

ВЪЗРАСТОВ, ПРЕМОРБИДЕН И ЛАБОРАТОРЕН ПРОФИЛ НА ПОЧИНАЛИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Пандемията от COVID-19, причинила значителна заболеваемост и смъртност в световен мащаб, оказва негативно влияние върху общественото здраве. В настоящето проучване е направен анализ на възрастовия, преморбиден и лабораторен профил на починали пациенти с COVID-19, с цел да се идентифицират рисковите фактори за неблагоприятна прогноза при инфекция със SARS-CoV-2. Хората в напреднала възраст с коморбидности са застрашени в по-голяма степен от тежко протичане на COVID-19 и летален изход.



д-р Анелия
Гоцева, гм¹,
Лилия Грахълбова,
гм²

¹Лаборатория
Вирусология, Военно-
медицинска академия,
гр. София

²Катедра по клинична
лаборатория и имуно-
логия, Военномеди-
цинска академия,
гр. София

Скоро след появата през декември 2019 г. на огнище на атипична пневмония с епидемиологичен център град Ухан в Китай, беше идентифициран и причинителят, нов β -коронавирус (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV-2), а заболяването получи наименованието Коронавирусна болест (Coronavirus disease-19, COVID-19).

Досегашните наблюдения показват, че клиничното представяне на COVID-19 е хетерогенно. Въпреки че повечето случаи са леки до умерени, някои пациенти развиват критично заболяване с респираторна дисфункция и/или полиорганна недостатъчност^[1]. Тежестта на клиничното протичане на COVID-19 се влияе от множество фактори като възраст и наличие на съпътстващи хронични заболявания. Освен това е известно, че имунният отговор намалява

с възрастта ("имунно стареене", immune aging), което допълнително увеличава риска от смърт при инфекция със SARS-CoV-2 при хората в напреднала възраст. Данните от САЩ сочат, че 80% от смъртните случаи са настъпили при пациентите над 65-годишна възраст, като най-висок е процентът при тези над 85 години^[2]. Тези констатации са сходни с докладваните от Китай, където при хората над 60 години леталитетът надвишава 80%^[3].

COVID-19 може да доведе до системни възпалителни, белодробни и сърдечно-съдови усложнения, които да бъдат причина за неблагоприятен изход. Някои хронични заболявания увеличават риска от смъртност при COVID-19. Артериалната хипертония (АХ) повишава 2.5 пъти риска от тежко протичане и смърт, особено при хората над 60-годишна

възраст. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са многократно по-склонни към развитието на различни усложнения, поради което протичането на COVID-19 при тях е по-тежко и възстановяването по-бавно. Сред обсъжданите фактори, имащи отрицателно въздействие, са вариациите в неврохормоналната активност (дисрегулация на системата ренин-ангиотензин), нарушеният имунитет и ендотелната дисфункция, която повлиява негативно микроциркулацията. SARS-CoV-2 може да предизвика развитието на миокардит, перикардит, ритъмни нарушения, инфаркт, венозни и артериални тромбози. Засягането на миокарда е свързано с лоша прогноза поради установения по-висок риск от вътреболнична смъртност^[4]. Приблизително 30 до 60% от пациентите с миокардно

увреждане при инфекция със SARS-CoV-2 имат анамнеза за коронарна болест на сърцето и хипертония^[5]. Болните със сърдечна недостатъчност (CH), хоспитализирани по повод на COVID-19, са с повишен риск от усложнения на кардиометаболитния синдром и около 25% болнична смъртност показват резултатите от голямо проучване^[6]. Различни тромбоемболични събития, като белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, исхемичен инсулт и инфаркт на миокарда, са преобладаваща причина за смърт при тежък COVID-19^[7]. Ранните аутопсионни протоколи показват висока честота на фатална белодробна тромбоемболия при починали пациенти с COVID-19^[8]. Исхемичният мозъчен инсулт е тежко неврологично усложнение на COVID-19 и може да бъде и първа проява на заболяването. Обикновено се наблюдава при пациенти над 70 години с придружаваща патология (хипертония, диабет, злокачествени новообразувания, предшестваш цереброваскуларен инцидент и други). SARS-CoV-2 има потенциала да засегне всеки орган, включително кръвоносната система, директно чрез тъканен тропизъм или косвено чрез имуно-медирано възпаление^[9].

