
kobieta	30	9	39
mężczyzna	42	19	61
razem	72	28	100



Wykres 16. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (0-1) w podziale na płeć pacjenta – grupa I

Z analizy wykresu wynika, że w badanej grupie pacjentów istnieje zależność pomiędzy przebiegiem covid: w grupie cięższego przebiegu covid (1) większość stanowili mężczyźni, a lżejszego (0) kobiety. Jednakże wartość statystyki w teście niezależności zmiennych $\chi^2 Pearsona = 0,7686$ odpowiadająca jej $p - value = 0,3806 > 0,05$ wskazuje na to, że nie jest to zależność statystycznie istotna.

Tabela 20. Zależność pomiędzy wiekiem pacjenta (kategorie wiekowe: 18-64 r.ż. i >65 r.ż.) a skalą COVID (0-1) – grupa I:

zmienna	kategoria	covid			$\chi^2 Pearsona$	$p - value$
		0	1			
wiek	18-64	33	14	47	0,1405	0,7078
	>65	39	14	53		
	Ogół	72	28	100		

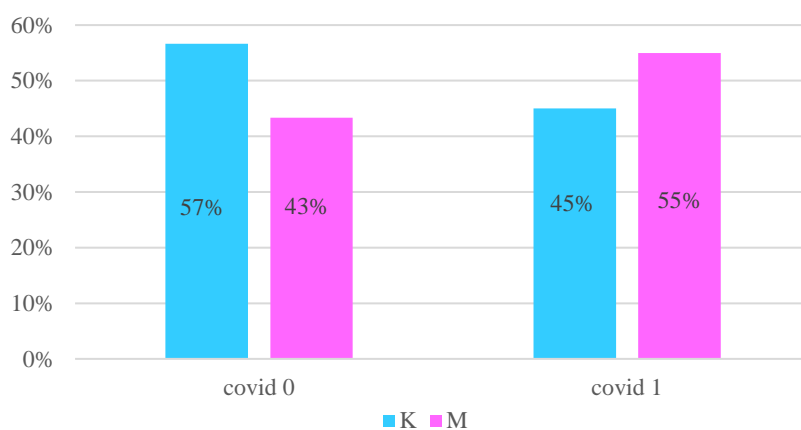
Nie ma zatem statystycznie istotnej zależności pomiędzy wiekiem a skalą covid (0-1), bo $p - value > 0,05$.

Nie oceniano zależności ciężkości przebiegu COVID-19 i BMI w grupie I, z uwagi na brak danych.

B. Grupa II

Tabela 21. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (0-1) a płcią pacjentów – grupa II.

Płeć badanych	Przebieg COVID		razem
	0	1	
kobieta	17	9	26
mężczyzna	13	11	24
razem	30	20	50



Wykres 17. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (0-1) w podziale na płeć pacjenta - grupa II.

Z analizy rysunku wynika, że w badanej grupie pacjentów istnieje zależność pomiędzy przebiegiem covid: w grupie cięższego przebiegu covid (1) większość stanowili mężczyźni, a lżejszego (0) kobiety. Jednakże wartość statystyki w teście niezależności zmiennych χ^2 Pearsona = 0,6544 odpowiadająca jej $p - value = 0,4186 > 0,05$ wskazuje na to, że nie jest to zależność statystycznie istotna.

Tabela 22. Zależność pomiędzy wiekiem pacjenta (kategorie wiekowe: 18-64 r.ż. i >65 r.ż.), BMI a skalą COVID (0-1) – grupa II:

zmienna	kategoria	covid			$\chi^2 Pearsona$	<i>p</i> – value
		0	1			
wiek	18-64	14	9	23	0,0134	0,9078
	>65	16	11	27		
BMI	prawidłowe i nadwaga	20	10	30	1,3889	0,2386
	otyłość	10	10	20		
	Ogół	30	20	50		

Tabela 23. Zależność pomiędzy skalą COVID (0-1) z podziałem wg BMI w grupach pacjentów wg wieku (18-64 r.ż. i > 65 r.ż.) – grupa II:

		BMI	covid		$\chi^2 Pearsona$	<i>p</i> – value
			0	1		
wiek	18-64	prawidłowe i nadwaga	11	3	4,7069	0,0300
		otyłość	3	6		
	>65	prawidłowe i nadwaga	9	7	0,1473	0,7011
		otyłość	7	4		
		Ogół	30	20		

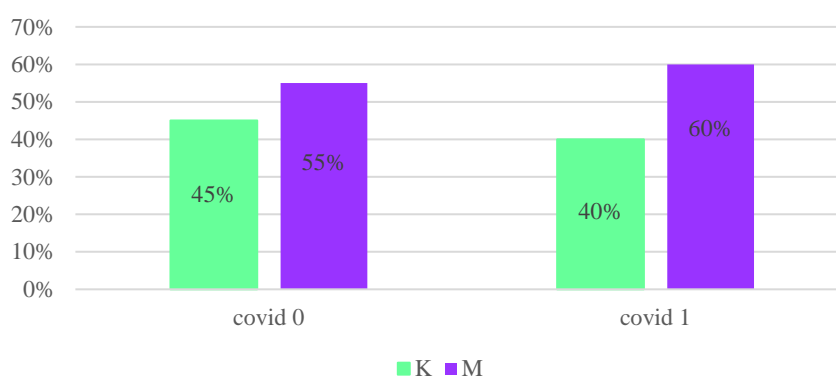
Nie ma statystycznie istotnej zależności pomiędzy wiekiem a 2-stopniową skalą Covid, jak również nie ma zależności między BMI a skalą Covid (0-1).

Natomiast w podziale pacjentów na kategorie wiekowe, istnieje statystycznie istotna zależność w tzw. młodszej kategorii wiekowej, tj. 18-64 lat (im wyższe BMI tym cięższy przebieg COVID-19).

C. Grupa III

Tabela 24. Rozkład liczebności pomiędzy skalą COVID (0-1) a płcią pacjentów – grupa III.

Płeć badanych	Przebieg COVID		razem
	0	1	
kobieta	18	4	22
mężczyzna	22	6	28
razem	40	10	50



Wykres 18. Rozkład częstości przyporządkowania do skali COVID (0-1) w podziale na płeć pacjenta – grupa III.

Z analizy wykresu wynika, że w badanej grupie pacjentów istnieje zależność pomiędzy przebiegiem covid: w grupie cięższego przebiegu covid (1) większość stanowili mężczyźni, a lżejszego (0) kobiety. Jednakże wartość statystyki w teście niezależności zmiennych χ^2 Pearsona = 0,08117 odpowiadająca jej $p - value = 0,7757 > 0,05$ wskazuje na to, że nie jest to zależność statystycznie istotna.

W poniższych tabelach 24. i 25. wskazano wskaźniki laboratoryjne różnicujące w sposób istotny pacjentów w grupie III w zależności pomiędzy wiekiem pacjentów, BMI a skalą zakażenia COVID.

Z uwagi na małą liczbę pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID, w analizie nie uzyskano statystycznie istotnych wskaźników laboratoryjnych różnicujących grupę w zależności od płci.

Tabela 25. Zależność pomiędzy wiekiem pacjenta (kategorie wiekowe: 18-64 r.ż. i >65 r.ż.), BMI a skalą COVID (0-1) – grupa III:

zmienna	kategoria	covid			$\chi^2 Pearsona$	<i>p</i> – value
		0	1			
wiek	18-64	14	1	15	2,3810	0,1228
	>65	26	9	35		
BMI	prawidłowe i nadwaga	32	6	38	1,37544	0,1853
	otyłość	8	4	12		
	Ogół	40	10	50		

Tabela 26. Zależność pomiędzy skalą COVID (0-1) z podziałem wg BMI w grupach pacjentów wg wieku (18-64 r.ż. i > 65 r.ż.) – grupa III:

		BMI	covid		$\chi^2 Pearsona$	<i>p</i> – value
			0	1		
wiek	18-64	prawidłowe i nadwaga	11		2,9464	0,0861
		otyłość	3	1		
	>65	prawidłowe i nadwaga	21	6	0,7541	0,3852
		otyłość	5	3		
		Ogół	40	10		

Nie ma statystycznie istotnej zależności pomiędzy wiekiem a 2-stopniową skalą Covid, jak również nie ma zależności między BMI a skalą Covid (0-1).

5.2.2 Badanie związku wartości wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych chorych a wystąpieniem powikłań u chorych z COVID-19

Hipoteza II:

Istnieje związek między stanem klinicznym (wartościami wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych) chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 w chwili przyjęcia do szpitala a wystąpieniem powikłań u chorych z COVID-19 (cel dodatkowy).

Do wskazania, które z wyników wyjściowych badań laboratoryjnych istotnie różnicują pacjentów, u których wystąpiło/nie wystąpiło powikłanie, zastosowano nieparametryczny test U Manna – Whitney (jeśli różnica w poziomie wyników badań laboratoryjnych jest statystycznie istotna to (**p**) $p\text{-value} < 0,05$). Oznaczono: dwie niezależne grupy: 1 – powikłanie wystąpiło, 0 – powikłanie nie wystąpiło. Tabele 28-32, 34-36, 38 i 39 zawierają parametry badań laboratoryjnych pacjentów, które w istotny sposób różnicowały pacjentów na dwie wymienione grupy.

Objaśnienie dodatkowe do poniżej przedstawionych danych:

Wartość dodatnia statystyki Z (w tabelach) oznacza, że mediana dla grupy 0 (powikłanie nie występuje) jest zdecydowanie niższa niż dla grupy 1 (powikłanie występuje). A wartość ujemna statystyki Z na odwrót, czyli dla grup pacjentów bez powikłań jest wyższa.

A. Grupa I

W tabeli 27 zaprezentowano powikłania u chorych z COVID-19 i ich występowanie w podziale na płeć pacjenta.

Tabela 27. Liczebność i częstość występowania powikłania według płci badanych – grupa I.

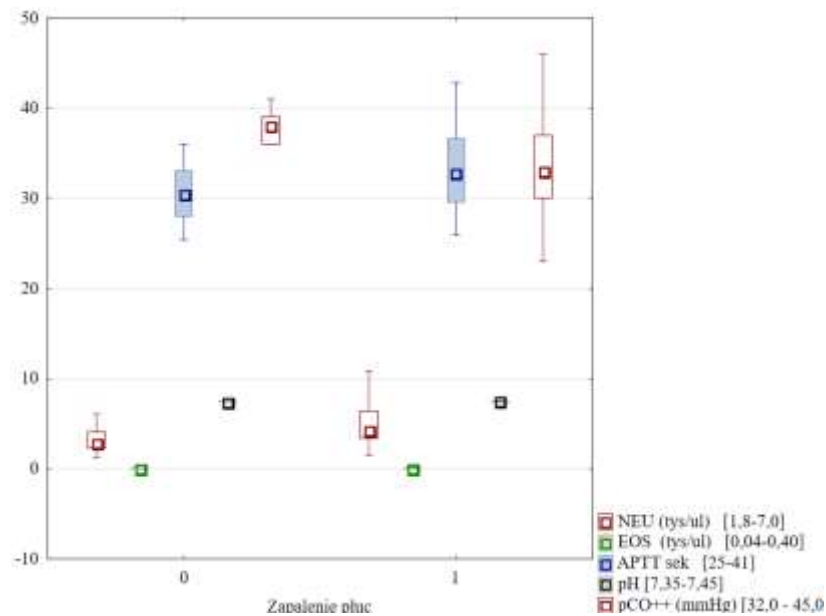
Rodzaj powikłania	Płeć badanych			
	kobieta		mężczyzna	
ZAPALENIE PŁUC	32	82%	51	84%
SEPSA	3	8%	7	11%
POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE	4	10%	3	5%
ARDS	7	18%	11	18%
AKI	2	5%	5	8%
INNE (zakażenia bakteryjne)	6	15%	9	15%
razem	39		61	

Tabela 28. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ZAPALENIE PŁUC oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

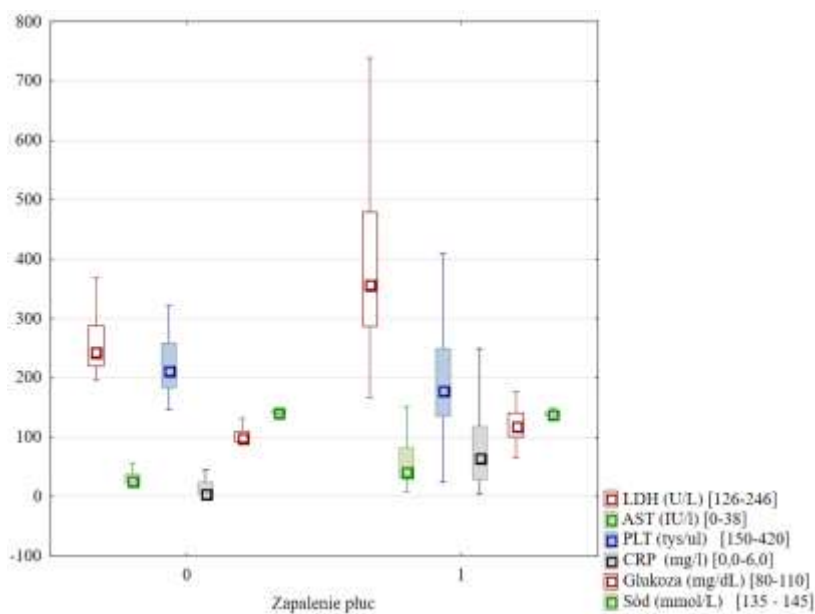
Zmienna	Z	p	1	min	max	0
NEU (tys/ul) [1,8-7,0]	-3,1132	0,0019	78	1,50	13,70	17
EOS (tys/ul) [0,04-0,40]	2,1813	0,0292	78	0,00	0,80	17
PLT (tys/ul) [150-420]	2,0143	0,0440	83	25,00	712,00	17
CRP (mg/l) [0,0-6]	-4,8391	0,0000	83	3,90	382,40	17
LDH (U/L) [126-246]	-4,1784	0,0000	80	168,00	1344,00	16
Ddimery (ng/ml) [0,0-500]	-3,5833	0,0003	77	265,00	10636,70	16
Sód (mmol/L) [135 - 145]	3,5196	0,0004	83	119,50	150,2	17

AST (IU/l) [0-38]	-3,0425	0,0023	79	8,50	413,90	17
Glukoza (mg/dL) [80-110]	-2,8919	0,0038	74	66,30	498,20	17
Ferrytyna (ng/ml) [22-322]	-2,7629	0,0057	66	32,70	7957,80	12
APTT sek [25-41]	-2,2808	0,0226	72	25,90	101,00	17
pH [7,35-7,45]	-3,0298	0,0024	82	7,33	7,60	14
pCO ⁺⁺ (mmHg) [32,0 - 45,0]	1,9604	0,0500	82	23,00	52,00	14

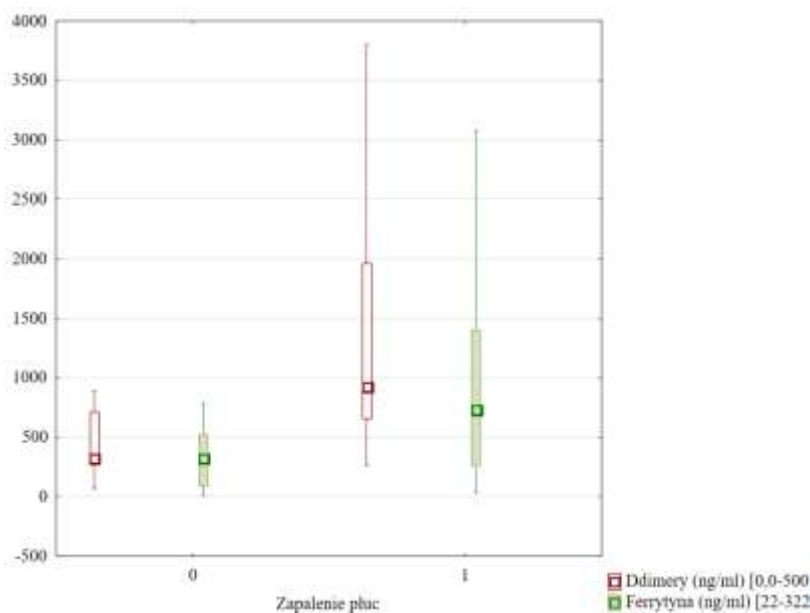
Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne, niebieski – parametry gazometrii



Wykres 19a. Wykresy pudełkowe (cz. 1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 28 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ZAPALENIE PŁUC.



