

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА
КАТЕДРА "КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ"

Д-Р ВЕСЕЛА СЛАВЧЕВА БЛАГОЕВА

**ПРЕДИКТОРИ ЗА ТЕЖКО ПРОТИЧАНЕ И
СМЪРТНОСТ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ
ПАЦИЕНТИ С КОВИД-19 ИНФЕКЦИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „ПНЕВМОЛОГИЯ И ФТИЗИАТРИЯ“

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ: ДОЦ. Д-Р ЯВОР ИВАНОВ, ДМ
ПРОФ. Д-Р ВЛАДИМИР ХОДЖЕВ, ДМ

ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ: ПРОФ. Д-Р ДИАНА ПЕТКОВА, ДМ
ПРОФ. Д-Р ВАНЯ ЮРУКОВА, ДМ

ПЛЕВЕН, 2026

Дисертационният труд е написан на 149 страници и е онагледен с 28 таблици, 35 фигури и 1 графика. Съдържа 1 приложение. Библиографията включва 257 източника, от които 4 на кирилица и 253 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра: „Кардиология, пулмология и ендокринология“ към МУ – Плевен, състоял се на 10.03.2026 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на....., от..... часа в зала.....

Състав на научно жури:

Външни членове за МУ – Плевен:

1. Проф. д-р Диана Петкова Господинова-Вълкова, дм
2. Проф. д-р Ваня Милошева Юркова, дм
3. Доц. д-р Валентина Димова Димитрова, дм

Резервен член:

4. Проф. д-р Мария Петкова Токмакова, дм

Вътрешни членове за МУ – Плевен:

1. Доц. Надя Юлиянова Станчева – Христова, дм
2. Доц. д-р Ваня Славчева Попова, дм

Резервен член

3. Доц. д-р Маргарита Димитрова Влахова, дм

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на МУ Плевен и на сайта на университета – www.mu.pleven.bg.

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ	6
ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО	7
ЗАДАЧИ	7
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	8
1. МАТЕРИАЛ.....	8
2. МЕТОДИ.....	11
РЕЗУЛТАТИ.	17
ДИСКУСИЯ.	49
ИЗВОДИ	71
ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО:.....	73
ПРИНОСИ.....	73
СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	74
БЛАГОДАРНОСТИ	75

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

АФ	–	предсърдно мъждене
АХ	–	артериална хипертония
БА	–	бронхиална астма
БН	–	бъбречна недостатъчност
БН	–	бъбречна недостатъчност
ВДНК	–	високо дебитни назални канюли
ГДП	–	горни дихателни пътища
ДДП	–	долни дихателни пътища
ДИК	–	дисеминирана интравазална коагулопатия
ДИК	–	дисеминирана интравазална коагулопатия
ДН	–	дихателна недостатъчност
ДПББ	–	дифузни паренхимни белодробни болести
ЕС	–	ексесивна смъртност
ИБС	–	исхемична болест на сърцето
ИПФ	–	идиопатична белодробна фиброза
КГА	–	кръвно-газов анализ
МЕРС	–	близко-източен респираторен дистрес
МСБ	–	мозъчно-съдова болест
НИВ	–	неинвазивна белодробна вентилация
ОБН	–	остра бъбречна недостатъчност
ОБУ	–	остро бъбречно увреждане
ОДН	–	остра дихателна недостатъчност
ОКС	–	остър коронарен синдром
ПБ	–	Паркинсонова болест
ПЗ	–	придружаващи заболявания
РПН	–	ритъмно-проводни нарушения
САРС	–	свръх остър респираторен дистрес синдром
СН	–	сърдечна недостатъчност
ССЗ	–	сърдечно съдови заболявания
ССЗ	–	сърдечно съдови заболявания
ТПП	–	тютюнопушене
ХББЗ	–	хронични- бронхо-белодробни заболявания
ХББЗ	–	хронични- бронхо-белодробни заболявания
ХБЗ	–	хронични бъбречни заболявания
ХЗСН	–	хронична застойна сърдечна недостатъчност
ХОББ	–	хронична обструктивна белодробна болест

ХУХК – хроничен улцерозен колит

ЦНС – централна нервна система

на латиница

ABG – кръвно газов анализ

ALT – аланин аминокислот-трансфераза

ARDS – остър респираторен дистрас синдром

BUN – уреа

CDC – център за контрол на болестите

COX-2 – цикло-оксигеназа -2

CREA – креатинин

CRP – С-реактивен протеин

CXR – фасова рентгенография на бял дроб

D-dimers – д-димери

FER – феритин

GGT – гама-глутамил транспептидаза

GM-CSF – гранулоцито-макрофаг-колонио-стимулиращия фактор
интерлевкин-1 (-1),

HGB – хемоглобин

IFN – интерферон

IFN- γ – интерферон

IL – интерлевкини

LDH – лактат дехидрогеназа

RAAS – ренин- ангиотензинова система

ROS – реактивни кислородни радикали

TNF α - тумор – некротизиращ фактор - α

VOC – вариант на вируса „за безпокойство“

VOI – вариант на вируса „от интерес ”