Захарният диабет (ЗД) е сред най-често докладваните съпътстващи заболявания при COVID-19, налагащи хоспитализация и лечение в интензивно отделение (ИО). Клиничните доклади от проведено национално проучване в Китай показват по-високо разпространение на диабета при тежките форми на COVID-19 (16.2%) в сравнение с нетежките (5.7%)^[10]. Сред пациентите със ЗД най-уязвими са тези с лош гликемичен контрол на заболяването. Хипергликемията стимулира синтеза и освобождаването на ци-

токини и е независим рисков фактор за смъртност при COVID-19^[11]. Докладвана е 8% смъртност при диабетно болните с COVID-19^[12]. Връзката между COVID-19 и ЗД е сложна и двупосочна. В хода на инфекцията със SARS-CoV-2 се наблюдава изразено предразположение към глюкозна дисрегулация, като са описани случаи и на новооткрит диабет. От друга страна прилагането на високи дози кортикостероиди в лечението на COVID-19 допълнително индуцира нарушение в инсулиновата секреция. Голям процент от хората с диабет имат и други компоненти на метаболитния синдром като хипертония и дислипидемия.

Затлъстяването е силно свързано с тежестта и леталитета при COVID-19^[13]. Степента на затлъстяване се определя от индекса на телесна маса ($BMI > 0 \text{ kg/m}^2$). Обезитетът и COVID-19 са независими едно от друго протромботични състояния, които взаимно се потенцират и по този начин увеличават риска от усложнения. Сред приетите с COVID-19 в ИО преобладават пациентите с наднормено тегло. Средната смъртност в Обединеното кралство при пациенти със затлъстяване е била с 48% по-висока, отколкото при пациенти без затлъстяване^[14]. Висцералното затлъстяване е кардиометаболитен таргет и се явява важна причина за инсулинова резистентност, ЗД тип 2 и ССЗ.

Пациентите с COVID-19 и онкологични заболявания са силно уязвима група и показват лоши клинични резултати. В голяма степен утежненото протичане на инфекцията със SARS-CoV-2 при тях се дължи на системното имunosупресивно състояние, обусловено от основната диагноза

и провежданата химиотерапия. В едно проучване се съобщава, че при 21.4% от онкоболните с COVID-19 се е наложило прием в ИО, а 35.7% са имали животозастрашаващи усложнения и 28.6% са починали^[15].

Протичането на COVID-19 при наличие на подлежащо хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) обуславя повишен риск от фатален изход^[16]. Особено уязвими са пациентите с ХБЗ в напреднал стадий (с бъбречна недостатъчност, на хемодиализа, с необходимост от бъбречна трансплантация).

Системното възпаление присъства при много аутоимунни заболявания, които са признат рисков фактор за усложнения, свързани с COVID-19^[17]. Повечето хоспитализирани пациенти с преобладаващи аутоимунни заболявания са по-възрастни, от женски пол и с различни съпътстващи коморбидности.

Поради изразената пантропност на SARS-CoV-2, функцията на много органи и системи е засегната. Оценява се диагностичната и прогностична стойност на установените лабораторни отклонения^[18]. Рутинните лабораторни изследвания: пълна кръвна картина (ПКК), коагулационен статус, възпалителни маркери (С-реактивен протеин/CRP, феритин, интерлевкин-6/IL-6) и някои биохимични показатели (кръвна захар, креатинин, урея, албумин, чернодробни ензими, лактатдехидрогеназа/LDH). "Златен стандарт" в етиологичната диагностика на SARS-CoV-2 е RT-PCR в реално време (Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)^[19]. Най-подходящи за изследване са респираторни проби от горни и долни дихателни пътища.