Wykres 19b. Wykresy pudełkowe (cz. 2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 28 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ZAPALENIE PŁUC.

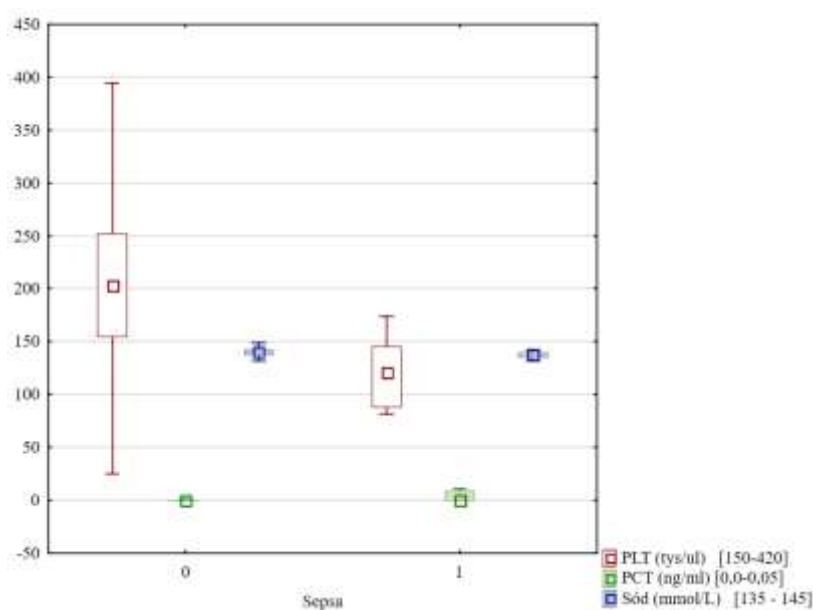


Wykres 19c. Wykresy pudełkowe (cz. 3) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 28 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ZAPALENIE PŁUC.

Tabela 29. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania SEPSA oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Zmienna	Z	p	l	min	max	0
PLT (tys/ul) [150-420]	3,6137	0,0003	10	82,00	174,00	90
PCT (ng/ml) [0,0-0,05]	-2,4067	0,0161	10	0,09	45,00	68
Sód (mmol/L) [135 - 145]	2,1719	0,0299	10	131,40	142,10	90

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne

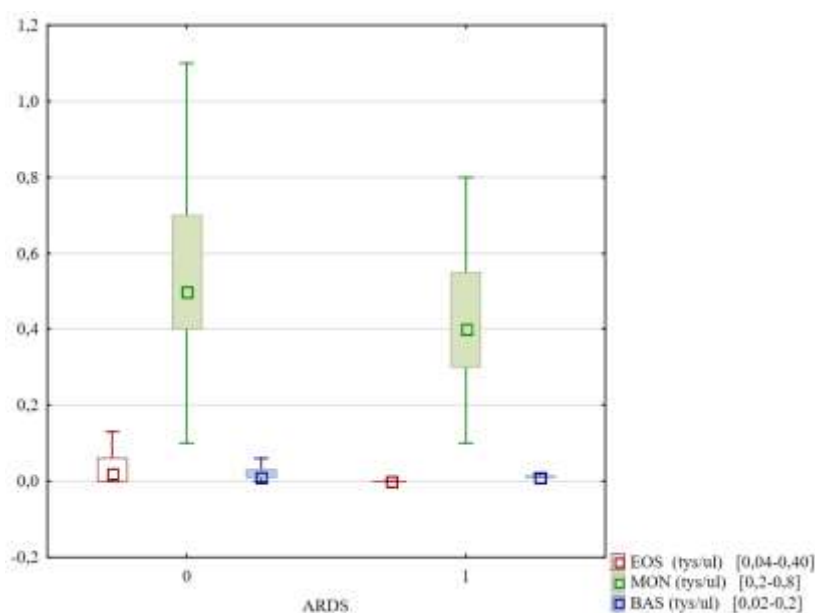


Wykres 20. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 29 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem SEPSA.

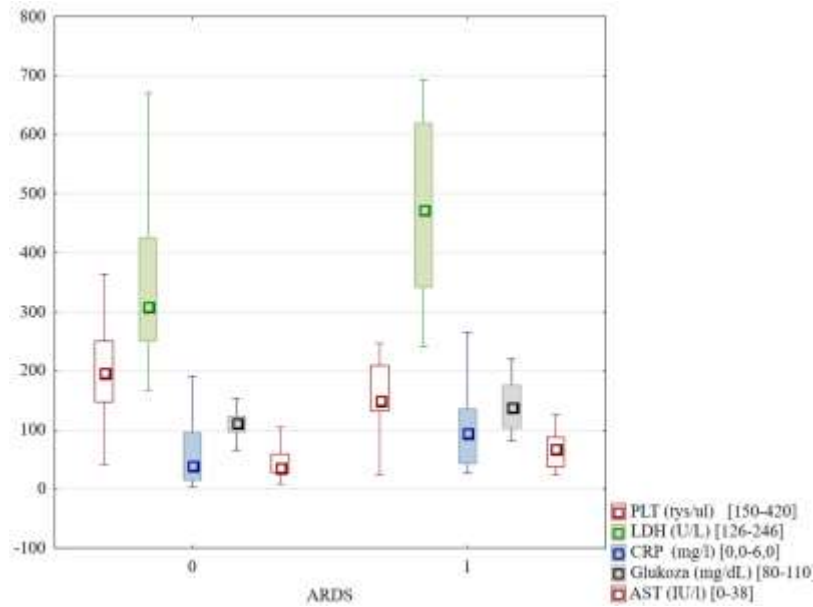
Tabela 30. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy badaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ARDS oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Zmienna	Z	p	1	Min	max	0
EOS (tys/ul) [0,04-0,40]	2,7653	0,0057	16	0,00	2,50	79
MON (tys/ul) [0,2-0,8]	2,1406	0,0323	16	0,20	14,20	79
PLT (tys/ul) [150-420]	2,1355	0,0327	18	25,00	394,00	82
BAS (tys/ul) [0,02-0,2]	2,0111	0,0443	16	0,00	0,04	79
LDH (U/L) [126-246]	-2,9740	0,0029	16	241,00	1344,00	80
CRP (mg/l) [0,0-6]	-2,5722	0,0101	18	27,30	299,30	82
Glukoza (mg/dL) [80-110]	-2,1421	0,0322	18	81,80	294,80	73
AST (IU/l) [0-38]	-2,0971	0,0360	17	25,20	126,70	79

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne



Wykres-21a. Wykresy pudełkowe (cz. 1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 30 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARDS.

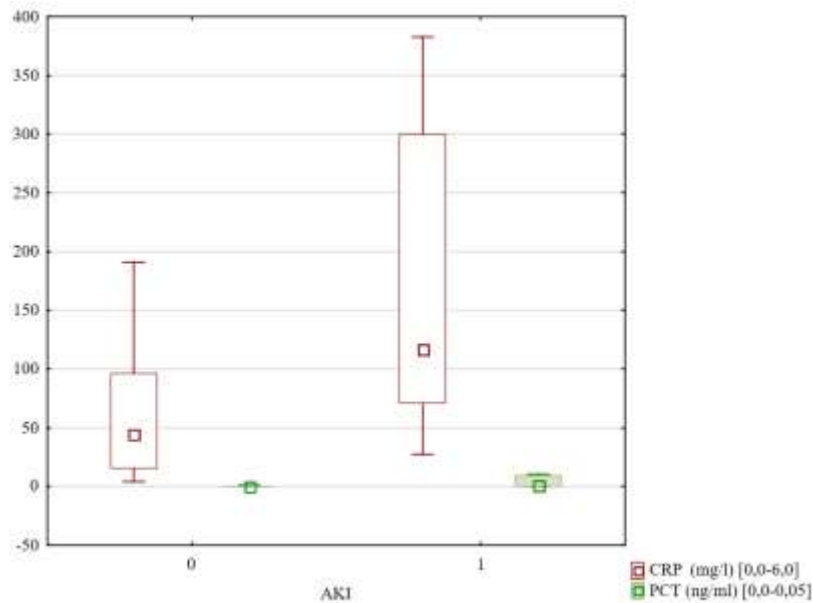


Wykres 21b. Wykresy pudełkowe (cz. 2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 30 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARDS.

Tabela 31. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania AKI oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I.

Zmienna	Z	p	1	min	max	0
PCT (ng/ml) [0,0-0,05]	-3,1124	0,0019	7	0,28	10,70	71
CRP (mg/l) [0,0-6]	-2,2846	0,0223	7	27,20	382,40	93

Kolory komórek tabeli: żółty – parametry biochemiczne

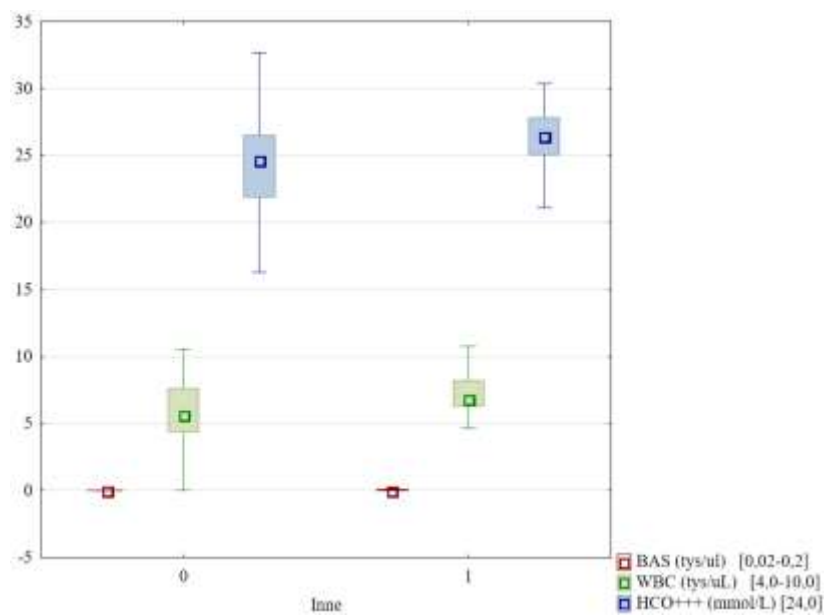


Wykres 22. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 31 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem AKI.

Tabela 32. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania INNE oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa I

Zmienna	Z	p	1	min	max	0
BAS (tys/ul) [0,02-0,2]	2,4737	0,0134	15	0,00	0,30	80
WBC (tys/uL) [4,0-10,0]	-1,9983	0,0457	15	4,64	10,75	85
HCO+++ (mmol/L) [24,0]	-1,9624	0,0497	14	20,90	30,40	82

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, niebieski – parametry gazometrii



Wykres 23. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 32 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem INNE.

B. Grupa II

W tabeli 33 zaprezentowano powikłania u chorych z COVID-19 i ich występowanie w podziale na płeć pacjenta.

Tabela 33. Liczebność i częstość występowania powikłania według płci badanych – grupa II.

Rodzaj powikłania	Płeć badanych			
	kobieta		mężczyzna	
ZAPALENIE PŁUC	25	96%	24	100%
SEPSA	1	4%		
POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE	2	8%	1	4%
ARDS	9	35%	10	42%
AKI				
INNE			1	4%
razem	37		36	

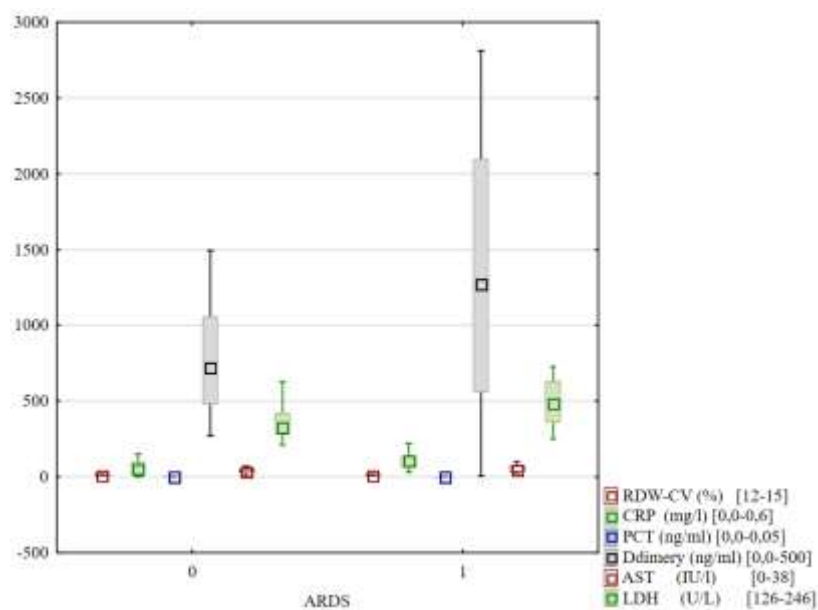
Do wskazania, które z wyników wyjściowych badań laboratoryjnych istotnie różnicują pacjentów, u których wystąpiło/nie wystąpiło powikłanie zastosowano nieparametryczny test U Manna – Whitneya. Oznaczono: dwie niezależne grupy: 1 – powikłanie wystąpiło, 0 – powikłanie nie wystąpiło. Test wykonano tylko dla powikłania ARDS ze względu na przedstawione w tabeli 33 liczebności.

Tabela 34. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ARDS oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa II.

Zmienna	Z	p	1	min	max	0
RDW-CV (%) [12-15]	-2,3685	0,0179	19	11,90	19,50	31
CRP (mg/l) [0,0-0,6]	-3,0580	0,0022	19	28,92	220,57	31
PCT (ng/ml) [0,0-0,05]	-3,0980	0,0019	19	0,02	2,01	31
Ddimery (ng/ml) [0,0-500]	-2,1386	0,0325	19	5,70	18636,0 0	31
AST (IU/l) [0-38]	-2,4784	0,0132	19	27,00	135,00	31
LDH (U/L) [126-246]	-3,1480	0,0016	19	253,00	729,00	31

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne

Wartość dodatnia statystyki **Z** oznacza, że mediana dla grupy 0 (powikłanie nie występuje) jest zdecydowanie niższa niż dla grupy 1 (powikłanie występuje). A wartość ujemna statystyki **Z** na odwrót, czyli bez powikłań jest wyższa. Analogicznie poniżej w podziale na płeć pacjenta – wartość ujemna - wynik mediany dla M jest wyższy.