VUM – вариант на вируса „под наблюдение“

WBC – левкоцити

AST – аспартат аминокислот-трансфераза

MS – мултиплена склероза

ВЪВЕДЕНИЕ

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) е вирусно заболяване, разпространяващо се с пандемичен характер и причинено от новооткрития за науката вирус SARS-CoV-2. Това е третият, описан високорисков коронавирус след епидемиите от SARS (ТОРС – тежък остър респираторен синдром) и MERS (средно-източен респираторен синдром). При хората, вирусът засягат основно дихателната система и по-рядко сърдечно-съдовата система, ЦНС, бъбреците и гастро-интестиналния тракт. Симптомите на инфекцията варират от асимптомни форми до тежка пневмония с дихателна недостатъчност (ДН) и остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Вирусът е изолиран за първи път в Ухан в Китай, през декември 2019 г., след което се разпространява по целия свят. Световната здравна организация (СЗО) обявява епидемия на 30 януари 2020 г., след което тя пораства до пандемия на 11 март 2020 г. Краят на пандемията е на 5 ти май, 2023 г. Досега, инфекцията с COVID-19 е отнела живота на около 7 милиона души. Въпреки края ѝ, тя все още привлича вниманието на медицинската общност по цял свят поради няколко причини: 1. В света, всеки ден се регистрират нови случаи на инфекция с COVID-19; 2. Вирусът постоянно мутира и се регистрират нови варианти, които са резистентни към наличните ваксини; 3. Ковид-19 може да предизвика дълготрайни последици за здравето – т. нар. "long COVID".

България е една от страните, най-тежко засегнати от пандемията. По данни на СЗО до май 2023 г. в нашата страна се регистрирани около 1 300 000 потвърдени случаи и около 40000 починали. Статистически данни на Института Джон Хопкинс ни подреждат сред страните с най- висока смъртност в света: около 550/100 000, като по-висока е само тази в Перу. Непосредствено след нас са: Унгария и Босна и Херцеговина.

Познаването на профила на пациентите с COVID-19, техните демографски характеристики, и симптомите на заболяването, ще допринесе за ранната му и точна диагноза. От голяма важност е и познаването на придружаващите заболявания и лабораторните показатели, свързани с риск от тежко протичане и смърт, което ще подпомогне ранната стратификация на високо рисковите пациенти и оттам правилното им лечение. Това е особено важно за България поради ниското ниво на ваксиниране сред населението – 26% при средно ниво в Европа – 66%.

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. Да се очертае профилът на българския пациент с COVID-19 инфекция.
2. Да се определят прогностични показатели за висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртност при тези пациенти

ЗАДАЧИ:

1. Да се направи демографска характеристика на пациентите с COVID-19 инфекция и се изследва връзката на демографските показатели с тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.
2. Да се установят коморбидностите, свързани с висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.
3. Да се изследват симптомите, лабораторните и образни параметри и терапевтичните интервенции определящи висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.
4. Чрез логистична регресия да се определят прогностични фактори за висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ.

Проучването е ретроспективно, моно-центрово, обсервационно и включва 306 пациенти. Проведено е в периода 01.08. 2021 г. – 31.04.2022 г. Групата е подбрана на случаен принцип от всички пациенти, лекувани в COVID-19 отделението на клиника по пневмология за същия период. Пациентите са насочвани към отделението от СПБО или от други клиники на УМБАЛ „Св. Георги“ след положителен антигенен тест за SARS-CoV-2. Не са включени пациенти с асимптомни форми и такива на възраст < 18 год. Периодът на проучването е избран по няколко причини:

- а) в този период, в УМБАЛ „Св. Георги“ функционира изградена система за диагностика на заболяването: специализирана лаборатория за диагностика на SARS-CoV-2 на базата на PCR-метода. Достъпни са и се провеждат Аг-тестове за вируса на всички пациенти, постъпващи за лечение в болницата.
- б) през този период в България са налични всичките 3 групи ваксини срещу COVID-19:
 - ваксини на базата на информационна РНК (Moderna, Pfizer-BioNTech, CureVac). Тези ваксини внасят в клетката РНК за синтеза на спайк-протеина на вируса;
 - векторни ваксини (Oxford–AstraZeneca, Janssen) – при тях се използва атенюиран вирус, който влиза в клетката с помощта на друг вирус – аденовирус-вектор;
 - ваксини, съдържащи части от вирусни частици – (Sanofi-GSK, Novavax).
- в) налични са и интравенозни антивирусни препарати като Remdesivir – аналог на АТФ, който потиска действието на РНК зависимата-РНК – полимераза и така стопира вирусната репликация. Прилагат се и моноклонални антитела при рискови пациенти като bamlanivimab+etesevimab, casirivimab+imdevimab, sotrovimab, bebtelovimab за пост-експозиционна профилактика. При пациенти с тежко протичане, получаващи системни кортикостероиди и нуждаещи се от кислородолечение или механична вентилация има възможност за приложение на tocilizumab – моно-клонално антитяло срещу рецептора на интерлевкин-6.

г) натрупан е опит в лечението на заболяването. Налични са системи за високо дебитни назални канюли (ВДНК) и неинвазивна белодробна вентилация (НИВ).

Всичките 306 пациенти са приети за лечение в клиниката след положителен антигенен тест за COVID-19. В деня на постъпването е взет назо-фарингеален смив за ПСР. Всички включени пациенти са с положителен ПСР тест. Съгласно критериите на СЗО, те отговарят на дефиницията за потвърден случай на SARS-Cov-2 – положителен ПСР тест, независимо от клиничните или епидемиологични данни. Всички пациенти са > 18 години. Данните са получени от болничната електронна система и от наличните ИЗ на пациентите. По време на обработката сме спазвали изискванията на Регулация 679/2016 г. на ЕС за защита на личните данни. Пациентите са анонимни и не може да бъдат идентифицирани по данните от демографските, клинични, образни и лабораторни изследвания.

Единици за наблюдение:

- демографски – възраст, пол, местоживеене, институционализация;
- вредни навици: тютюнопушене;
- коморбидности: включва предшестващи инфекцията диагностицирани заболявания. Те са класирани в 6 групи: *сърдечно съдови* (АХ, ИБС, ХЗСН, РПН, ДКМП), *белодробни* (БА, ХОББ, ДИББ, туберкулоза на белите дробове), *ендокринни* (ЗД, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм), *злокачествени* (солидни тумори, злокачествени хемопатии), *ХБЗ* (БН, пиелонефрит, диализно лечение), *неврологични* (МСБ, деменция), *затлъстяване*. Включихме в проучването тези 6 групи заболявания, защото те са най-честите причини за смъртност в България. Статистиката показва, че в нашата страна, най-голям процент смъртни случаи настъпват вследствие болести на органите на кръвообращението – 64,4% (сърдечно-съдови заболявания и мозъчно-съдова болест). Следващите в класацията са злокачествените новообразувания – 16,9%, следвани от болести на дихателната система – 3,9%, на бъбреците и храносмилателната система – 3,8% (26). Допълнително, пациентите бяха разделени и на групи в зависимост от броя на придружаващите заболявания: пациенти без ПЗ, такива с едно, две, три, четири и повече ПЗ.
- клинични симптоми: разделени са на 5 категории: *симптоми от ГДП, от ДДП* (включително задух), *гастроинтестинални, промени в съзнанието, общи симптоми*.
- лабораторни изследвания: *хемоглобин* (HGB), *еритроцити* (RBC), *левкоцити* (WBC), *тромбоцити* (PLT); *биохимични*: С-реактивен протеин

(CRP), креатинин, (CREA), урея (BUN), аспартат–аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), гама-глутамил транспептидаза (GGT), лактатдехидрогеназа (LDH), феритин (FER), фибриноген (Fibrinogen), д-димери (D- dimers).

- кръвно-газов анализ (ABG) – сатурация (sats.), парциално налягане на кислорода (pO₂), парциално налягане на въглеродния двуокис (pCO₂), pH.
- образни изследвания: промени на фасова рентгенография или КАТ на бял дроб – наличие на интерстициални или алвеоларни инфилтрати, консолидации, плеврални изливи
- терапевтични интервенции: необходимост от кислородолечение, ВДНК, НИВ

За нуждите на проучването, пациентите са разделени на групи: *с леко, с умерено, с тежко и критично* протичане. Използвали сме класификацията, публикувана във **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)** от StatPearls Publishing, 2022 г. и обновена през март, 2023 г.. Тя дели заболяването на 5 групи:

- **асимптомна инфекция:** пациенти с положителен ПСР тест за SARS-CoV-2 но без клинични симптоми.
- **леко протичане:** пациенти със симптоми на COVID-19 като температура, кашлица, болка в гърлото, отпадналост, главоболие, мускулни и ставни боли, гадене, повръщане, диария, загуба на обоняние, но без диспнея или промени на рентгенография на бял дроб.
- **умерено заболяване:** пациенти с клинични симптоми или данни от рентгенография за пневмония и сатурация на стаен въздух (SpO₂) ≥94%
- **тежко заболяване:** пациенти, които имат SpO₂ по-малко от 94% на атмосферен въздух, съотношение на парциалното налягане на артериалния кислород към фракцията на вдишания кислород (PaO₂/FiO₂) по-малко от 300, изразена тахипнея с дихателна честота над 30 вдишвания/мин, или белодробни инфилтрати, които са повече от 50% от общия белодробен обем.
- **Критично заболяване:** Индивиди с остра дихателна недостатъчност, септичен шок или множествена органна дисфункция. Пациентите с тежко заболяване от COVID-19 могат да станат критично болни с развитието на синдром на остър респираторен дистрес (ARDS).

Настоящото изследване включва пациенти само с леко, умерено, тежко и критично протичане на COVID-19.

2. МЕТОДИ

При постъпването, при всички 306 пациенти са снети: паспортна част и история на заболяването, включително диагностицирани придружаващи заболявания (на базата на данни от пациента и РК). Осъществено е и класическо физикално изследване с витални показатели: температура (с електронен термометър), сатурация (с ПО), кръвно налягане (апаратно), честота на пулс и дишане. При постъпването е проведена и оценка на менталния статус: контактност, адекватност, ориентация за пространство, време и собствена личност, умение за логическо мислене и разбиране на зададените въпроси и изпълнение на лесни команди.

Лабораторни изследвания: Всички са извършени в Централна Клинична Лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“ по установените стандарти:

- Пълна кръвна картина – хемоглобин(HGB), еритроцити (RBC), хематокрит (Ht), левкоцити (WBC), тромбоцити (PLT) – изработени на хематологичен брояч: COULTER, STKS, USA
- Биохимични изследвания: С-реактивен протеин (CRP), креатинин, (CREA), урея (BUN), аспартат – аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), гама-глутамил транспептидаза (GGT), лактат-дехидрогеназа (LDH), феритин (FER) – на химичен анализатор с йоноселективна приставка Optima KONE, Finland.
- Изследване на коагулационния статус: фибриноген (Fibrinogen), д-димери (D- dimers) – Sysmex CS2000i

В **таблица 1** са представени референтните стойности на изследваните показатели:

Таблица 1. Референтни стойности на изследваните лабораторни показатели

1. HGB g/l	Мъже 140-180 Жени 120-160
2. WBC 4.0 – 10.0 x10 ⁹ /l	< 4.0. – левкопения >10.0 – левкоцитоза
3. CRP mg/l	>10
4. LDH U/L	>460
5. Ferritin µg/ml	>150
6. AST U/L	>50
7. ALT U/L	>50
8. GGT U/L	>38

9. Creatinin $\mu\text{mol/l}$	>97
10. Urea (BUN) mmol/l	>8.2
11. D- dimers mcg/ml	>0.5
12. Fibrinogen g/l	>4.5

- Вирусологични изследвания: ПСР за COVID-19 е проведен в Лабораторията по вирусология, секция за диагностика на SARS-CoV-2 към УМБАЛ „Св. Георги“. От всички пациенти е взет назо-фарингеален смив от лекар или медицинска сестра, при постъпването им, преди започване на лечението. Приложена е стандартната процедура: с внимателно забърсване на ноздрите и небните дъги със специален дакронов тампон, последвано от поставянето му в транспортна среда. В рамките на същия ден пробите са изследвани в лабораторията с RT-PCR. RT-PCR е златният стандарт за диагноза на активна инфекция с COVID-19. Обикновено остава позитивен за 5 дни, но са описани случаи на носителство за 30 и повече дни. Вирусът на COVID-19 е РНК вирус. Поради тази причина, началният етап на RT-PCR изисква прехвърляне на генетичната информация от РНК на ДНК, процес, известен като обратна транскрипция. След получаване на ДНК-фрагментите, следва температурна денатурация. През следващия етап на процеса, се добавят така наречените праймъри – синтетични, специфични за вируса ДНК фрагменти, които са комплементарни на тези в пробата. Следва процес на амплификация с множество цикли, при който се получават множество копия на оригиналната ДНК верига. Повечето ПСР тестове за COVID-19 използват като праймъри: РНК зависимата-РНК полимераза/хеликаза на вируса или праймъри, кодиращи спайк протеина или протеини от нуклеокапсида или обвивката на вируса. По данни от голям мета-анализ, чувствителността на ПСР варира от 90 до 98%. В нашето изследване, за детекцията на SARS-CoV-2 е използвана автоматизирана PCR апаратура ExiStation и китове за екстракция и амплификация на фирма Bioneer (Ю. Корея).
- пулсоксиметрия – използвани са стандартни пулсоксиметри за мониториране на пациентите.