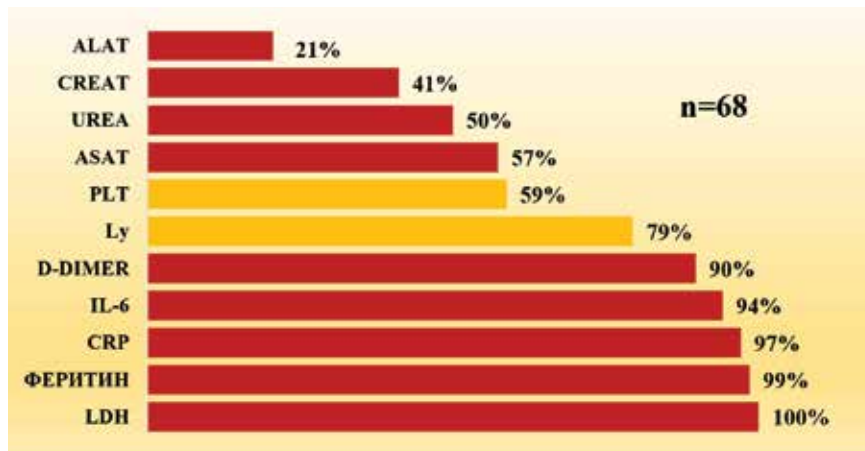
фигура 1:
Възрастов
профил на
починалите
пациенти с
COVID-19



фигура 2:
Преморбиден
профил на
починалите
пациенти с
COVID-19



фигура 3:
Лабораторен
профил на
починалите
пациенти с
COVID-19



Материал и методи

Направен е ретроспективен преглед на електронните медицински досиета на 68 починали пациенти с COVID-19, на възраст 35-94 години, хоспитализирани във ВМА-София в периода март-ноември 2021 г. Данните включват пол, възраст, преморбидна анамнеза, лабораторни изследвания и период на хоспитализация. Разпределението по пол е сходно, съответно 51% (n=35) са мъже и 49% (n=33) са жени. Средната им възраст е 69.6 години (64.6 г. за мъжете и 73 г. за жените). Преобладаващата част от тях (93%) са имали поне едно съпътстващо заболяване. Средният болничен престой е 12 дни (2 до 34 дни), като броят легло-дни включва периода от деня на постъпването до датата на смъртта. При всички диагнозите е потвърдена с позитивен резултат от PCR тест за детекция на SARS-CoV-2.

Резултати и обсъждане

Анализът на възрастния профил на общо 68 починали пациенти с COVID-19, които са били хоспитализирани във ВМА показва, че най-малък е броят им под 60-годишна възраст (n=12). Наблюдава се най-голям дял на смъртните случаи при пациентите над 60 години (81%; n=55), като доминира засягането на възрастовата група 71-80 години (n=27), което е в съответствие с литературните данни за висока смъртност при пациентите с COVID-19 в напреднала възраст (Фиг. 1).

По отношение на преморбидния профил от всички 68 починали пациенти

с COVID-19, 93% са били с различни коморбидности, като 78% са имали две или повече придружаващи хронични заболявания. Най-често срещани са АХ (76%), ССЗ (40%) и ЗД (38%), каквито са данните и от други проучвания (Фиг. 2).

Само 7% (n=5) от анализиранията група (4 мъже на възраст от 44-63 години и 1 жена на 53 години) са без анамнеза за придружаваща патология.

Лабораторните изследвания показват, че при всички починали пациенти с COVID-19 се установяват увеличени стойности на LDH (100%), като показател за тежко белодробно засягане или друго органно увреждане. Много висок е процентът на повишени маркери на възпалението (феритин, CRP, IL-6) (94-99%) и D-димер (90%), (Фиг. 3).