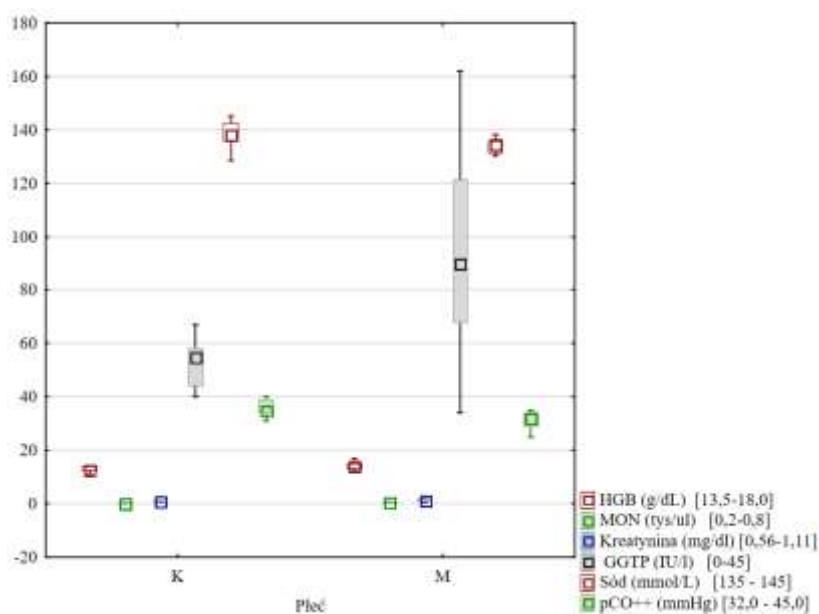
Wykres 24. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 34 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARDS.

Dla powikłania: ZAPALENIE PŁUC i ARDS wykonano również analizę istotności różnic pacjentów, u których powikłanie wystąpiło (1), ale w podziale na grupy wg płci pacjenta.

Tabela 35. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ARDS w podziale na płeć pacjenta – grupa II.

Zmienna	Z	p	K	M	K		M	
			1		min	max	min	max
HGB (g/dL) [13,5-18,0]	-2,0821	0,0373	9	10	11,20	14,10	3,97	5,43
MON (tys/ul) [0,2-0,8]	-2,0412	0,0412	9	10	0,20	0,50	0,20	0,90
Kreatynina (mg/dl) [0,56-1,11]	-2,7353	0,0062	9	10	0,68	1,02	0,67	2,79
GGTP (IU/l) [0-45]	-2,3575	0,0184	9	8	20,00	90,00	34,00	162,00
Sód (mmol/L) [135 - 145]	2,1637	0,0305	9	10	128,40	145,20	123,90	138,30
pCO ₂ (mmHg) [32,0 - 45,0]	2,3270	0,0200	9	10	31,00	40,00	25,00	35,00

kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne, niebieski – parametry gazometrii

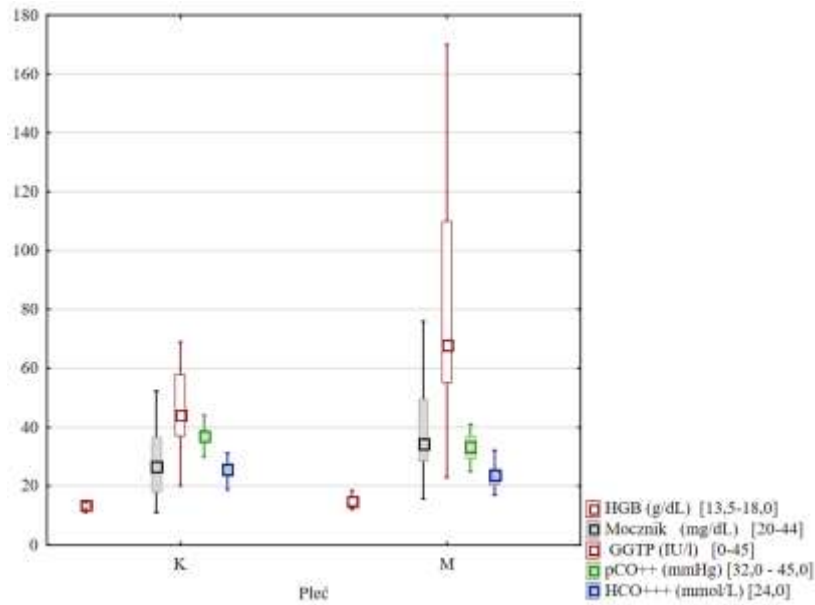


Wykres 25. Wykresy pudełkowe obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 35 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ARDS w podziale na płeć pacjenta.

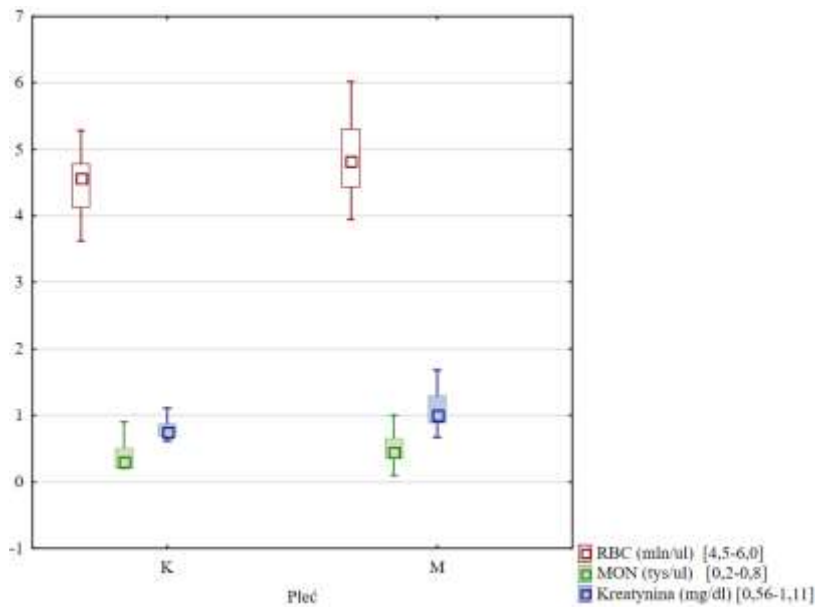
Tabela 36. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta – grupa II.

Zmienna	Z	p	K	M	K		M	
			1		min	max	min	max
RBC (mln/ul) [4,5-6,0]	-2,4100	0,0160	25	24	3,62	5,28	3,95	6,02
HGB (g/dL) [13,5-18,0]	-2,8200	0,0048	25	24	11,2	15	12	18,6
MON (tys/ul) [0,2-0,8]	-2,2500	0,0244	25	24	0,2	0,9	0,1	1
Mocznik (mg/dL) [20-44]	-2,0300	0,0424	25	24	11,2	193,7	15,8	107,5
Kreatynina (mg/dl) [0,56-1,11]	-3,4400	0,0006	25	24	0,61	1,65	0,67	2,79
GGTP (IU/l) [0-45]	-2,2790	0,0227	18	19	20	137	23	377
pCO ⁺⁺ (mmHg) [32,0 - 45,0]	2,3400	0,0193	25	24	30	44	25	41
HCO ⁺⁺⁺ (mmol/L) [24,0]	2,1000	0,0357	25	24	18,9	33,4	17,1	32,1

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne, niebieski – parametry gazometrii



Wykres 26a. Wykresy pudełkowe (cz.1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 36 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.



Wykres 26b. Wykresy pudełkowe (cz.2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 36 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.

C. Grupa III

W tabeli 37 zaprezentowano powikłania u chorych z COVID-19 i ich występowanie w podziale na płeć pacjenta.

Tabela 37. Liczebność i częstość występowania powikłania według płci badanych – grupa III.

Rodzaj powikłania	Płeć badanych			
	kobieta		mężczyzna	
ZAPALENIE PŁUC	20	91%	27	96%
SEPSA				
POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE	1	5%	4	14%
ARDS	4	18%	6	21%
AKI	1	5%		
INNE	2	9%	3	11%
razem	28		40	

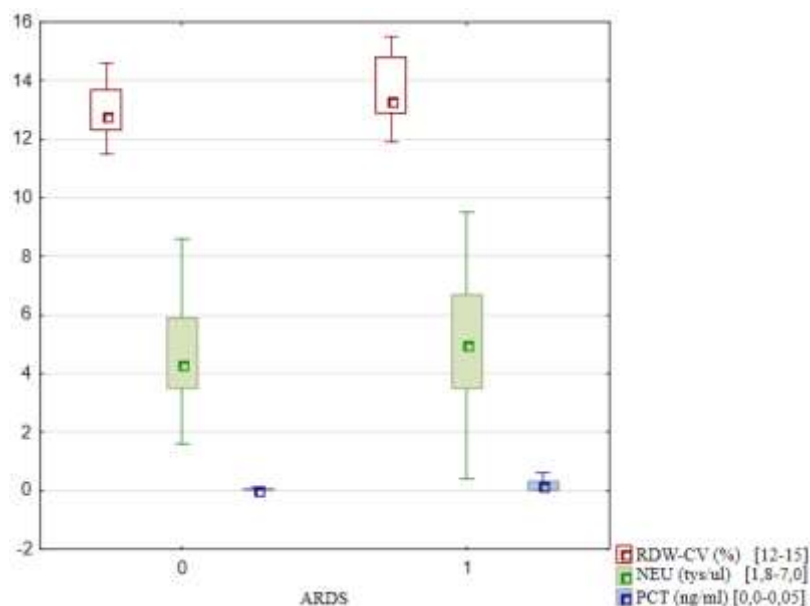
Do wskazania, które z wyników wyjściowych badań laboratoryjnych istotnie różnicują pacjentów, u których wystąpiło/nie wystąpiło powikłanie zastosowano nieparametryczny test U Manna – Whitneya. Oznaczono: dwie niezależne grupy: 1 – powikłanie wystąpiło, 0 – powikłanie nie wystąpiło. Test wykonano tylko dla powikłania ARDS ze względu na przedstawione w tabeli 1 liczebności.

Tabela 38. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów dla powikłania ARDS oraz wartość maksymalna i minimalna dla grupy (1 – powikłanie wystąpiło) – grupa III.

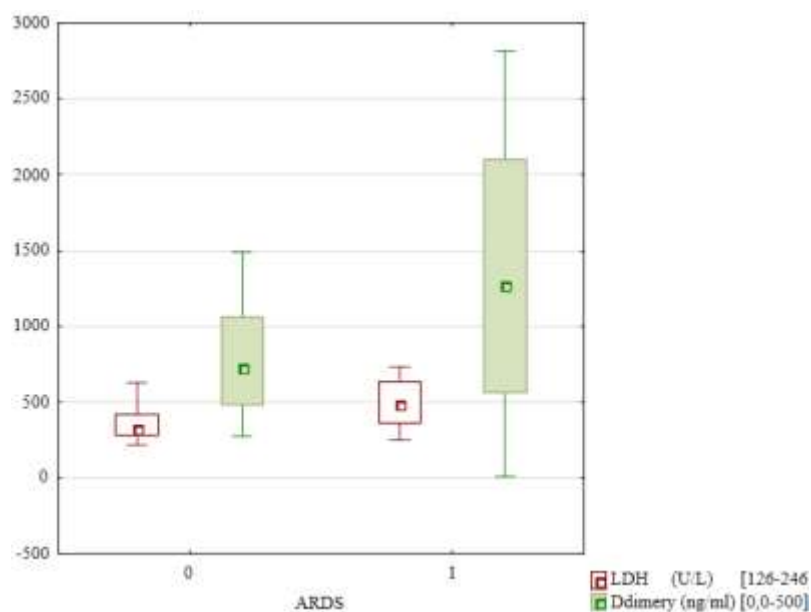
Zmienna	Z	p	1	min	max	0
RDW-CV (%) [12-15]	-2,2573	0,0240	10	12,50	17,4	40
NEU (tys/ul) [1,8-7,0]	-2,0985	0,0359	10	2,80	15,8	40
PCT (ng/ml) [0,0-0,05]	-3,0828	0,0021	10	0,07	2,2	40
Ddimery (ng/ml) [0,0-500]	-1,9825	0,0498	10	434,00	5991,0	40
LDH (U/L) [126-246]	-2,5752	0,0100	9	256,00	1682,0	37

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne

Wartość dodatnia statystyki **Z** oznacza, że mediana dla grupy 0 (powikłanie nie występuje) jest zdecydowanie niższa niż dla grupy 1 (powikłanie występuje). A wartość ujemna statystyki **Z** na odwrót, czyli bez powikłań jest wyższa. Analogicznie w podziale na płeć pacjenta – wartość ujemna - wynik mediany dla M jest wyższy.



Wykres 27a. Wykresy pudełkowe (cz. 1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARSD.



Wykres 27b. Wykresy pudełkowe (cz. 2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z powikłaniem ARSD.

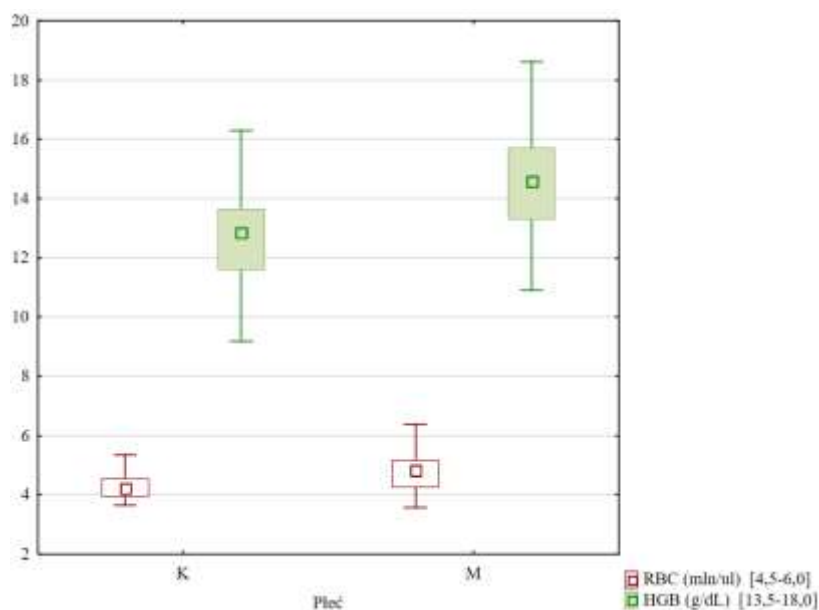
Dla grupy pacjentów z ARDS (1) - powikłanie wystąpiło, nie było statystycznie istotnych różnic w poziomach przeciętnych wyników badań laboratoryjnych pomiędzy grupami K i M. Wszystkie p-value w teście UManna-Whitneya były $> 0,05$.

Dla powikłania ZAPALENIE PŁUC wykonano również analizę istotności różnic pacjentów, u których powikłanie wystąpiło (1), ale w podziale na grupy wg płci pacjenta.

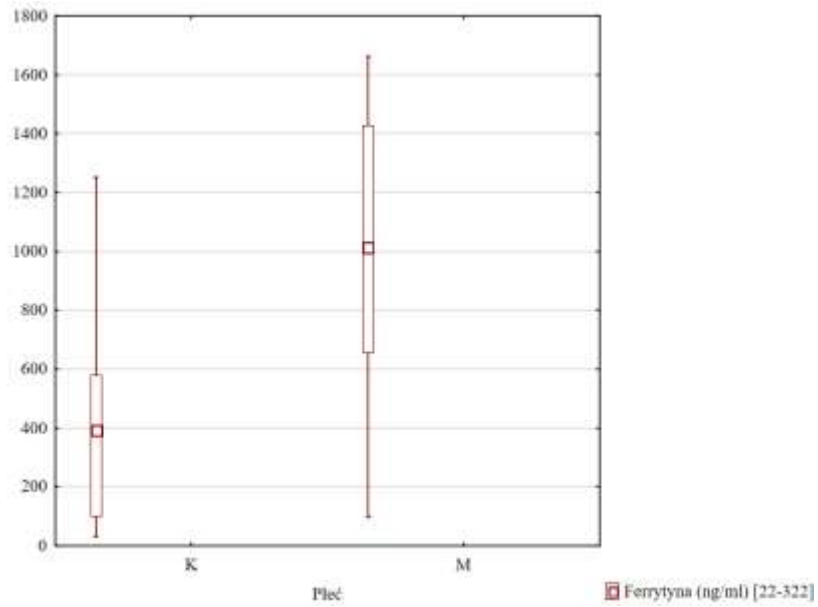
Tabela 39. Wartość statystyki testowej i p-value dla testu U Manna-Whitneya przy określaniu badań laboratoryjnych istotnie różnicujących pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta – grupa III.