Заб. Разликата в отчетената сатурация с пулсоксиметър и тази от КГА, при повечето устройства, не е повече от 2% .

- Кръвно-газов анализ (КГА): проведен при всичките 306 пациенти. При измерена сатурация при постъпването с $\text{ПО} \leq 94$ е взет КГА от капилярна кръв от ушната висулка след прилагане на хиперемиращ агент. При

сатурация ≤ 90 е изследван КГА от артериална кръв след пункция на a. radialis след щателна дезинфекция на пункционното място. Всички КГА анализи са проведени в Лабораторията за КГА на УМБАЛ „Св. Георги“ (с Flex 830, Radiometer).

Заб. Множество изследвания са показали, че вземането на кръв от lobulus auricularis е достоверен и надежден метод, който може да замести артериалната кръвна проба.

Установените между двата метода разлики са: за рН от 0.00634, за P02, установената разлика е 0.19 mm.

- Образни изследвания: всички са извършени в Клиника по образна диагностика на УМБАЛ „Св. Георги“ по установените стандарти. От тях са провеждани: РА рентгенография на бял дроб, компютър-томографско изследване на бял дроб (КТ) – нативно; КТ ангиография. Интерпретацията на находките е осъществена от опитни рентгенолози и в последствие от пулмолог в клиниката. За модел е използвана публикуваната от италианските автори Borghesi и Maroldi през 2020 г. скоринг-система (Brixia score) за описание на най-характерните промени при COVID-19 пневмония:

Score 0 – без промени

Score 1 – интерстициални сенки

Score 2 – интерстициални сенки и алвеоларни инфилтрати (преобладават интерстициалните)

Score 3 – интерстициални сенки и алвеоларни инфилтрати (преобладават алвеоларните)

Терапевтични интервенции. Всичките 306 пациенти след постъпването са получавали ежедневно:

- антибиотично лечение (3то или 4то поколение цефалоспорин в комбинация с хинолон),
- ниско-молекулен хепарин в профилактична доза (0.6 мл. с.к.).
- при $pO_2 < 60$ – кортикостероид – дексаметазон в доза от 4 до 12 мг. и.в.

Кислородолечение: Провеждано съгласно насоките на американската асоциация за дихателна реанимация (AARC). Индикации и цели:

1. таргетно ниво за $sP0_2$ в рамките на 94–98% за всички хоспитализирани пациенти, без тези с ХОББ, за които таргетната сатурация се поддържа в рамките на 88–92%;
2. таргетните нива са същите и за пациенти в критично състояние;
3. рано започване на високодебитна кислородо терапия (ВДНК);
4. препоръчително прилагане на ВДНК, за да се избегне ескалация към не-инвазивна вентилация (НИВ);

5. препоръчително използване на ВДНК след екстубация;
6. задължително овлажняване на кислородната смес при дебит $> 4 \text{ L/min}$.

При пациентите с $pO_2 < 60$ и сатурация $\leq 92\%$ е започнато конвенционално кислородо-лечение. При необходимост от нискодебитно кислородолечение – 1-5 л/мин. са използвани назални канюли. При среден дебит – 6-10 л/мин. – лицева маска, а при висок дебит – 10-15 л/мин – маска с резервоарен балон. При невъзможност да се постигне таргетната сатурация, се преминаваше на лечение с високо дебитни назални канюли (ВДНК) позволяващи дебит до 75 л/мин, контрол върху температурата на подаваната газова смес и регулиране на FiO_2 . Следвахме индикациите на европейското респираторно дружество:

- 1) ВДНК при неуспех от конвенционалното кислородо-лечение при хипоксемична ОДН.
- 2) ВДНК се предпочита пред НИВ при хипоксемична ОДН.
- 3) ВДНК по време на почивките от НИВ.

