

mgr Sławomir Butkiewicz

**Analiza czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby
i śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie pacjentów
z COVID-19**

Analysis of risk factors for severe disease and in-hospital mortality
in a group of patients with COVID-19

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. n. med. i n. o zdr. Patryk Rzońca

Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Marcin Podgórski

Warszawa, 2024

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, śmiertelność, czynniki ryzyka, szpital tymczasowy, szpitalny oddział ratunkowy, wyniki intensywnej opieki, wartość prognostyczna, wskaźniki wczesnego ostrzegania,

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, mortality, risk factors, temporary hospital, emergency department, critical care outcomes, prognostic value, early warning scores,

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Postępujący w ostatnich dekadach proces wymiany międzynarodowej i powszechne przemieszczanie się ludności spowodowały, obok wielu skutków pozytywnych, znaczący wzrost globalnego ryzyka niektórych rodzajów zagrożeń, w tym – na czołowym miejscu – zagrożeń sanitarno-epidemicznych związanych z coraz łatwiejszym rozprzestrzenianiem się patogenów pomiędzy krajami i kontynentami. Przykładem tego zjawiska jest pojawienie się wirusa SARS-CoV-2 i wybuch światowej pandemii COVID-19, która wpłynęła na wszystkie aspekty życia, wywołała strach i izolację społeczną oraz wymusiła wiele zmian w systemach opieki zdrowotnej. Globalne zagrożenie zdrowia publicznego związane z COVID-19 spowodowało, że istotne miejsce wśród opracowań naukowych zajmują badania dotyczące charakterystyki pacjentów zakażonych nowym patogenem, czynników ryzyka występowania choroby, a także jej rozwoju i rokowania.

Cel

Celem badań była identyfikacja czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, skutkującego koniecznością leczenia w oddziale intensywnej terapii, oraz czynników związanych z ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego, a także analiza wartości prognostycznej wybranych skal wczesnego ostrzegania, stosowanych do przewidywania ciężkiego przebiegu choroby i śmiertelności w grupie pacjentów przyjętych do szpitalnego oddziału ratunkowego z potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Material i metody

Podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej jest cykl czterech, spójnych tematycznie i oryginalnych publikacji naukowych, których łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki wynosi 390 punktów, a łączna punktacja Impact Factor – 5,9.

Badania w cyklu publikacji, będących podstawą osiągnięcia naukowego, przeprowadzone zostały metodą analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2. Analizowane przypadki stanowili pacjenci, którzy zostali przyjęci do SOR CSK MSWiA, obecnie Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, w Warszawie (Publikacja 2, Publikacja 3, Publikacja 4) oraz pacjenci hospitalizowani w Tymczasowym Szpitalu Narodowym w Warszawie (Publikacja 1). W Publikacji 1, 2 i 3 badaniem objęto okres od marca 2020 roku do kwietnia 2021 roku, zaś w Publikacji 4 analizą objęto okres od marca

2020 roku do kwietnia 2022 roku. W procesie analizy dokumentacji medycznej pozyskiwane były dane dotyczące charakterystyki pacjentów, hospitalizacji, podstawowych parametrów życiowych, wyników badań laboratoryjnych, zastosowanych procedur medycznych, objawów klinicznych, chorób współistniejących oraz wyniku hospitalizacji.

Wyniki

Publikacja 1: Z analizy badań własnych wynika, że zaawansowany wiek pacjentów wiązał się z większą śmiertelnością na skutek COVID-19. Przeprowadzona analiza regresji wykazała, że wyniki laboratoryjne RBC, HTC, LY przy przyjęciu pacjenta są istotnymi czynnikami mającymi wpływ na przeżycie pacjentów z COVID-19. Występowanie chorób współistniejących takich jak cukrzyca, udar, niewydolność nerek oraz POCHP miały wpływ na wyższą śmiertelność pacjentów hospitalizowanych w Tymczasowym Szpitalu Narodowym. Ponadto występowanie płytkiego oddechu oraz duszności u pacjentów były powiązane ze zwiększoną śmiertelnością, podczas gdy stwierdzana gorączka i bóle mięśniowe wiązały się z większą szansą przeżycia badanych osób. Wykazano również, że wyższa wartość ciśnienia skurczowego krwi, ciśnienia rozkurczowego krwi i saturacji wpływały istotnie na pozytywne zakończenie hospitalizacji. Natomiast wyższe wartości średniego ciśnienia tętniczego, tętna oraz wyższa częstość oddechu wskazywały na większe ryzyko zgonu hospitalizowanych chorych.