Zmienna	Z	p	K	M	K		M	
			1		min	max	min	max
RBC (mln/ul) [4,5-6,0]	-2,4965	0,0125	20	27	2,6	5,4	2,1	6,4
HGB (g/dL) [13,5-18,0]	-2,9918	0,0028	20	27	9,2	16,3	8,5	18,6
Ferrytyna (ng/ml) [22-322]	-2,4912	0,0127	15	11	32,2	1860,6	99,1	3509,4

Kolory komórek tabeli: różowy – parametry morfologii krwi, żółty – parametry biochemiczne



Wykresy 28a. Wykresy pudełkowe (cz.1) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.



Wykresy 28b. Wykresy pudełkowe (cz.2) obrazujące rozkład zmiennych - wyników badań laboratoryjnych z tabeli 38 różnicujących w sposób istotny pacjentów z grupy (1 – powikłanie wystąpiło) dla powikłania ZAPALENIE PŁUC w podziale na płeć pacjenta.

5.2.3 Porównanie grup pacjentów z różnych okresów pandemii, zakażonych różnymi wariantami SARS-CoV-2

Hipoteza III:

Między grupami zakażonych różnymi wariantami wirusa SARS-CoV-2 występują istotne różnice wśród wybranych wyjściowych parametrów laboratoryjnych, u pacjentów o łagodnym i ciężkim przebiegu COVID-19.

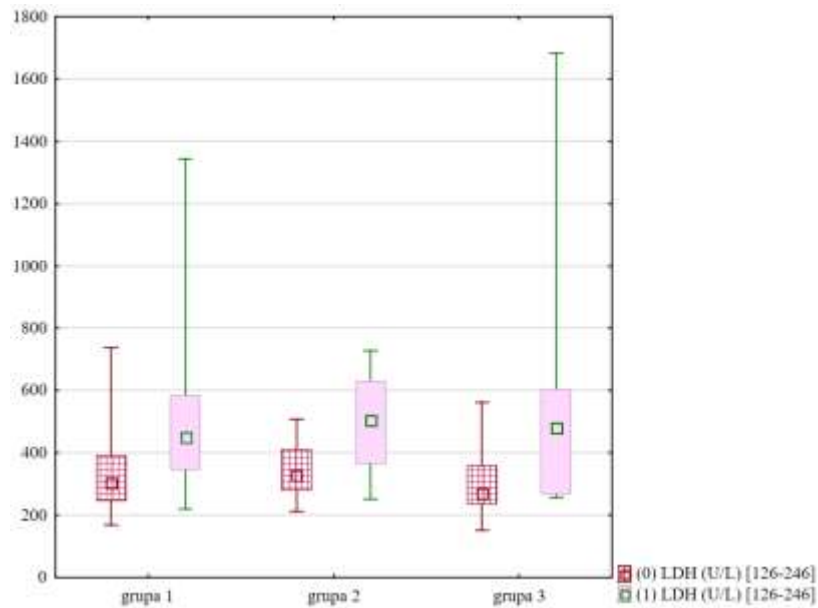
Na podstawie zbudowanych we wcześniejszej analizie statystycznej danych empirycznych modeli regresji logistycznej dla każdej z trzech grup pacjentów, w których przedstawiono istotnie różnicujące wskaźniki laboratoryjne w prognozowaniu ciężkiego przebiegu COVID-19 (w odniesieniu do skali 2-stopniowej COVID), wyodrębniono dwa parametry laboratoryjne – LDH i RDW-CV, które poniżej poddano analizie pomiędzy grupami (grupa I, II, III) – tabele 40, 41 i wykresy 29a, 29b.

Grupa	covid 0-1	% całości (*)	zmienna	N(**)	Średnia	Min	Max	Odch. std.
I	0	72%	LDH (U/L) [126-246]	70	335,5	168	738	120,14
	0		RDW-CV (%) [12-15]	71	13,579	11,3	19,2	1,8
	1	28%	LDH (U/L) [126-246]	26	524,692	220	1344	272,72
	1		RDW-CV (%) [12-15]	28	14,514	11,7	20,6	2,52
II	0	60%	LDH (U/L) [126-246]	30	347,5	213	508	88,23
	0		RDW-CV (%) [12-15]	30	12,96	11,5	14,6	0,92
	1	40%	LDH (U/L) [126-246]	20	506,65	253	729	147,43
	1		RDW-CV (%) [12-15]	20	13,83	11,9	19,5	1,73
III	0	80%	LDH (U/L) [126-246]	37	310,135	151	561	110,69
	0		RDW-CV (%) [12-15]	40	13,443	11,6	17,6	1,23
	1	20%	LDH (U/L) [126-246]	9	567,444	256	1682	443,63
	1		RDW-CV (%) [12-15]	10	14,51	12,5	17,4	1,43

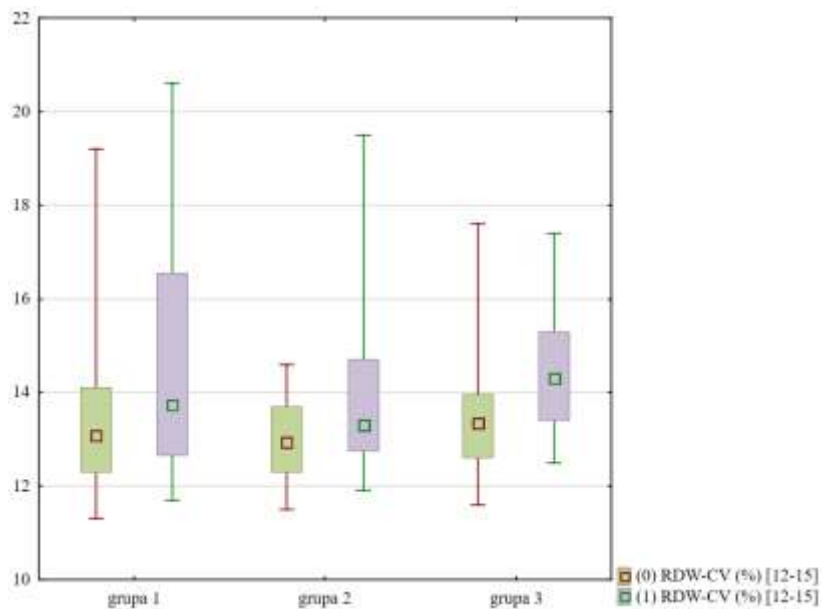
Tabela 40. Wybrane charakterystyki liczbowe dla parametru LDH i RDW-CV w podziale na badane grupy I-III i skalę covid (0-1)

(*) tyle % z całości grupy miało covid 0, a jaki 1

(**) tylu pacjentów danej grupie miało oznaczony wskaźnik LDH / RDW-CV.



Wykres 29a. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego LDH (U/L) [126-246] w podziale na kategorie (0/1) dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID dla trzech badanych grup.



Wykres 29b. Rozkład zmiennej wynik badania laboratoryjnego RDW-CV (%) w podziale na kategorie (0/1) dla zmiennej Y_{0-1} - przebieg zakażenia COVID dla trzech badanych grup.

Tabela 41. Zestawienie powikłań, które występowały w każdej z trzech grup, z procentowym udziałem w całości danej grupy oraz sumę liczby pacjentów z powikłaniem w ogólnej liczbie 200 pacjentów (suma powikłań jest większa niż ogólna liczba osób, ponieważ jeden pacjent mógł mieć kilka powikłań)

powikłanie		covid 0-1	grupa 1 (100 pacjentów)		grupa 2 (50 pacjentów)		grupa 3 (50 pacjentów)		Suma
AKI		0	2				1		3
		1	5						5
Ogół	(% w grupie)		7	7%			1	2%	8
ARDS		0							0
		1	18		19		10		47
Ogół	(% w grupie)		18	18%	19	38%	10	20%	47
INNE		0	9		6		1		16
		1			4		1		5
Ogół	(% w grupie)		9	9%	10	20%	2	4%	21
Powikłania zakrzepowe		0	4				3		7
		1	3		3		2		8
Ogół	(% w grupie)		7	7%	3	6%	5	10%	15
SEPSA		0	4						4
		1	6		1				7
Ogół	(% w grupie)		10	10%	1	2%			11
ZAPALENIE PŁUC		0	55		29		37		121
		1	28		20		10		58
Ogół	(% w grupie)		83	83%	49	98%	47	94%	179
razem			134		82		65		281

6. Omówienie wyników i dyskusja

6.1 Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich kilku lat, od kiedy Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła pandemię SARS-CoV-2 (od marca 2020 roku) aż do chwili obecnej, wiedza na temat koronawirusa i choroby COVID-19 stale ulega ewolucji. Dzięki prowadzonym badaniom udało się dogłębnie scharakteryzować wirusa SARS-CoV-2, opracować skuteczne metody diagnostyczne potwierdzające zakażenie i różnicujące warianty, ustalono sposoby profilaktyki, w szczególności wyprodukowano skuteczne i bezpieczne szczepionki, a także opracowano skuteczne leki przeciwwirusowe i właściwe schematy terapeutyczne.

Z uwagi na różnorodny przebieg zakażenia, dyktowany nie tylko zmieniającą się populacją pacjentów narażonych na zakażenie (przebiecie zakażenia objawowego/bezobjawowego, szczepienia ochronne pełne/niepełne) i indywidualnymi cechami pacjentów (płeć, wiek, rasa, współchorobowość), ale również w dużym stopniu wynikający z faktu jaki wariant wirusa wywołuje zakażenie, zasadne jest dążenie do pogłębienia wiedzy na temat możliwie najszybszych, dostępnych, tanich i prostych metod diagnostycznych, które pozwalają ocenić ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Powinno się to przełożyć na wczesne podjęcie odpowiednich kroków terapeutycznych i profilaktycznych.

6.2 Prognozowanie przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 z wykorzystaniem parametrów laboratoryjnych

W opublikowanym w 2022 roku podsumowaniu wiedzy na temat laboratoryjnych markerów prognostycznych w zakażeniu SARS-CoV-2 opracowanym przez Samiz'a (83), wyodrębniono wskaźniki laboratoryjne, które w toku metaanaliz i w przeglądach systematycznych mają największą wartość w stratyfikacji przebiegu COVID-19. Wykazano, że wyższa liczba leukocytów i neutrofilii, większe stężenie CRP, wysokie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, ALT i AST, wiązały się z ciężkim przebiegiem COVID-19 i wyższym ryzykiem śmiertelności. Jednocześnie zaobserwowano korelację z ciężkością przebiegu niższej liczby limfocytów i płytek krwi, obniżonego stężenia hemoglobiny oraz wydłużonego czasu protrombinowego. Te obserwacje potwierdzały wcześniejsze wyniki opracowania Alnor'a i

wsp z 2020 roku (84) oraz metaanalizy Elshazli'ego i wsp również z 2020 roku (85). Natomiast w 2021 roku Rostami i wsp. na podstawie przeglądu systematycznego oraz w wyniku przeprowadzonej metaanalizy podkreślili wartość prognostyczną wysokiego poziomu D-dimerów, fibrynogenu i produktów degradacji fibryny w ocenie ryzyka śmiertelności i ciężkiego przebiegu COVID-19 (86). Do wyników przytoczonych metaanaliz odnieśli się Yushchuk i wsp. (87) w pracy oceniającej predyktory ciężkości przebiegu zakażenia COVID-19 na grupie pacjentów pochodzących z Ukrainy, potwierdzając wartość predykcyjną m.in. wieku, wysokich wartości D-dimerów, CRP, płytek krwi.

Własną kohortę pacjentów, podzielono na 3 główne grupy, kierując się dominującym w danym okresie wariantem SARS-CoV-2. Grupa I to pacjenci z pierwszego okresu pandemii (marzec – sierpień 2020), z zakażeniem wywołanym wówczas dominującymi wariantami Alpha i Beta. W tej grupie znalazło się aż 100 pacjentów, w pozostałych grupach II i III, liczba pacjentów w grupie była o połowę mniejsza. Ta różnica w liczebności grupy I wynikała z większej różnorodności przebiegu COVID-19 wśród hospitalizowanych pacjentów, w stosunku do kolejnych okresów pandemii, tj. od niewielkich objawów (1 stopień ciężkość wg 4 stopniowej skali COVID, a takich pacjentów wyjściowo hospitalizowano zdecydowanie rzadziej z czasem trwania pandemii) do najcięższych stanów, nierzadko zakończonych zgonem.

Pierwsza przedstawiona w pracy analiza przyniosła odpowiedź dotyczącą oceny związku wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych z przebiegiem zakażenia u chorych z COVID-19. W odniesieniu do znanej i obowiązującej aktualnie 4-stopniowej skali COVID-19 wg AOTMiT oraz na podstawie zaleceń dotyczących postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku, wykorzystując model regresji wielorakiej, wskazano, które parametry jako zestaw badań, korelują z ciężkością przebiegu. W I grupie pacjentów wyodrębniono trzy wskaźniki laboratoryjne: LDH (U/L), PLT (tys./ul), RDW-CV (%). Dla grupy II były to: LDH (U/L), MCHC (g/dl), pCO₊₊ (mmHg); natomiast w grupie III statystycznie istotnymi okazały się być: LDH (U/L), MCV (fL), SO₊₊ (%), MCH (pg) i BAS (tys/ul).

Na uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich grupach, niezależnie od dominującego wariantu SARS-CoV-2 wyjściowa aktywność LDH – dehydrogenazy mleczanowej, korelowała z tzw. wyższym punktem na 4-stopniowej skali COVID, czyli im wyższa aktywność LDH tym był cięższy przebieg COVID-19.

Wyjaśnienie tej zależności wydaje się, że wynika z charakterystyki dehydrogenazy mleczanowej, która jest enzymem wewnątrzkomórkowym, występującym we wszystkich komórkach ludzkiego ciała, i bierze udział w szlaku glikolitycznym, katalizując przemianę pirogronianiu i mleczanu. Znanych jest pięć izoenzymów LDH u ludzi, występujących w kardiomiocytach, układzie siateczowo-śródbłonkowym, w pneumocytach, w nerkach i trzustce oraz w wątrobie i mięśniach poprzecznie-prążkowanych. W przypadku uszkodzenia wielonarządowego aktywność LDH we krwi wzrasta (88) (89). Ciężkie infekcje, jaką niewątpliwie może być zakażenie SARS-CoV-2, powoduje zwykle, choć nie tylko, uszkodzenie tkanki płucnej i uwolnienie m.in. LDH, którego szczególnie wysoką aktywność obserwuje się u pacjentów z ARDS (90). Moje obserwacje są zgodne z wynikami metaanalizy przeprowadzonej przez zespół polskich badaczy i opublikowanej w 2022 roku, z której wynika wyższa aktywność LDH przy przyjęciu wiązała się cięższym przebiegiem COVID-19 (91), jak i z obserwacjami szeregu innych autorów (92) (93) .