В повечето случаи, започвахме при дебит между 50 и 70 л/мин, с FiO_2 60 до 100 и температура на сместа между 32-34°, с постепенно титриране на дозата с цел постигане на таргетна сатурация 90-92 %. Тя се проследяваше с ПО и серийни КГА в зависимост от клиничния отговор на пациента (апарати за ВДНК – AIRVO 2).

НИВ. Индикациите за провеждане на НИВ са известни – екзацербация на ХОББ с хиперкапнична ДН и респираторна ацидоза, кардиогенен белодробен оток, имуникопрометирани пациенти, при палиативни грижи, в постоперативния период, при травми на гръдния кош и след екстубация. За разлика от тези индикации, за употребата на НИВ при ОДН тип 1, все още има спорове. Съгласно препоръки на Европейското респираторно дружество, тя може да се прилага при остра тежка, хипоксемична ДН (най-често пневмония или остър респираторен дистрес синдром (АРДС). Провеждана с апарати SERVO-S –MAQUET и TrilogyEvo, Philips Respironics. Решението на започване на НИВ, избора на режим и титрирането на параметрите винаги се осъществяваше след консултация и под ръководството на специалист по анестезиология и интензивно лечение. При необходимост от интубация, пациентът беше превеждан в Клиника по анестезиология и интензивно лечение.

Приложение на антивирусни препарати: Remdesevir – одобрен е за лечение на COVID-19 от европейската лекарствена агенция (ЕМА) на 03.07.2020 г. Съгласно препоръките на ЕМА, той е прилаган при възрастни пациенти с пневмония, нуждаещи се от кислородолечение (независимо с висок или нисък дебит). Използван е препаратът Veklury (Gilead) – инхибитор на вирусната РНК – зависима-РНК – полимераза, който чрез механизма си на действие спира размножаването на COVID-19 в клетките. Препаратът е прилаган в зависимост от инструкциите на производителя: 1-во разреждане с 40 мл. 0.9 NaCl до получаване на бистра течност, последвано от второ разреждане с 250 мл. 0.9 NaCl

за първоначалната натоварваща доза. Вливането започва с 200 мг за 30 мин. бавна венозна капка, последвана от 100 мг за 5 дни.

При статистическата обработка на данните бяха приложени следните методи:

Дескриптивни статистически методи:

- Вариационен анализ – за обобщаване на количествено измерими данни; резултатите бяха представени чрез средна аритметична $\pm$ стандартната грешка ($\text{mean} \pm \text{SEM}$);
- Алтернативен анализ – за обобщаване на качествено измерими данни; резултатите са представени чрез оценка на относителния дял в (%).

Параметрични анализи – при нормално разпределени количествени величини:

- Корелационен анализ за оценка силата на взаимовръзка между изследваните показатели. Изчислени бяха коефициент на Пийърсън при количествени нормално разпределени величини, отчетени на рангова скала и коефициент на Спирман при качествени показатели;
- t-критерий на Стюдънт при тестване на хипотези за наличие на статистическо значимо различие между две независими извадки;
- Дисперсионен анализ (one-way Anova) за тестване на хипотези за наличие на статистическо значимо различие между повече от две количествени, нормално разпределени величини.

Непараметрични анализи:

- χ^2 – критерий на Пийърсън при многократни таблици и точен тест на Фишер при двукратни таблици
- Критерий на Уилкоксон-Ман Уитни и критерий на Кръскал-Уолис – за изследване на различие на несвързани съвкупности;
- За измерване на силата на връзката са използвани коефициент на Крамер (V) и коефициент на контингенция (C) при номинални скали, коефициент на Спирман (r_s) при ординални скали и коефициент на Пийърсън (R) при интервални скали.

Регресионни модели:

- Логистична регресия – за прогнозиране вероятността от настъпване на фатален изход и определяне на статистически значимите фактори. Използвана е и за оценка на относителния риск на независимите променливи върху двоични зависими променливи.

Статистическият анализ е извършен с помощта на статистическия софтуерен продукт SPSS v.23.0. За ниво на значимост на нулевата хипотеза е прието $p < 0,05$ при 95% доверителен интервал.

Графичен анализ. За онагледяване на качествените характеристики, получените резултати и сравняване на данните по групи са използвани **таблици**, съдържащи:

- абсолютни честоти- броят на единиците в отделно взета група
- относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група, отнесен към общия брой единици в съвкупността
- р-стойности

Използва ни са и секторни и стълбовидни диаграми със същата цел.

РЕЗУЛТАТИ.

Включва: резултати, получени от изследване на демографските, клиничните, лабораторните и образни характеристики на пациентите с COVID-19 инфекция за периода на проучването. Отделно са представени коморбидните състояния. Всички те са разпределени по групи и анализирани със споменатите в материали и методи статистически методи. Пациентите са разпределени по групи и сравнени в зависимост от поставените задачи на настоящата разработка.