Високите нива на възпалителни цитокини активират нарушения в хемостазата. Системното възпаление и COVID-19 асоциираната коагулопатия се свързват с висок леталитет, което отразяват и получените от нас резултати. При пациенти с летален изход се установяват високи нива на феритин, LDH и D-димер при постъпването им в болница и 24 часа преди смъртта^[20]. Нарастването на D-димера, който е надежден прогностичен маркер, корелира с клиничната тежест на заболяването. Първоначално завишените стойности на CRP се приемат за лош прогностичен фактор при пациенти в напреднала възраст с COVID-19^[21]. В нашето проучване при 79% от пациентите с летален изход се открива лимфопения и при 59% тромбоцитопения. Лимфопенията в началото на заболяването е лош прогностичен белег, който насочва към тежко протичане^[22]. Нарушенията в бъбречната функция с повишаване нива-

та на серумния креатинин и урея се наблюдава съответно при 41 и 50% от случаите. Като често срещано усложнение при тежките форми на COVID-19 е докладвано развитието на остро бъбречно увреждане с фатален изход^[23]. При 57% от пациентите откриваме повишаване на AST и при 21% на ALT. Значимо чернодробно увреждане обикновено настъпва при прогресия на заболяването.

Заклучение

Напредналата възраст е лош прогностичен фактор при инфекция със SARS-CoV-2. По-възрастните пациенти по-често се нуждаят от хоспитализация и прием в интензивно отделение. Рискът от тежък COVID-19 и смъртност нараства експоненциално с повишаване на възрастта. Наличието на съпътстващи заболявания може да повлияе негативно клиничното протичане на COVID-19, като по-големият брой коморбидности корелира с увеличена смъртност. Потенциалните патофизиологични механизми на увреждане при COVID-19 са свързани със системното възпаление (цитокينوва буря), водещо до хиперкоагулация (протромботично състояние). Отклоненията в някои лабораторни показатели при COVID-19 могат да се считат за значими предиктори на неблагоприятните клинични резултати. Лабораторният мониторинг включва изследване и проследяване на биомаркери с доказана диагностична и прогностична стойност. ■

Ключови думи:

1. Yang P., Ding Y., Xu Z., et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *bioRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.28.20028068.
2. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–346. Published 2020 Mar 27. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2.
3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese]. *Chinese Center for Disease Control and Prevention Weekly* 2020;41:145–51.
4. He X.W., Lai J.S., Cheng J., et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xinxue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48:E011.
5. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:802–10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Bhatt A., Jering K., Vaduganathan M., et al. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2021; 9(1): 65–73.
7. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., et al. Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* (2020) 191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
8. Wichmann D., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020 doi: 10.7326/M20-2003.
9. Andersen K., Rambaut A., Lipkin W.L., et al. (2020), "The proximal origin of SARS-CoV-2", *Nat. Med.* 2020 Apr; 26(4):450–452.
10. Guan WJ., Ni ZY., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* (2020) 382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Jafar N., Edriss H., Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci* (2016) 351(2):201–11. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011.
12. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
13. Lighter J., Phillips M., Hochman S., et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* (2020) 71(15):896–7. doi: 10.1093/cid/cia415.
14. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
15. Zhang L., Zhu F., Xie L., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue 7, 2020.
16. Gasparini M., Khan S., Patel J., et al. Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicenter observational study. *Anaesthesia* 2020; 1–7.
17. Kastritis E., Kitas GD., Vassilopoulos D., et al. Systemic autoimmune diseases, anti-rheumatic therapies, COVID-19 infection risk and patient outcomes. *Rheumatol Int* 2020;40:1353–6.
18. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)* 2020;1.
19. Loeffelholz MJ., Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:747–756. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095.
20. Badedi M., Darraj H., Alnami AQ., et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Deceased COVID-19 Patients. *Int J Gen Med*. 2021;14:3809–3819 <https://doi.org/10.2147/IJGM.S320713>.
21. Hwang J., Ryu HS., Kim HA., Hyun M., Lee JY., Yi HA. Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Elderly Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2020;9(12):3932. Published 2020 Dec 4. doi:10.3390/jcm9123932.
22. Henry B., Cheruyot I., Vikse J., et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020008. doi: 10.23750/abm.v91i3.10217. PMID: 32921706.
23. Anders HJ., Bruchfeld A., Fernandez Juarez GM., et al. Recommendations for the management of patients with immune-mediated kidney disease during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Nephrol Dial Transplant*. 2020. DOI:10.1093/ndt/gtaa112.