Dość nieoczekiwane w materiale własnym (poza wynikami gazometrii krwi obwodowej), również niektóre wskaźniki z badania morfologii krwi obwodowej i wyniki badania gazometrycznego krwi obwodowej wykonywane przy przyjęciu do szpitala u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2, niosły wartość prognostyczną w odniesieniu do ciężkości przebiegu COVID-19. Zaletą badania tych znaczników jest ogólnodostępność, niski koszt wykonania oraz jednolita standaryzacja laboratoriów. Szczególnie istotne prognostycznie okazał się być parametry morfotyczne dotyczące płytek krwi oraz erytrocytów.

Płytki krwi, w aspekcie omawianego zagadnienia, mogą być nie tylko pośrednim wskaźnikiem nasilenia infekcji, ale kluczowym elementem hemostazy i korelują z powikłaniami zakrzepowymi w COVID-19. Wiąże się to z udowodnionym powinowactwem wirusa SARS-CoV-2 do komórek endotelium (94). Metaanaliza 31 badań, z udziałem łącznie ponad 7600 pacjentów wykazała, że niższa liczba płytek krwi, w trakcie hospitalizacji tych pacjentów, wiązała się z cięższym przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2. Ponadto w pracach tych wykazano obniżenie liczby płytek krwi często stwierdza się już na wczesnym etapie hospitalizacji pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 (95), a pogłębianie tego zjawiska wiązało się ze wzrostem odsetka zgonów (96). Może to wskazywać na postępujący proces zakrzepowy w naczyniach lub na zaburzenie uwalniania płytek krwi ze szpiku w niejasnym mechanizmie. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w mojej pracy, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z grupy I, czyli z początkowego okresu pandemii, kiedy warianty Alpha i Beta dominowały (niższy poziom PLT korelował z cięższym przebiegiem COVID -19). Ta obserwacja pośrednio

może również wskazywać na zróżnicowane powinowactwo poszczególnych wariantów SARS-CoV-2 do komórek nabłonka naczyniowego, jak i możliwy zróżnicowany wpływ na układ płytkotwórczy w szpiku.

Wspomniane wcześniej ważne parametry morfotyczne linii erytrocytarnej, które miały istotną wartość prognostyczną w obserwacjach własnych to przede wszystkim współczynnik zmienności rozkładu objętości erytrocytów, czyli RDW-CV (z ang. *red blood cell distribution width – coefficient of variation*). RDW-CV określa różnicę między objętością erytrocytów w badanej próbce krwi od standardowej uśrednionej objętości erytrocytu. W opracowaniu Foy'a i wsp. opublikowanym w 2020 roku, udowodniono istotny związek wyższych wartości RDW-CV z większą śmiertelnością w przebiegu COVID-19. Zmiany wartości RDW wynikają z zaburzonej erytropoezy najprawdopodobniej na skutek stanu zapalnego i niedotlenienia (97), co zaobserwowano także w innych ciężkich infekcjach. Wykorzystany w mojej analizie model regresji wielorakiej, wykazał, szczególnie w grupie I, że wysokie wartości RDW-CV wiązały się z wysokim współczynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, szczególnie wtedy, gdy były interpretowane w zestawieniu z liczbą płytek krwi. Może to wynikać z ogólnej odpowiedzi hemostatycznej organizmu na chorobę, tzn. z jednocześnie zmienionej dynamiki produkcji i zużycia płytek krwi (tu związek z postępującą zakrzepicą), oraz wymienionym wcześniej zaburzeniem erytropoezy, na co wskazywałyby także wyniki pracy Patel'a i współpracowników (98).

Do innych wskaźników dotyczących krwinek czerwonych, a które w niniejszym badaniu według analiz regresji wielorakiej dla grup pacjentów II i III, miały znacznie predykcyjne w stratyfikacji ciężkości COVID, należały: MCHC (ang. *mean corpuscular hemoglobin concentration* - średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej), MCV (ang. *mean corpuscular volume* - wskaźnik średniej objętości erytrocytów/objętość krwinek czerwonych) i MCH (ang. *mean corpuscular hemoglobin* – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej). W grupie II wykazano, że niższe wartości MCHC korelowały z cięższym przebiegiem COVID, co potwierdziła obserwacja Eritena (99). Być może mechanizmem tłumaczącym uzyskany wniosek może być obniżony poziom tlenu we krwi pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2, a zatem obniżona wartość MCHC, choć w literaturze jest jednak niewiele badań wskazujących na podobne wyniki.

Natomiast w grupie III, gdzie dominującym wariantem zakażeń był Omicron, zaobserwowałam, że wartości MCV wzrastające, a MCH malejące występowały w cięższym przebiegu COVID. Zmiany wartości tych parametrów mogą być wynikiem obserwowanej w

przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 deformacji czerwonych krwinek, zjawisko to opisał także Grau'a i wsp. (100), choć jego mechanizm jest słabo poznany, możliwe, że wynika z bezpośredniego wpływu SARS-CoV-2 na erytropoezę szpiku. Autorzy badania różnicowali jednak zmiany w wartościach parametrów między grupą mężczyzn i kobiet, co nie było analizowane w moim badaniu.

Kolejnym parametrem w grupie III, który istotnie różnicował pacjentów w odniesieniu do ciężkości przebiegu COVID-19, były bazofile. Obserwacje własne wykazały, że niższa liczba bazofilów występowała w cięższym przebiegu COVID-19. Zależność ta może wynikać z roli bazofilów w odpowiedzi immunologicznej typu 2, chroniącej przed infekcjami pasożytniczymi (choć nie stwierdzaliśmy chorób pasożytniczych w badanej grupie), ale także w procesie zapalnym i produkcji białek zapalnych np. interleukin (101) (102). Własne wyniki są zgodne z obserwacjami innych badaczy, szczególnie jeśli liczbę bazofilów oceniano w pierwszych dniach hospitalizacji. Podobne wyniki uzyskano w wielowymiarowej analizie parametrów laboratoryjnych u chorych z zakażeniem SARS-CoV-2, Alnor'a ze współpracownikami, na grupie Brazylijczyków (103).

Rutynowo u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 wykonuje się badanie gazometryczne krwi obwodowej, a wyniki tego badania są jednymi z kluczowych wskazującymi na konieczność hospitalizacji ($\text{Sat. O}_2 < 94\%$) i jednocześnie zwykle wskazującymi na ciężkość procesu chorobowego w płucach (poza pacjentami z uprzednio współistniejącą chorobą płuc, np. POCHP). Według obowiązujących zaleceń najbardziej miarodajne jest badanie gazometrii krwi tętniczej. W odniesieniu do przebiegu zakażenia COVID-19 wg dostępnych badań stwierdzono, że alkalozia oddechowa była najczęstszym wzorcem wyników gazometrycznych u chorych krytycznie, co w swojej pracy potwierdza Sanghani (104). Z analizy wyników własnych wyjściowe parametry pCO_{++} i SO_{++} , adekwatnie w grupach II i III, miały znaczenie prognostyczne, natomiast takiej istotności nie wykazano w odniesieniu do pacjentów grupy I. Być może wynika to z faktu, że na początku pandemii wszyscy pacjenci z zakażeniem SARS-CoV-2 manifestujący objawy kliniczne, niezależnie od stopnia zaawansowania nie znajdując możliwości konsultacji przez lekarzy POZ, byli kierowani do szpitala i w efekcie hospitalizowani. Pewnym ograniczeniem tej analizy jest fakt, iż w pierwszej dobie hospitalizacji w badanej grupie pacjentów, materiałem do gazometrii była krew kapilarna. Gazometrię tętniczą wykonywano w kolejnych dobach hospitalizacji. Jedynie w przypadkach krytycznie chorych pacjentów w momencie przyjęcia do szpitala, pierwsze badanie gazometryczne wykonywano z krwi tętniczej. Na odbiegnięcia w badaniach gazometrycznych

przy przyjęciu do szpitala wpływała niewątpliwie także prowadzona lub nie tlenoterapia (w karetce pogotowia ratunkowego, na izbie przyjęć szpitala czy w innej placówce medycznej, z której ewentualnie trafił pacjent).

Kolejnym etapem moich obserwacji była analiza wyjściowych parametrów laboratoryjnych i wykazanie jak i które z nich różnicują w sposób istotny pacjentów wg 4-stopniowej skali COVID, w każdej z trzech badanych grup pacjentów. W tym celu w analizie zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallisa (tabele 7., 9., 11.) oraz test dla porównań dwustronnych (tabele 8., 10., 12.), a następnie na wykresach 4., 5. i 6. zobrazowano zmiany w wartościach przeciętnych, minimalnych i maksymalnych dla wyniku badania laboratoryjnego, które najbardziej (najmniejsze p-value) różnicowało pacjentów wg skali COVID (1-4). Okazało się, że w grupie I najbardziej różnicującymi wskaźnikami była aktywność LDH i AST, w grupie II było to aktywność LDH, a dla grupy III – stężenie PCT. W grupie I stwierdzono, że wraz ze wzrostem aktywności LDH wzrastał stopień ciężkości przebiegu na skali COVID; adekwatną tendencję obserwowano w przypadku AST – aktywność rosła do 3 stopnia ciężkości przebiegu, natomiast w skrajnym 4 stopniu ciężkości nie obserwowano tej zależności. Ta korelacja wydaje się, że wynika z wzajemnych powiązań metabolicznych miedzynarządowych w czynności wątroby i płuc, co sugeruje w swojej pracy Herrero i wsp. (105), wskazując, na istotną rolę regulacji odpowiedzi zapalnej przez wątrobę (m.in. przez produkcję białek stanu zapalnego). Niemniej nie można całkowicie wykluczyć hipotezy, że głównym źródłem wzrostu aktywności tych enzymów w surowicy krwi były erytrocyty; na to mogą wskazywać obserwacje własne, jak i cytowane wyżej prace Grau i wsp. Niestety nie oznaczaliśmy izoform zarówno LDH, jak i AST, co ułatwiałoby interpretacje wyników i przybliżenia źródła uwalniania tych enzymów (krwinki czerwone? płuca? wątroba? inne narządy?). Rzecz interesująca, że jednocześnie obserwowana podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi nie miała, co wynika z poprzedniej analizy, istotnego znaczenia rokowniczego, jeśli chodzi o dalszy przebieg COVID-19. W grupie II parametrem najbardziej różnicującym pacjentów w poszczególnych stopniach 4-stopniowej skali była także aktywność LDH, a jej zależność z przebiegiem COVID opisałam wcześniej. Natomiast na uwagę zasługuje fakt, że w grupie III, w której dominowały podwarianty Omicronu, a więc warianty o dużej zakaźności, ale mniejszym potencjale patogennym, parametrem różnicującym była prokalcytonina. W obserwacjach własnych najwyższe wartości PCT prezentowali pacjenci w 1 stopniu ciężkości, co jednak jest niezgodne z obserwacjami szeregu innych autorów, m.in. metaanaliza Heidariego-Beni i wsp. (106), wskazująca na wyższe wartości PCT u pacjentów z w cięższym przebiegiem Covid-19.

Jednocześnie w metaanalizie Vazzana i wsp. (107) stwierdzono, że ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego COVID wiązał się wyższe stężenia PCT i wyższym ryzykiem zakażeń wtórnych.

Obserwacje własne wykazały, że w całej kohorcie pacjentów, jak i w poszczególnych grupach najmniej pacjentów było w stopniu zaawansowania choroby 3 wg 4-stopniowej skali COVID. Stąd moja próba uproszczenia wyjściowej selekcji pacjentów i zbudowania 2-stopniowej skali ciężkości COVID, gdzie stopień 0 (łagodny przebieg zakażenia) obejmował pacjentów pierwotnie przyporządkowanych do stopnia 1 i 2 wg skali 4-stopniowej, natomiast stopień 1 (ciężki przebieg) to pacjenci przyporządkowani do 3 i 4 stopnia pierwotnej skali. Na podstawie tej dwustopniowej skali ciężkości przebiegu COVID, wykorzystując model regresji logistycznej, analizowano wszystkie trzy grupy pacjentów z różnych okresów pandemii i okazało się, że w każdej grupie ponownie jedynie dwa parametry miały największe znaczenie statystyczne: RDW-CV i LDH. Weryfikacja statystycznej istotności tych parametrów i poprawności kwalifikacji przypadków wg skali, oraz ocena ilorazu szans w każdej z trzech grup pacjentów wykazała następujące zależności: wraz z obniżeniem wartości RDW-CV ryzyko ciężkiego przebiegu COVID malało, tzn. obniżenie poziomu RDW-CV o 1 jednostkę (1%) wskazywało na spadek ryzyka ciężkości przebiegu o 33 % w I grupie pacjentów, a w grupach II i III aż o ok. 50%. Natomiast wraz z obniżeniem aktywności LDH o 1 jednostkę (1 U/L) ryzyko ciężkiego przebiegu malało o 1% dla wszystkich badanych pacjentów, bez względu na wariant wirusa wywołującego zakażenie (czyli maleje o 10% gdy wynik LDH zmaleje o 10 U/L). W każdej z trzech grup poziom predykcji modelu był wysoki, czyli ok. 80% (w 80% przypadków model się sprawdzi). Interpretacja tego modelu sprowadza się do wyjściowej oceny parametrów RDW-CV i LDH, i oznacza, że w przypadku wysokich wartości RDW-CV i wysokiej aktywności LDH wyjściowo, obserwowanie spadku tych parametrów o adekwatną jednostkę w kontrolnych badaniach wykonywanych w czasie hospitalizacji, będzie wskazywało na zmniejszenie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID.

Moje obserwacje znalazły potwierdzenie w piśmiennictwie, m.in. w analizie Ramachandran'a i wsp. (108), a także w chorwackim badaniu retrospektywnym na ok. 4000 pacjentów (109) – RDW-CV było dobrym wskaźnikiem stratyfikacji przebiegu COVID-19, wzrost wskaźnika wiązał się z gorszym rokowaniem wśród pacjentów. Podobne wyniki uzyskali Foy i wsp. (97). Jeśli chodzi o LDH to znaczenie prognostyczne oznaczania aktywności dehydrogenazy mleczanowej u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 potwierdza wielu autorów (93), co już opisywałam w początkowym fragmencie dyskusji.

W licznych już opublikowanych pracach przeanalizowano inne czynniki nielaboratoryjne wskazujące wyjściowo na ciężki przebieg COVID-19. Analiza tych czynników nie była jednak zasadniczym celem mojej pracy tym bardziej że w miarę pojawiania się nowych wariantów, znacznie rokownicze tych parametrów ulega stałej ewolucji. Wśród tych szczególnie istotnych czynników wymieniana jest płeć męska. U mężczyzn, w porównaniu z kobietami w wieku przedmenopauzalnym częściej obserwuje się ciężki przebieg COVID oraz częściej z tego powodu dochodzi do zgonów (110) (111). Według danych z piśmiennictwa lżejszy przebieg tego zakażenia wśród kobiet w okresie przedmenopauzalnym sugeruje protekcyjną funkcję estrogenów (112) (113). Wyniki obserwacji własnych są zgodne z tymi danymi jednak rzecz ciekawa, nie była to zależność statystycznie istotna (tabele 16., 17. i 18. – w odniesieniu do skali 4-stopniowej ciężkości COVID; tabele 19., 21., 24. – w zależności od 2 stopniowej skali).