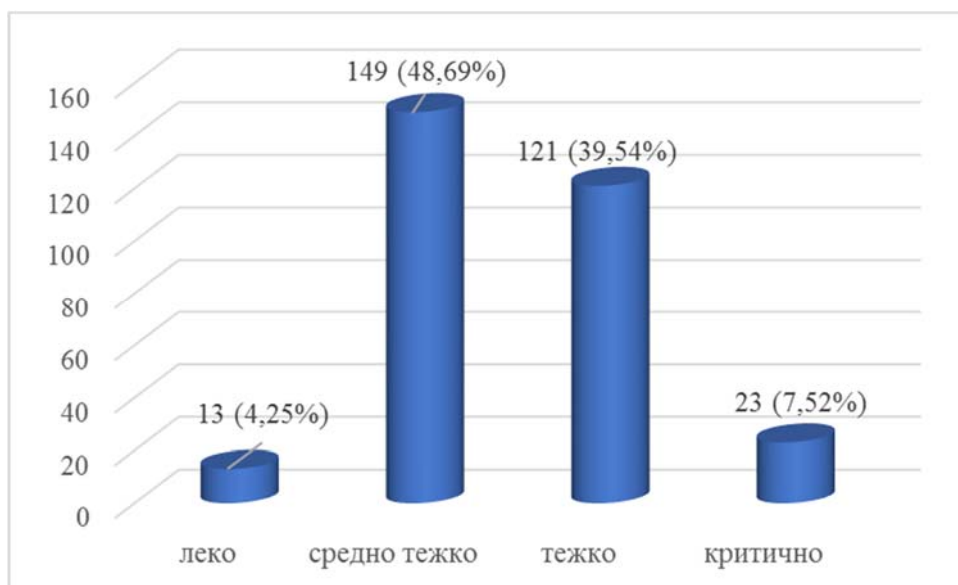
1. Резултати, свързани със задача 1.

Да се направи демографска характеристика на пациентите с ковид-19 – инфекция и се изследва връзката на демографските показатели с тежестта на протичане и смъртността

1.1.Разпределение на пациентите в зависимост от тежестта на протичане на заболяването

Както е отбелязано в Материали и методи, изследователската извадка включва 306 пациенти, подбрани за периода август 2021 до април 2022 г. За целите на проучването, пациентите са разделени на групи в зависимост от тежестта на протичане на базата на класификацията от публикувана в **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)** от StatPearls Publishing, 2022 г. и обновена през март, 2023 г. (4).

Разпределението на пациентите в зависимост от тежестта на протичане е представено на **фигура 1**.



Фигура 1. *Разпределение на пациентите в зависимост от тежестта на протичане на COVID-19 инфекцията*

На **фиг. 1** се вижда, че в нашата извадка преобладават пациентите с умерено (48.69%), тежко (39.54%) и критично протичане (7.52%). Съгласно използваната класификация е ясно, че от 306 пациенти, 293 (95.75%) имат на рентгенография

данни за инфилтративни промени. 144 (47.05%) имат клинични и лабораторни данни ДН.

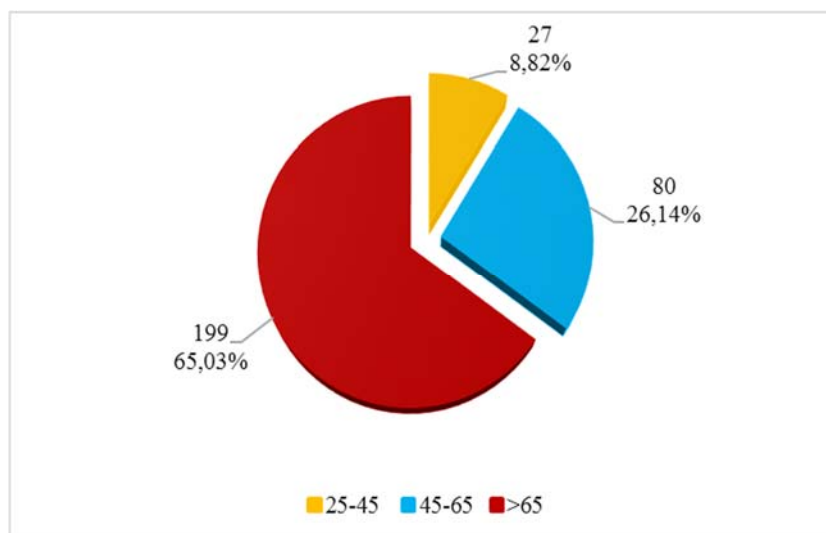
1.2.Демографски показатели – възраст, пол, местоживеене, институционализация, тютюнопушене. Демографски характеристики на контингента.