Publikacja 2: Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że większość pacjentów przyjętych do SOR i hospitalizowanych z powodu COVID-19 stanowili mężczyźni w wieku powyżej 45 lat. Wskaźnik śmiertelności wewnątrzszpitalnej z powodu COVID-19 w badanym okresie wyniósł 12,76%. Czynnikiem wpływającym na ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego związanego z COVID-19 były wiek, płeć, występowanie objawów, takich jak gorączka, płytki oddech i duszność, a także występowanie chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność serca, POCHP oraz przebyty udar mózgu i aktywna choroba nowotworowa. Ponad 5% wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 zostało przyjętych na OIT. Czynnikiem wpływającym na ryzyko przeniesienia pacjenta na OIT były płeć, występowanie duszności, liczba zgłaszanych objawów infekcji, występowanie cukrzycy, POCHP i nikotynizmu.

Publikacja 3: Z analizy badań własnych wynika, że wśród badanych dominowali mężczyźni, a mediana wieku pacjentów wyniosła 53 lata. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 4 dni, a 56 pacjentów wymagało wdrożenia wentylacji mechanicznej. Najczęściej występującą chorobą współistniejącą było nadciśnienie tętnicze, a wszystkie choroby współistniejące były istotnie związane z większą śmiertelnością. Przeprowadzona analiza

wykazała, że skala NEWS przy przyjęciu do SOR uzyskała najwyższą wartość mocy dyskryminacyjnej (AUC 0,76) w porównaniu do pozostałych skal, co wskazuje, że może być ona przydatna dla pracowników systemu ochrony zdrowia w ocenie pacjentów z COVID-19. Ponadto wykazano, że wszystkie pozostałe zastosowane skale były akceptowalne do badań przesiewowych pacjentów z COVID-19.

Publikacja 4: Wyniki badań własnych wykazały, że mediana wieku pacjentów wynosiła 59 lat, a ponad połowa była płci męskiej. Przyjęcie na OIOM odnotowano u ponad 6% pacjentów. Wśród analizowanych przypadków pacjentów, którzy nie przeżyli, większość stanowili mężczyźni i osoby starsze. Śmiertelność pacjentów wyniosła prawie 22%. Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci, którzy nie przeżyli, uzyskali znacznie wyższe wyniki w skalach wczesnego ostrzegania, częściej też wymagali specjalistycznych procedur medycznych oraz przyjęcia na OIT. Ze wszystkich analizowanych wyników badań wczesnego ostrzegania, wykonywanych po przyjęciu pacjentów do SOR, najlepszą ogólną skuteczność prognostyczną uzyskał REMS, który miał najwyższą moc dyskryminacyjną (AUC 0,84) i najwyższą ujemną wartość predykcyjną (97,4%) w porównaniu z innymi systemami punktacji. Analiza wykazała także, że w przypadku podgrupy pacjentów poniżej 65 roku życia badania według kryteriów NEWS i REMS, wykonane po przyjęciu do SOR, miały najwyższe wartości mocy dyskryminacyjnej (AUC 0,81), a w przypadku podgrupy pacjentów w wieku 65 lat i starszych najwyższe wartości mocy dyskryminacyjnej (AUC 0,72) osiągnęły metody NEWS i SEWS.