Dodatkowymi nielaboratoryjnymi czynnikami ciężkiego przebiegu COVID, podkreślanymi w piśmiennictwie, były wiek i BMI. Predyktorem cięższego przebiegu był starszy wiek pacjentów, szczególnie po 65 roku życia (114) (4) oraz otyłość ($BMI > 23\text{kg/m}^2$) (115). W obserwacjach własnych w grupach pacjentów ujętych w tym badaniu, a więc zakwalifikowanych do hospitalizacji, nieoczekiwanie jednak nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między BMI a ciężkością przebiegu. Jedynie, w podziale na kategorie wiekowe pacjentów zakażonych wariantem Delta, wykazano, że istnieje statystycznie istotna zależność w tzw. młodszej kategorii wiekowej, tj. 18-64 lat (im wyższe BMI tym cięższy przebieg COVID-19).

6.3 Prognozowanie wystąpienia powikłań w zakażeniu SARS-CoV-2 z wykorzystaniem parametrów laboratoryjnych

Wyniki niniejszej pracy pozwoliły na ocenę jedynie wybranych powikłań w przebiegu COVID-19 i ich korelacji z wyjściowymi wartościami wskaźników laboratoryjnych. Wśród powikłań, które wystąpiły w badanej grupie pacjentów były:

- zapalenie płuc
- ARDS
- SEPSA
- AKI

- inne – zakażenia wtórne.

Częstość powikłań, które wystąpiły w zależności od płci w każdej z badanych grup, przedstawiłam w tabelach 27, 33 i 37.

We własnej kohorcie pacjentów zaobserwowano, że częstość powikłań była większa u mężczyzn niż u kobiet.

6.3.1 Zapalenie płuc

Zakażenie COVID-19, jak opisałam we wstępie niniejszej pracy, może przebiegać jako infekcja bezobjawowa lub skąpoobjawowa, może być także wikłana różnymi komplikacjami. Wśród najczęstszych powikłań infekcji SARS-CoV-2 jest zapalenie płuc.

Wystąpienie zapalenia płuc odgrywa istotną rolę w rokowaniu pacjentów z COVID-19 (116), może mieć charakter od łagodnego, po ciężki, prowadzący w krytycznych przypadkach do ARDS (4). Istnieją laboratoryjne czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. Dowodzi tego opublikowana w 2021 roku retrospektywna analiza opracowana przez Jiaxia LI i współpracowników, w której zwrócono szczególną uwagę na wartość predykcyjną w wystąpieniu zapalenia płuc u zakażonych SARS-CoV-2, takich wskaźników laboratoryjnych jak: odsetek eozynofilii (wyższy odsetek eozynofilii u pacjentów bez zapalenia płuc), wysoki współczynnik fluorescencji retikulocytów (wyższy poziom współczynnika obserwowano w grupie pacjentów bez zapalenia płuc) i kreatynina (niższe stężenie wśród pacjentów bez zapalenia płuc) (117). Również w analizie retrospektywnej Huang'a i wsp. z 2020 roku wykazano, że zwiększona częstość oddechów ($>24/\text{min}$), wyższe stężenie CRP ($>10 \text{ mg/l}$), wysoka aktywność LDH ($>250 \text{ U/l}$), oceniane w początkowym okresie hospitalizacji, były niezależnie związane z progresją choroby (118). Szczególnie korelacja wysokiej aktywności LDH i zwiększonej częstości oddechów ocenianych wyjściowo zwiększała prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiego zapalenia płuc (99). Parametry, które istotnie różnicowały pacjentów z powikłaniem i bez (tu: zapalenie płuc) we własnej grupie badanych, są dość analogiczne z wynikami przytoczonych analiz z piśmiennictwa. Wśród różnicujących wskaźników laboratoryjnych dla powikłania zapalenie płuc obserwowano u pacjentów, u których doszło do zapalenia płuc wyższą liczbę neutrofilów, wyższe RDW-CV i pH w gazometrii, wyższe stężenie CRP, PCT, D-dimerów, glukozy, ferrytyny, APTT, a także wyższą aktywność LDH i AST, a jednocześnie niższa liczba eozynofilów i płytek krwi, niższe stężenie

sodu i niższe pCO₂. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na dominującą rolę reakcji zapalnej i postępującego uszkodzenia śródbłonna naczyń płucnych w rozwoju zapalenia płuc.

6.3.2 ARDS

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) jest głównym i tragicznym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2. Na podstawie piśmiennictwa wiadomo, że wyższa aktywność LDH i AST, wyższa liczba limfocytów, wyższe stężenia CRP, ferrytyny, D-dimerów stwierdzano przy przyjęciu do szpitala u pacjentów, u których wystąpiło ARDS w przebiegu COVID-19 (119) (120). W materiale własnym wyodrębnione zostały wskaźniki, które istotnie różnicowały pacjentów, u których wystąpiło/lub nie ARDS i są one zgodne z danymi z piśmiennictwa. Na ryzyko rozwoju ARDS wskazywała wyjściowo niższa liczba granulocytów zasadochłonnych, kwasochłonnych, monocytów i płytek krwi, a także wyższa aktywność LDH i AST, wyższe stężenie CRP, PCT, D-dimerów i glukozy, wyższe RDW-CV i liczba neutrofilów.

6.3.3 SEPSA

Niestety również SEPSA może wikłać zakażenie SARS-CoV-2. Patogeneza sepsy związanej z czynnikiem wirusowym wiąże się z ogólnoustrojową reakcją zapalną, przechodzącą w niekontrolowaną przez układ odpornościowy gospodarza tzw. „burzę cytokinową” (ang. CRS – *cytokine release syndrome*) z dysfunkcją mikrokrążenia (121). W polskim opracowaniu Pluty i wsp. (122), poddano analizie retrospektywnej pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 pod kątem homeostazy, wykazano, że w przebiegu zakażenia występuje tzw. SIC (ang. *sepsis-induced-coagulopathy* – koagulopatia wywołana sepsą), stąd wg powyższych autorów istotnymi wskaźnikami rozwoju sepsy u tych pacjentów są parametry takie jak: PLT, PT, D-dimery.

W obserwacjach własnych w toku analizy wyodrębniłam trzy parametry, które korelowały z wystąpieniem sepsy były to: niższa liczba płytek krwi, wyższe stężenie PCT i sodu, ale nie stężenie D-dimerów. Być może brak znaczenia prognostycznego oznaczania stężenia D-dimerów w materiale własnym wynikał z czasu wykonania tego oznaczenia (w materiale własnym, był to początek hospitalizacji).

6.3.4 AKI – ostra niewydolność nerek

Ostra niewydolność nerek jest również jednym z cięższych powikłań COVID-19 choć stosunkowo rzadko obserwowanym. W dużej metaanalizie Robbinsa-Juarez'a i wsp. (123), obejmującej 13 000 pacjentów, w większości hospitalizowanych, częstość występowania AKI oscylowała na poziomie ok. 17%, choć autorzy podkreślili związek tak wysokiego odsetka rozwoju tego powikłania z położeniem geograficznym i specyfiką danej populacji (pacjenci przytoczonej metaanalizy pochodzili z krajów Azji, Europy oraz ze Stanów Zjednoczonych) oraz i odsetkiem pacjentów w krytycznym stanie, włączonych do badania. Takiego znacznego odsetka nie obserwowaliśmy w analizowanej grupie chorych z COVID-19.

W analizowanym przeze mnie materiale, znacznikami wskazującymi na ryzyko rozwoju AKI w naszej grupie pacjentów z COVID-19 były: wysokie stężenie prokalcytoniny i białka C-reaktywnego, co wskazuje na dominującą rolę stanu zapalnego i pojawiającej się burzy cytokin, jako podstawowych czynników prowadzących do rozwoju ostrej niewydolności nerek. Obserwacje własne mają dość ograniczoną wartość z uwagi na małą grupę pacjentów z powikłaniem pod postacią AKI – 8 pacjentów.

6.3.5 Inne – zakażenia wtórne

Zakażenia wtórne w pierwszych miesiącach pandemii stanowiły częste powikłanie przebiegu COVID-19, jednak w miarę przebiegu pandemii, jej ewolucji i pojawiania się kolejnych wariantów SARS-CoV-2, pogłębiania wiedzy o patogenezie zakażenia i skutecznych leków p/wirusowych, tych powikłań jest coraz mniej. Zakażenia mogą mieć charakter koinfekcji, zwykle stwierdzanych już przy przyjęciu do szpitala lub nadkażenia, czyli infekcji pojawiającej się w przebiegu i w toku leczenia, najczęściej szpitalnego. Omawia to w swoim przeglądzie Musuuza i wsp., najczęstsze patogeny powodujące koinfekcję - *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*; oraz nadkażenie – *Acinetobacter spp.* (124) (125).

W badanej grupie pacjentów najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za rozwój wtórnego zakażenia, było jednak *Clostridioides difficile*. Osoby, u których to powikłanie wystąpiło miały w większości włączoną przez lekarza (przed hospitalizacją) antybiotykoterapię empiryczną (w

wielu przypadkach – azytromycyna). Wśród pacjentów, u których doszło ostatecznie do rozwoju wtórnych zakażeń w przebiegu COVID-19, wykazano: wyższą liczbę bazofilów, niższą liczbę leukocyty i niższe HCO₃⁺. Obserwacje te mają ograniczoną wartość z uwagi na małą grupę pacjentów z tym powikłaniem.

6.4 Porównanie uzyskanych wyników pomiędzy grupami pacjentów (I, II, III) z zakażeniem wywołanym wybranym wariantem SARS-CoV-2

Dotychczasowe obserwacje i wyniki dostępne w piśmiennictwie wskazują, że zakażenia wywołane wariantami Alpha i Delta charakteryzowały się cięższym przebiegiem, niż zakażenia wywołane Omicronem (80). I jest to zgodne z własnymi obserwacjami. Jednak największy odsetek powikłań w tym najwięcej przypadków z ARDS zaobserwowałam wśród grupy pacjentów zakażonych wariantem Delta, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa światowego. Natomiast w materiale własnym w grupie z wariantem Omicron jako obecnie dominującym w wywołaniu COVID-19, tylko 10 osób prezentowało objawy ostrej niewydolności oddechowej co wskazuje na słabnącą patogenność kolejnych wariantów SARS-CoV-2. Na uwagę zasługuje fakt, że w każdej grupie wskaźnikami o największym potencjale prognostycznym ciężkości przebiegu były tylko dwa parametry: LDH i RDW-CV.

6.5 Ograniczenia pracy

Opublikowane już wyniki badań i obserwacji o podobnej tematyce z terenu całego Świata niestety w części dostarczają sprzecznych informacji, co może wynikać m.in. z określonych predyspozycji rasowych, standardów życia i standardów opieki zdrowotnej danych populacji. Stąd intencją analizy własnej było uzyskanie informacji o znacznie prognostycznym konkretnych wybranych parametrów laboratoryjnych rutynowo oznaczanych na większości Izb Przyjęć w trakcie kwalifikowania pacjentów z terenu Polski, rasy kaukaskiej, kwalifikowanych z powodu zakażenia SARS-CoV-2 do hospitalizacji. Wskaźniki wykorzystane w praktyce, mogą umożliwić podjęcie szybkiej decyzji o konieczności hospitalizacji pacjenta z zakażeniem SARS-CoV-2, jak i mogą wskazywać na dalszy możliwy, czasem niekorzystny, przebieg zakażenia. Ponadto wiedza o znaczeniu prognostycznych wybranych wskaźników laboratoryjnych może pomóc w podjęciu odpowiedniego postępowania profilaktycznego i

terapeutycznego, a w konsekwencji może zmniejszyć ryzyko zgonu i wpłynąć na poprawę stanu zdrowia pacjenta w maksymalnie najszybszym czasie.

Szczegółowa analiza stała się podstawą do zbudowania 2-stopniowej skali ciężkości przebiegu COVID, co może być dodatkową zaletą pracy, ponieważ w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego czy izby przyjęć, taka skala może być narzędziem usprawniającym i ułatwiającym selekcję pacjentów lżej chorujących od tych, którzy wymagają szybkiej interwencji, szczególnie w sytuacji częstego deficytu łóżek szpitalnych dla pacjentów chorych na określoną chorobę zakaźną.

Dodatkowym aspektem wyodrębnionych konkretnych wskaźników laboratoryjnych wskazujących na ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i ryzyko wystąpienia określonych powikłań jest aspekt ekonomiczny, ponieważ zlecenie i wykonywanie niektórych tylko, ale istotnych badań, zamiast wielu pakietów, daje oszczędności, które w aktualnym stanie finansowym szpitali w Polsce, jest wartością dodaną.

Ograniczenia pracy wiążą się z analizą pacjentów z tylko jednego ośrodka w Polsce. Między województwami w Polsce wystąpiły istotne różnice co do hospitalizowanych pacjentów, dotyczyły one zasad kwalifikacji pacjentów do hospitalizacji, oznaczanych parametrów laboratoryjnych wyjściowo, możliwości diagnostycznych w szpitalach, dostępności różnych metod leczenia, dostępności i dyspozycyjności personelu medycznego, zrozumienia przez pacjentów powagi zakażenia i zasad postępowania profilaktyczno-terapeutycznego, co szczególnie było widoczne na początku pandemii, kiedy wiedza na temat SARS-CoV-2 była niewielka.

7. Wnioski

1. Posługując się zróżnicowanymi i złożonymi metodami statystycznymi w analizowanym materiale klinicznym pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 hospitalizowanych w naszym Ośrodku w poszczególnych etapach epidemii, wśród podstawowych badań laboratoryjnych wykonywanych w momencie rozpoczęcia hospitalizacji wyodrębniono te, których ocena wyjściowa statystycznie wskazywała na ryzyko dalszego ciężkiego przebiegu zakażenia lub wystąpienia określonych powikłań.
2. Niezależnie od wariantu SARS-CoV-2 odpowiedzialnego za rozwój COVID-19, parametrami o największej wartości predykcyjnej ciężkości przebiegu COVID-19, były: aktywność dehydrogenazy mleczanowej - im niższa aktywność w surowicy krwi tym niższe ryzyko - i RDW-CV - stopień zróżnicowania krwinek czerwonych - im niższa wartość tym niższe ryzyko (według modelu regresji logistycznej).
3. Wyjściowo wyższa aktywność LDH w surowicy krwi pacjentów, u których stwierdzono ciężki przebieg COVID-19, mogła wynikać z uszkodzenia głównie tkanki płucnej i uwolnienia LDH, której szczególnie wysoką aktywność obserwuje się u pacjentów z ARDS.
4. Wyższa wyjściowa wartość RDW-CV u pacjentów, u których stwierdzono ciężki przebieg COVID-19, najprawdopodobniej wynika z zaburzenia erytropoezy w konsekwencji nasilenia stanu zapalnego i niedotlenienia.
5. W grupie pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 w okresie kiedy dominującymi wariantami był Alpha i Beta, istotne statystycznie znacznie predykcyjne, wskazujące na dalszy ciężki przebieg COVID-19 miały: wyższa aktywność LDH - dehydrogenazy mleczanowej (im w surowicy krwi wyższa aktywność LDH wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), niższa liczba płytek krwi (im niższa liczba PLT wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19) i wyższa wartość RDW-CV - stopień zróżnicowania krwinek czerwonych (im wyższa wartość RDW-CV wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19).
6. W grupie pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 w okresie kiedy dominującym wariantem był Delta, istotna statystycznie wartość predykcyjną, wskazującą na dalszy ciężki przebieg COVID-19 miały: wyższa aktywność LDH (im wyższa w surowicy krwi aktywność LDH wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), niższa wartość MCHC - średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej (im niższa wartość MCHC wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), wyższe pCO₊₊ - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (im wyższe pCO₊₊ wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19).

7. W grupie w pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 w okresie, kiedy dominującym był wariant Omicron, istotnie statystycznie znacznie predykcyjne, wskazujące na dalszy ciężki przebieg COVID-19 miały: wyższa aktywność LDH (im wyższa w surowicy krwi aktywność LDH wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), wyższa wartość MCV – średnia objętość krwinki czerwonej (im wyższa wartość MCV wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), niższe SO⁺⁺ - saturacja tlenu (im niższe SO⁺⁺ wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), niższa wartość MCH - wskaźnik średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (im niższa wartość MCH wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19), niższa liczba BAS – bazofile (im niższa liczba BAS wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19).
8. Użycie innej metody statystycznej choć jednoznacznie potwierdziło, że aktywność LDH w surowicy krwi była najistotniejszym statystycznie wskaźnikiem ciężkości przebiegu COVID-19 u pacjentów zakażonych wariantami Alpha, Beta i Delta SARS-COV-2 (im wyższa aktywność LDH wyjściowo, tym cięższy przebieg COVID-19); to wśród pacjentów zakażonych wariantem Omicron SARS-CoV-2 stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi najbardziej różnicowało pacjentów na skali ciężkości przebiegu COVID-19-najwyższe stężenia PCT stwierdzano w lżejszym przebiegu COVID-19, i jest to niezgodne z wynikami dostępnymi w piśmiennictwie.
9. Zapalenie płuc w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiło u pacjentów, u których wyjściowo stwierdzano wyższą liczbę neutrofilów, wyższe wartości RDW-CV i pH w badaniu gazometrycznym krwi obwodowej, wyższe stężenie w surowicy krwi CRP, PCT, D-dimerów, glukozy, ferrytyny, APTT, a także wyższą aktywność LDH i AST; jednocześnie niższą liczbą eozynofiliów i płytek krwi, niższe stężenie sodu i niższe pCO⁺⁺. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na główną rolę nasilonej reakcji zapalnej i postępującego uszkodzenia śródbłonna naczyń płucnych w rozwoju zapalenia płuc.
10. ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej) w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wystąpił u pacjentów, u których wyjściowo stwierdzano w ocenie krwi obwodowej niższą liczbę granulocytów zasadochłonnych, kwasochłonnych, monocytów i płytek krwi, a także w surowicy krwi wyższą aktywność LDH i AST, wyższe stężenie CRP, PCT, D-dimerów i glukozy, wyższy stopień zróżnicowania krwinek czerwonych- RDW-CV i wyższą liczbą neutrofilów. Wyniki uzyskane w analizie mogą wskazywać na dominującą rolę nasilonej reakcji zapalnej i uszkodzenia śródbłonna naczyń płucnych w rozwoju ARDS.

11. SEPSA w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiła u pacjentów, u których wyjściowo stwierdzano: niższą liczbę płytek krwi, wyższe stężenie PCT i sodu. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na dominującą rolę nieprawidłowej reakcji zapalnej w rozwoju SEPSY.
12. AKI (ostre uszkodzenie nerek) w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiła u pacjentów, u których wyjściowo stwierdzano w surowicy krwi: wyższe stężenie prokalcytoniny i białka C-reaktywnego, co może wskazywać na dominującą rolę nasilonej reakcji zapalnej, jako podstawowych czynników prowadzących do rozwoju ostrej niewydolności nerek.
13. Zakażenia wtórne w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiło u pacjentów, u których wyjściowo wykazano: wyższą liczbę bazofilów, niższą liczbę leukocytów i niższe HCO⁺⁺⁺ co może wskazywać na upośledzenie odpowiedzi immunologicznej na kolejne zakażenie w konsekwencji zakażenia SARS-CoV-2.
14. Analiza statystyczna wyników wybranych parametrów laboratoryjnych w krwi obwodowej (morfologii krwi, zapalnych – CRP, PCT; innych – D-dimerów, PT/INR, mocznika, kreatyniny; glukozy, bilirubiny całkowitej, ferrytyny, aktywności AST, ALT, LDH, GGTP; elektrolitów – sodu i potasu) całej badanej kohorty pacjentów, niezależnie od dominującego w danym okresie wariantu SARS.CoV-2, pozwoliła na zbudowanie 2-stopniowej skali ciężkości COVID, która to skala może być praktycznym narzędziem wykorzystywanym w celu szybkiej oceny ryzyka progresji i to niezależnie od dominującego wariantu SARSCov-2, u pacjentów z COVID-19 przy przyjęciu do szpitala oraz umożliwić podjęcie określonych celowanych decyzji profilaktycznych i terapeutycznych w najkrótszym możliwym czasie.
15. Analiza wybranych danych demograficznych w całej badanej kohorcie pacjentów wykazała, że u mężczyzn częściej obserwowano cięższy przebieg COVID, jednak nie była to zależność statystycznie istotna. Podobnie jak nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między BMI a ciężkością przebiegu. Jedynie, w podziale na kategorie wiekowe pacjentów zakażonych wariantem Delta, wykazano, że istnieje statystycznie istotna zależność w tzw. młodszej kategorii wiekowej, tj. 18-64 lat (im wyższe BMI tym cięższy przebieg COVID-19).

Bibliografia

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. WHO. Update working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023.
4. COVID-19 (choroba spowodowana przez SARS-CoV-2). <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.C.18.1>. (dostęp: 07.04.2024).
5. WHO, Coronavirus 19 situation reports. COVID-19 epidemiological update – 17 May 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-167>. (dostęp: 17.05.2024).
6. Coronavirus resource center, John's Hopkins University of Medicine. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (dostęp: 07.04.2024).
7. Raport zakażeń koronawirusem (SARS-CoV-2). <https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>. (dostęp: 18.05.2024).
8. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):313-319. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31304-0.
9. WHO. BREAKING „We have therefore made the assessment that COVID19 can be characterized as a pandemic" 11 marca 2020. <https://web.archive.org/web/20200312090756/https://twitter.com/WHO/status/1237777021742338049?s=20>.
10. WHO, Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, 5 maja 2023. [https://web.archive.org/web/20230505214912/https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://web.archive.org/web/20230505214912/https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
11. PAHO (Pan American Health Organization), WHO. COVID-19 no longer constitutes a public health emergency of international concern - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. <https://www.paho.org/en/news/8-5-2023-covid-19-no-longer-constitutes-public-health-emergency-international-concern>. (dostęp: 07.04.2024).
12. Euronews. Spain to treat COVID-19 as an endemic illness instead of pandemic. Euronews, 18 stycznia 2022. <https://www.euronews.com/2022/01/18/spain-to-move-from-treating-covid-19-as-a-pandemic-to-an-endemic>. (dostęp: 07.04.2024).
13. WHO. COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/variants?n=c>.

14. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):35-42. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
15. MI2DataLab Monitor SARS-CoV-2. <https://monitor.mi2.ai/2022-03-31/poland/?lang=en>. (dostęp: 31.07.2022).
16. GISAID, Global Initiative on Sharing All Influenza Data. Tracking of hCoV-19 Variants. <https://gisaid.org/hcov19-variants/>.
17. McIntosh K, et al. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *Uptodate*. (dostęp: 07.04.2024).
18. Simon K, Rorat M, Janocha-Litwin J, Pazgan-Simon M. SARS-CoV-2 infection: etiopathogenesis, clinical picture, current therapeutic options – the author’s observations. *NOWOTWORY J Oncol*. 2021; 71: 38–41.
19. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster – Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. . 2021 Dec 31;70(5152):1782-1784. doi: 10.15585/mmwr.mm705152e3.
20. Flisiak F, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of February 23, 2022. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Mar 30;132(3):16230. doi: 10.20452/pamw.16230. .
21. Flisiak R, Rzymiski P, Zarębska-Michaluk D, et al. Demographic and clinical overview of hospitalized COVID-19 patients during the first 17 months of the pandemic in Poland. *J Clin Med*. 2021 Dec 26;11(1):117. doi: 10.3390/jcm11010117. .
22. CDC: Omicron variant: what you need to know. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>. (dostęp: 03.05.2023).
23. AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Diagnostyka COVID-19 – Aktualizacja Zaleceń (wersja 3.0, 25 lutego 2022 r.). <https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Diagnostyka-COVID-19-Aktualizacja-Zalecen-wersja-3.0-25-lutego-2022-r.pdf>.
24. McIntosh K, et al. COVID-19: Clinical features. *Uptodate*. (dostęp:07.04.2024).
25. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
26. Flisiak R. Śmiertelność z powodu COVID-19, dane z bazy SARSTer. <http://www.pteilchz.org.pl/wpcontent/uploads/2021/01/%C5%9Bmiertelno%C5%9B%C4%87-w-Polsce-26-01-2021.pdf>.
27. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ*. 2021 May 19;373:n1137. doi: 10.1136/bmj.n1137.

28. Shiels MS, Haque AT, Haozous EA, Albert PS, Almeida JS, García-Closas M, Nápoles AM, Pérez-Stable EJ, Freedman ND, Berrington de González A. Racial and Ethnic Disparities in Excess Deaths During the COVID-19 Pandemic, March to December 2020. *Ann Intern Med.* 2021 Dec;174(12):1693-1699. doi: 10.7326/M21-2134. .
29. Saad M, Kennedy KF, Imran H, et al. Association Between COVID-19 Diagnosis and In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2021 Nov 16;326(19):1940-1952. doi: 10.1001/jama.2021.18890.
30. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
31. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
32. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Apr 16;399(10334):1469-1488. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02867-1.
33. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva, Lane DA. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020 Sep 10;17(9):e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321.
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
35. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
36. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
37. Marquez N, Ward JA, Parish K, et al. COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared With the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA.* 2021 Nov 9;326(18):1865-1867. doi: 10.1001/jama.2021.17575.
38. Magesh S, John D, Li WT, et al. Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Nov 1;4(11):e2134147. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34147.
39. Brawner CA, Ehrman JK, Bole S, et al. Inverse Relationship of Maximal Exercise Capacity to Hospitalization Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jan;96(1):32-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.003.

40. Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med.* 2021 Oct;55(19):1099-1105. doi: 10.1136/bjsports-2021-104080.
41. Steenkamp L, Sagggers RT, Bandini R, et al. Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *Br J Sports Med.* 2022 May;56(10):568-576. doi: 10.1136/bjsports-2021-105159.
42. Lee SW, Lee J, Moon SY, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Sports Med.* 2022 Aug;56(16):901-912. doi: 10.1136/bjsports-2021-104203.
43. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
44. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
45. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020 Sep;7(9):e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9.
46. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
47. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
48. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Jan 4;223(1):15-18. doi: 10.1093/infdis/jiaa632.
49. Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet.* 2022 Sep;23(9):533-546. doi: 10.1038/s41576-022-00478-5.
50. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):308-315. doi: 10.7326/M20-4511.
51. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. *NICE guideline [NG188]*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
52. Caliendo AM, Hansopn KE. COVID-19: Diagnosis. *Uptodate.* (dostęp: 07.04.2024).

53. Binnicker MJ. Can testing predict SARS-CoV-2 infectivity? The potential for certain methods to be surrogates for replication-competent virus. *J Clin Microbiol.* 2021 Oct 19;59(11):e0046921. doi: 10.1128/JCM.00469-21.
54. Jüni P, Baert S, Corbeil A, et al. Use of rapid antigen tests during the omicron wave. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table.* 2022; 3(56) doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.56.1.0.
55. Sepulcri C, Dentone C, Mikulska M, et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Apr 28;8(11):ofab217. doi: 10.1093/ofid/ofab217.
56. ECDC. Considerations for the use of saliva as sample material for COVID-19 testing. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/considerations-use-saliva-sample-material-covid-19-testing>.
57. ECDC. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing>.
58. Główny Inspektorat Sanitarny. Definicja przypadku na potrzeby nadzoru nad zakażeniami ludzi nowym koronawirusem COVID-19 (definicja z dnia 04.06.2020). GIS <https://www.gov.pl/web/gis/glowny>.
59. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
60. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):748-755. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
61. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
62. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
63. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
64. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
65. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(11): 2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210.

66. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
67. Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021, 17; 751–764 doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0.
68. Anesi G. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult. *Uptodate.*
69. Yang X, Yu Y, Xu J, 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.* 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
70. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021 Aug;160(2):454-465. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.002.
71. Naendrup JH, Garcia Borrega J, Eichenauer DA, et al. Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19-Epiphomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2022 Sep;37(9):1152-1158. doi: 10.1177/08850666211053990.
72. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and treatment of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: results from a European confederation of medical mycology registry. *Intensive Care Med.* 2021 Oct;47(10):1158-1160. doi: 10.1007/s00134-021-06471-6.
73. Lagevrio - Summary of product characteristic.
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio>. (dostęp: 07.04.2024).
74. Paxlovid - Summary of product characteristic.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf. (dostęp: 07.04.2024).
75. Veklury - Summary of product characteristic.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf. (dostęp: 07.04.2024).
76. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021, Vols. 9: 763-772.
77. RoActemra - charakterystyka produktu leczniczego.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110801106350/anx_106350_pl.pdf. (dostęp: 07.04.2024).
78. Kineret - charakterystyka produktu leczniczego.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180406140476/anx_140476_pl.pdf. (dostęp: 07.04.2024).
79. Olumiant - charakterystyka produktu leczniczego.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_pl.pdf. (dostęp: 07.04.2024).

80. Dobrowolska K, Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D, et al. Differences between the course of SARS-CoV-2 infections in the periods of the Delta and Omicron variant dominance in Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2023, Vol. 133: 16403. doi:10.20452/pamw.16403.
81. Molani S, Hernandez PV, Roper RT, Duvvuri VR, Baumgartner AM, Goldman JD, Ertekin-Taner N, Funk CC, Price ND, Rappaport N, Hadlock JJ. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Sci Rep.* 2022 Apr 28;12(1):6568. doi: 10.1038/s41598-022-10344-3.
82. Incerti D, Rizzo S, Li X, Lindsay L, Yau V, Keebler D, Chia J, Tsai L. Prognostic model to identify and quantify risk factors for mortality among hospitalised patients with COVID-19 in the USA. *BMJ Open.* 2021 Apr 7;11(4):e047121. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047121.
83. S, Semiz. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Dec 13;12:1038908. doi: 10.3389/fcimb.2022.1038908.
84. Alnor A, Sandberg MB, Gils C, Vinholt PJ. Laboratory Tests and Outcome for Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Appl Lab Med.* 2020 Sep 1;5(5):1038-1049. doi: 10.1093/jalm/jfaa098.
85. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, Hussein MH, Killackey MT, Fawzy MS, Kandil E. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020 Aug 21;15(8):e0238160. doi: 10.1371/journal.pone.0238160.
86. Rostami M, Khoshnegah Z, Mansouritorghabeh H. Hemostatic System (Fibrinogen Level, D-Dimer, and FDP) in Severe and Non-Severe Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *RClin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211010973. doi: 10.1177/10760296211010973.
87. Yushchuk A, Pykaliuk V, Korzhyk O. Hematocytological, biochemical, and hemostasis parameters' role in predicting the possibility of the various forms of the COVID-19 course in hospitalized Ukrainian patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023 Jul 5;6(7):e1403. doi: 10.1002/hsr2.1403.
88. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell.* 2008 Sep 5;134(5):703-7. doi: 10.1016/j.cell.2008.08.021.
89. Martinez-Outschoorn, U. E., Prisco, M., Ertel, A., Tsigos, A., Lin, Z., Pavlides, S., ... Lisanti, M. P. (2011). Ketones and lactate increase cancer cell "stemness," driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: Achieving personalized medicine via Metabolo-Genomics. *Cell Cycle.* 10(8), 1271–1286. <https://doi.org/10.4161/cc.10.8.15330>.
90. Erez A, Shental O, Tchebiner JZ, Laufer-Perl M, Wasserman A, Sella T, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J.* 2014 Jul;16(7):439-43. PMID: 25167691.
91. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, Szarpak A, Jaguszewski MJ, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2022;29(5):751-758. doi: 10.5603/CJ.a2022.0056.

92. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep;38(9):1722-1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
93. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2022 Jun;98(1160):422-427. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
94. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):7-11. doi: 10.3233/CH-209007.
95. Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol.* 2020 Jul;190(1):e29-e33. doi: 10.1111/bjh.16817.
96. Lippi G., Plebani M., Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jul;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
97. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, Mow C, Westover MB, Aguirre AD, Higgins JM. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2022058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058.
98. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease. *Am J Hematol.* 2015 May;90(5):422-8. doi: 10.1002/ajh.23982.
99. Eriten S. Investigation of hematological blood values in COVID-19 patients according to discharge and exitus groups. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 październik;27(19):9438-9445. doi: 10.26355/eurrev_202310_33972.
100. Grau M, Ibershoff L, Zacher J, Bros J, Tomschi F, Diebold KF, Predel HG, Bloch W. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J Cell Mol Med.* 2022 May;26(10):3022-3030. doi: 10.1111/jcmm.17320.
101. Wedemeyer J, Tsai M, Galli SJ. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. *Curr Opin Immunol.* 2000 Dec;12(6):624-31. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00154-0.
102. D., Voehringer. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol.* 2013 May;13(5):362-75. doi: 10.1038/nri3427.
103. Alnor A, Sandberg MB, Toftanes BE, Vinholt PJ. Platelet parameters and leukocyte morphology is altered in COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients with similar symptomatology. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021 May;81(3):213-217. doi: 10.1080/00365513.2021.1894601.

104. Sanghani H, Bansal S, Parmar V, Shah R. Study of Arterial Blood Gas Analysis in Moderate-to-Severe COVID-19 Patients. *Cureus*. 2022 Jul 10;14(7):e26715. doi: 10.7759/cureus.26715.
105. Herrero R, Sánchez G, Asensio I, López E, Ferruelo A, Vaquero J, Moreno L, de Lorenzo A, Bañares R, Lorente JA. Liver–lung interactions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp*. 2020 Dec 18;8(Suppl 1):48. doi: 10.1186/s40635-020-00337-9.
106. Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, Rahimi-Bashar F, Shahriary A, Johnston TP, Sahebkar A. The Level of Procalcitonin in Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1321:277-286. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_25.
107. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022 Apr;77(2):268-272. doi: 10.1080/17843286.2020.1824749.
108. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, Goyal H. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 7;8:582403. doi: 10.3389/fmed.2021.582403.
109. Lucijanić M, Jordan A, Jurin I, Piskač Živković N, Sorić E, Hadžibegović I, Atić A, Stojić J, Rudan D, Jakšić O, Bušić N, Đerek L, Lukšić I, Baršić B. Red cell distribution width is a potent prognostic parameter for in-hospital and post-discharge mortality in hospitalized coronavirus disease 2019 patients: a registry-based cohort study on 3941 patients. *Croat Med J*. 2022 Feb 28;63(1):44-52. doi: 10.3325/cmj.2022.63.44.
110. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Consortium, the Northwell COVID-19 Research and Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Haj. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. .
111. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020 Dec 9;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6. .
112. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J*. 2022 Feb 3;59(2):2102245. doi: 10.1183/13993003.02245-2021. .
113. Foidart JM, Simon K, Utian WH, Mauvais-Jarvis F, Douxfils J, Dixon G, Barrington P. Estetrol Is Safe and Well Tolerated during Treatment of Hospitalized Men and Women with Moderate COVID-19 in a Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Med*. 2023 Jun 8;12(12):3928. doi: 10.3390/jcm12123928.
114. Taylor CA, Patel K, Patton ME, Reingold A, Kawasaki B, Meek J, Openo K, Ryan PA, Falkowski A, Bye E, Plymesser K, Spina N, Tesini BL, Moran NE, Sutton M, Talbot HK, George A, Havers FP and Team, COVID-NET Surveillance. COVID-19-Associated

- Hospitalizations Among U.S. Adults Aged ≥ 65 Years - COVID-NET, 13 States, January-August 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Oct 6;72(40):1089-1094. doi: 10.15585/mmwr.mm7240a3.
115. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jun;9(6):350-359. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00089-9.
116. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022 Apr;54:46-57. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.028. .
117. Li, Jiaxia, et al. Laboratory Predictors of COVID-19 Pneumonia in Patients with Mild to Moderate Symptoms. *Laboratory Medicine.* July 2021vol. 52, no. 4.
118. Huang H, Cai S, Li Y, Li Y, Fan Y, Li L, Lei C, Tang X, Hu F, Li F, Deng X. Prognostic Factors for COVID-19 Pneumonia Progression to Severe Symptoms Based on Earlier Clinical Features: A Retrospective Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 5;7:557453. doi: 10.3389/fmed.2020.557453.
119. Xu W, Sun NN, Gao HN, Chen ZY, Yang Y, Ju B, Tang LL. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2933. doi: 10.1038/s41598-021-82492-x. PMID: 33536460; PMCID: PMC7858607. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2933. doi: 10.1038/s41598-021-82492-x. .
120. Martinez Mesa A, Cabrera César E, Martín-Montañez E, Sanchez Alvarez E, Lopez PM, Romero-Zerbo Y, Garcia-Fernandez M, Velasco Garrido JL. Acute Lung Injury Biomarkers in the Prediction of COVID-19 Severity: Total Thiol, Ferritin and Lactate Dehydrogenase. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 29;10(8):1221. doi: 10.3390/antiox10081221.
121. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
122. Pluta J, Pihowicz A, Horban A, Trzebicki J. DIC, SIC or CAC - the haemostatic profile in COVID-19 patients hospitalised in the intensive care unit: a single-centre retrospective analysis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2021;53(2):108-114. doi: 10.5114/ait.2021.106691.
123. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, Mohan S. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun 25;5(8):1149-1160. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013. .
124. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021 May 5;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201.
125. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other

pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 6;16(5):e0251170.
doi: 10.1371/journal.pone.0251170. .

8. Streszczenie

Wprowadzenie

SARS-CoV-2, jest RNA wirusem zaliczanym to betakoronawirusów, odpowiedzialnym za ostrą chorobę zakaźną, głównie układu oddechowego, określaną jako COVID-19. Od końca 2019 roku na Świecie odnotowano ponad 775 milionów zachorowań i ponad 7 milionów zgonów. W Polsce potwierdzono prawie 6,7 mln zakażeń. Na przestrzeni ostatnich kilku lat, kiedy wirus stał się przyczyną ogłoszenia pandemii przez WHO (11 marca 2020; zniesiona 5 maja 2023), do chwili obecnej, wiedza na temat wirusa i wywoływanej choroby COVID-19, ewoluowała. Z uwagi na ogromną zmienność genetyczną wirusa, współistnienie jednocześnie w danej populacji kilku wariantów wirusa, szerokie spektrum objawów oraz powikłań, dążenie do uzyskania wiedzy o możliwych korelacjach między wybranymi parametrami laboratoryjnymi wyjściowo ocenianymi u pacjentów, a ciężkością przebiegu wydaje się zasadne.

Cele pracy

Głównym celem pracy była ocena wartości wybranych wyjściowych badań laboratoryjnych, wykonanych u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2, w prognozowaniu przebiegu COVID-19, w różnych okresach pandemii, w zależności od dominującego wariantu wirusa SARS-CoV-2.

Cele dodatkowe obejmowały badanie zależności między wartością wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych a ryzykiem wystąpienia powikłań u chorych z COVID-19, a także porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych (wartości i zależności w prognozowaniu przebiegu choroby) pomiędzy wariantami wirusa SARS-CoV-2 (Alpha/Beta; Delta i Omicron).

Materiał i metody.

Badanie miało charakter retrospektywny. Grupę stanowiło 200 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM we Wrocławiu, I Oddziale Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, w wybranych trzech okresach pandemii, w zależności od dominującego wariantu wirusa (I grupa – 100 pacjentów/od marca 2020 do sierpnia 2020/wariant Alpha, Beta; II grupa – 50 pacjentów/od sierpnia 2021 do grudnia 2021/wariant Delta; III grupa – 50 pacjentów/od stycznia 2022 do czerwca

2022/wariant Omicron). Analizowano wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych w chwili przyjęcia pacjentów do szpitala, w odniesieniu do stanu klinicznego i oceniano związek wartości parametrów laboratoryjnych z ciężkością przebiegu zakażenia.

Wyniki

Niezależnie od wariantu wirusa wywołującego zakażenie, parametrami laboratoryjnymi o największej wartości predykcyjnej ciężkości przebiegu COVID-19, były: dehydrogenaza mleczanowa i RDW-CV - stopień zróżnicowania krwinek czerwonych (wzrost wartości parametrów wiązał się ze wzrostem ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia).

W prognozowaniu przebiegu COVID-19 największą wartość predykcyjną, w przypadku zakażenia wariantami Alpha i Beta miały: aktywność LDH - dehydrogenazy mleczanowej, liczba płytek krwi i wartość RDW-CV - stopień zróżnicowania krwinek czerwonych; w przypadku pacjentów zakażonych wariantem Delta parametry predykcyjne to: LDH, MCHC - średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej, pCO₂ - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla; natomiast w grupie pacjentów, gdzie dominującym był wariant Omicron - LDH, MCV - średnia objętość krwinki czerwonej, SO₂ - saturacja tlenu, MCH - wskaźnik średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej, BAS - bazofile.

Użycie innej metody analitycznej potwierdziło, że aktywność LDH była predyktorem ciężkości przebiegu COVID u pacjentów z zakażeniem wywołanym wariantami Alpha, Beta i Delta, natomiast wśród pacjentów z zakażeniem wariantem Omicron wartość prokalcytoniny najbardziej różnicowała pacjentów na skali ciężkości przebiegu COVID-19.

Wykazano, że częściej u mężczyzn obserwowano cięższy przebieg COVID, jednak nie była to zależność statystycznie istotna. Podobnie jak nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między BMI a ciężkością przebiegu.

Wyniki analizy wybranych parametrów laboratoryjnych pozwoliły na zbudowanie 2-stopniowej skali ciężkości COVID, która może być praktycznym narzędziem wykorzystywanym w celu szybkiej oceny pacjentów przy przyjęciu do szpitala oraz może umożliwić podjęcie trafnych decyzji profilaktycznych o terapeutycznych w najkrótszym możliwym czasie.

Wnioski.

Wyniki przeprowadzonego badania wykazały, które konkretne wskaźniki laboratoryjne badane we krwi obwodowej mogą być zastosowane w diagnostyce pacjentów przy przyjęciu do szpitala w celu oceny ryzyka ciężkości przebiegu zakażenia SARS-CoV-2.

Dzięki analizie uproszczono obowiązującą 4-stopniową skalę oceny ciężkości przebiegu COVID i zbudowano 2-stopniową skalę ciężkości COVID-19, która może być pomocna w szybszej decyzyjności terapeutycznej i profilaktycznej, szczególnie w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego czy izby przyjęć.

Według zaproponowanej 2-stopniowej skali oceny ciężkości przebiegu COVID-19 najbardziej istotnie statystyczne i predykcyjnie okazały się być dwa parametry: LDH i RDW-CV; niezależnie od wariantu wirusa SARS-CoV-2 wywołującego zakażenie, co wskazuje na potencjalnie możliwe zastosowanie tych wskaźników laboratoryjnych w ocenie pacjentów zakażonych aktualnym wariantem SARS-CoV-2.

9. Summary

Abstract

Introduction

SARS-CoV-2 is an RNA virus classified under betacoronaviruses, responsible for an acute infectious disease primarily affecting the respiratory system, known as COVID-19. Since the end of 2019, over 775 million cases and more than 7 million deaths have been recorded worldwide. In Poland, nearly 6.7 million infections have been confirmed. Over the past few years, during which the virus prompted the WHO to declare a pandemic (March 11, 2020; lifted on May 5, 2023), the knowledge about the virus and the disease COVID-19 has evolved. Given the significant genetic variability of the virus, the coexistence of multiple virus variants in a population, and the wide spectrum of symptoms and complications, it seems reasonable to pursue knowledge on possible correlations between selected baseline laboratory parameters assessed in patients and the severity of the disease.

Objectives

The main objective of this study was to evaluate the prognostic value of selected baseline laboratory tests performed in patients with SARS-CoV-2 infection in predicting the course of COVID-19 during different pandemic periods, depending on the dominant SARS-CoV-2 variant. Additional objectives included examining the relationships between the value of selected baseline laboratory results and the risk of complications in patients with COVID-19, as well as comparing selected laboratory parameters (values and relationships in disease course prognosis) among different SARS-CoV-2 variants (Alpha/Beta; Delta; and Omicron).

Material and Methods

The study was retrospective in nature. The group consisted of 200 patients with confirmed COVID-19 diagnoses, hospitalized in the Department of Infectious Diseases and Hepatology at the Medical University in Wrocław, and the First Department of Infectious Diseases at the J. Gromkowski Specialist Provincial Hospital in Wrocław, during three selected pandemic periods, depending on the dominant virus variant (Group I – 100 patients from March 2020 to August 2020/Alpha, Beta variant; Group II – 50 patients from August 2021 to December 2021/Delta variant; Group III – 50 patients from January 2022 to June 2022/Omicron variant). Laboratory test results obtained at the time of hospital admission were analyzed in relation to

the clinical condition and the association between laboratory parameter values and the severity of the infection was assessed.

Results

Regardless of the virus variant causing the infection, the laboratory parameters with the highest predictive value for the severity of COVID-19 were lactate dehydrogenase (LDH) and RDW-CV (red blood cell distribution width-coefficient of variation). An increase in the values of these parameters was associated with an increased risk of severe infection.

In predicting the course of COVID-19, the most predictive values for infections with the Alpha and Beta variants were: LDH activity, platelet count, and RDW-CV. For patients infected with the Delta variant, the predictive parameters were: LDH, MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), and pCO₂ (partial pressure of carbon dioxide). For the group of patients where the Omicron variant was dominant, the predictive parameters were: LDH, MCV (mean corpuscular volume), SO₂ (oxygen saturation), MCH (mean corpuscular hemoglobin), and basophils.

The use of another analytical method confirmed that LDH activity was a predictor of COVID-19 severity in patients infected with the Alpha, Beta, and Delta variants, whereas among patients infected with the Omicron variant, procalcitonin value most significantly differentiated patients on the severity scale of COVID-19.

It was found that men more frequently experienced a severe course of COVID-19; however, this was not a statistically significant relationship. Similarly, no statistically significant correlation was found between BMI and disease severity.

The analysis of selected laboratory parameters allowed for the development of a 2-stage COVID-19 severity scale, which can be a practical tool for the rapid assessment of patients upon hospital admission and can enable timely prophylactic and therapeutic decisions.

Conclusions

The results of the study identified specific laboratory indicators in peripheral blood that can be used in the diagnostic assessment of patients upon hospital admission to evaluate the risk of severe SARS-CoV-2 infection. Through the analysis, the existing 4-stage severity scale was simplified to a 2-stage COVID-19 severity scale, which can aid in faster therapeutic and prophylactic decision-making, particularly in emergency department or admission ward settings.

According to the proposed 2-stage COVID-19 severity scale, the most statistically significant and predictive parameters were LDH and RDW-CV, regardless of the SARS-CoV-2 variant causing the infection. This suggests the potential applicability of these laboratory indicators in the assessment of patients infected with the current SARS-CoV-2 variant.