Podsumowanie

Na podstawie analizy materiału przeprowadzonej w **Publikacji 1** należy zauważyć, że kluczowym działaniem, mającym na celu zmniejszenie obciążenia szpitali stacjonarnych w szczytowych fazach pandemii, jest tworzenie szpitali tymczasowych. Jednocześnie prezentowane badanie było pierwszą w Polsce retrospektywną analizą przypadków pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, którzy byli hospitalizowani w szpitalu tymczasowym, utworzonym na Stadionie Narodowym w Warszawie w ramach strategii walki z pandemią. Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w większości przypadków przebiega bezobjawowo lub manifestowane objawy są niespecyficzne. Należy więc podkreślić, co uczyniono w niniejszej publikacji, że analizy, umożliwiające wyodrębnienie czynników wpływających na rokowanie i śmiertelność pacjentów z COVID-19, odgrywają bardzo ważną rolę w zwiększaniu świadomości oraz pozwalają zaplanować optymalny proces terapeutyczny i wyeliminować sytuacje, w których stan pacjenta gwałtownie się pogarsza.

Dane przedstawione w **Publikacji 2**, dotyczące czynników ryzyka przeniesienia pacjenta zakażonego SARS-CoV-2 do OIT, jak również czynników ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego w przebiegu COVID-19, mogą być wykorzystane przez decydentów odpowiedzialnych za organizację systemów ochrony zdrowia w zakresie przygotowania na rosnącą liczbę przypadków COVID-19. Prezentowane wyniki badań mogą mieć w konsekwencji wpływ na poprawę jakości świadczenia usług medycznych wobec pacjentów z COVID-19, a ponadto, pozwalają na szybką identyfikację pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i wybór odpowiedniego postępowania medycznego w przypadku pacjentów z COVID-19.

SOR to miejsce, w którym działa się szybko i sprawnie, a procedury lecznicze są wykonywane jednocześnie. Zwłaszcza w okresie pandemii COVID-19, gdy wzrost liczby nowych przypadków następował w sposób nagły, to SOR niejednokrotnie był pierwszym punktem kontaktu pacjenta z opieką medyczną. Dlatego tak ważne jest efektywne wykorzystanie zasobów medycznych oraz rozwiązań, które umożliwiają szybkie rozpoznanie pacjentów w stanie krytycznym. Jednym z takich rozwiązań jest zastosowanie skal wczesnego ostrzegania, pozwalających na szybkie i efektywne sformułowanie prognozy przebiegu leczenia. Przeprowadzone badania prezentowane w **Publikacji 3** wskazują, że NEWS uzyskała najwyższą wartość mocy dyskryminacyjnej, co oznacza, że może być wykorzystywana jako narzędzie do przewidywania śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów z COVID-19.

REMS był najdokładniejszym systemem punktacji, charakteryzującym się najwyższą mocą dyskryminacyjną i ujemną wartością predykcyjną w porównaniu z innymi analizowanymi systemami punktacji, co prezentuje **Publikacja 4**. W grupie pacjentów poniżej 65 roku życia NEWS i REMS były najskuteczniejsze w przewidywaniu śmiertelności u pacjentów z COVID-19, podczas gdy w grupie pacjentów w wieku 65 lat i starszych najwyższą wartością predykcyjną charakteryzowały się NEWS i SEWS. Pomimo że MEWS był stosowany w trakcie pandemii w wielu szpitalach w Polsce wykazano, że nie nadaje się w przypadku pacjentów z COVID-19, ponieważ jego skuteczność i wartość prognostyczna w przewidywaniu śmiertelności są niższe w porównaniu z innymi skalami wczesnego ostrzegania. Włączenie wymienionych wyżej narzędzi prognostycznych do praktyki klinicznej na szpitalnym oddziale ratunkowym mogłoby zapewnić skuteczniejszą ocenę ryzyka śmiertelności, a co za tym idzie zwiększyć szanse na skuteczną pomoc medyczną.

W publikacjach naukowych będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej podkreślono wagę właściwego rozpoznawania czynników wpływających na rokowanie i śmiertelność pacjentów z COVID-19, a także zastosowania adekwatnych narzędzi punktowych do oceny i monitorowania stanu pacjenta przy użyciu skal wczesnego ostrzegania.

Wszystko to pozwala na szybką identyfikację pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i wybór odpowiedniego postępowania w przypadku pacjentów z COVID-19. Uzyskane wyniki mogą stanowić wsparcie w zakresie opracowania potencjalnych zaleceń dla podmiotów leczniczych na wypadek wystąpienia kolejnego patogenu zdolnego do wywołania zagrożenia dla zdrowia publicznego na poziomie globalnym.