Разпределение в зависимост от възрастта. Средната възраст на пациентите е: 67 ± 13.06 . Най- възрастният пациент е на 92 год. , а най- младият на 26 години – **фиг. 2.**



Фигура 2. Разпределение на пациентите по възраст.

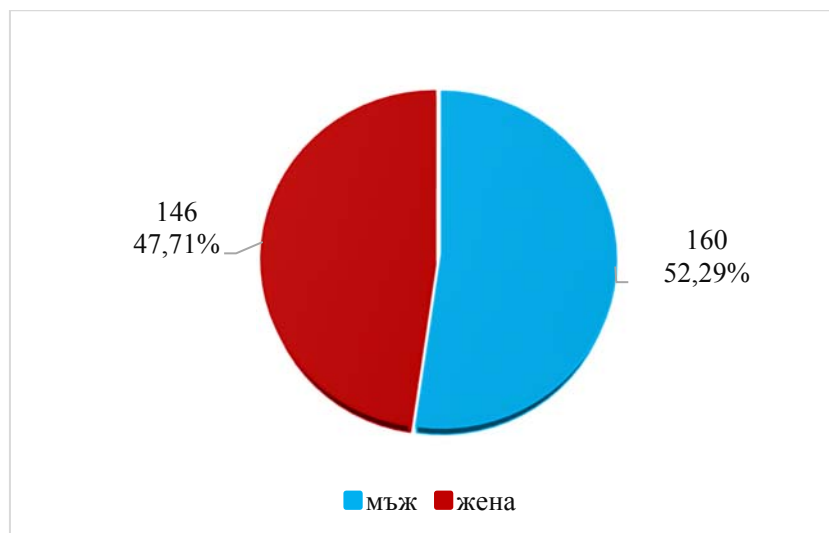
За улесняване на анализа и сравнението, пациентите са разделени и на възрастови групи – **фиг. 3.**



Фигура 3. Разпределение на пациентите по възрастови групи.

Големият процент (65%) от пациентите са във възрастовата група > 65 г. В активна възраст са 26.14%, а до 45 г. – 8.82%.

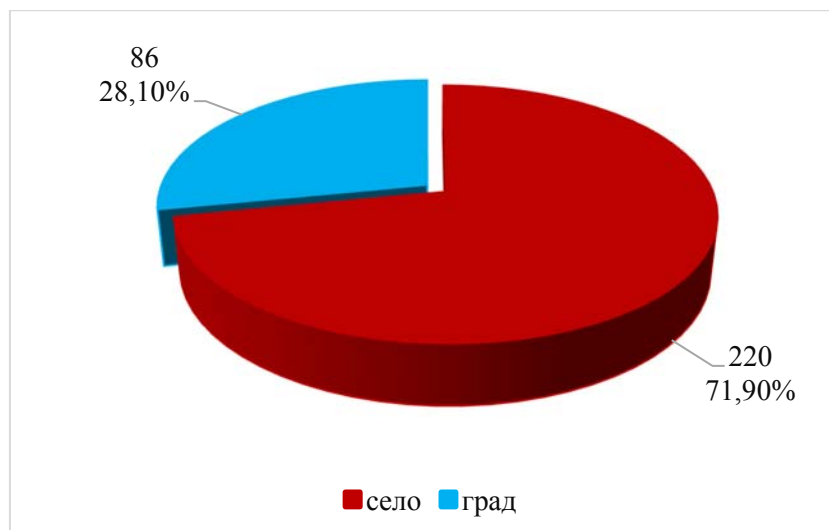
Разпределението на пациентите по пол е представено на **фиг. 4.**



Фигура 4. Разпределение на пациентите по пол.

В нашата извадка, разпределението между мъже и жени е приблизително еднакво: 146 (47.71%) мъже срещу 160 (52.29%) жени.

Сред изследваните демографски показатели са и местоживееене (градски жители или жители на селата и дали пациентите пребивават в институции (домове за стари хора или хосписи). Резултатите показват, че сред изследвания контингент, преобладават градските жители – 220 (71.90%) срещу 86 (28.10%) – жители на селата – **фиг. 5**. Това се дължи на факта, че поради големия брой жители в градовете (около 370 000 в град Пловдив), рискът от заразяване в градския транспорт, на работното място, при пазаруване е много по-голям.



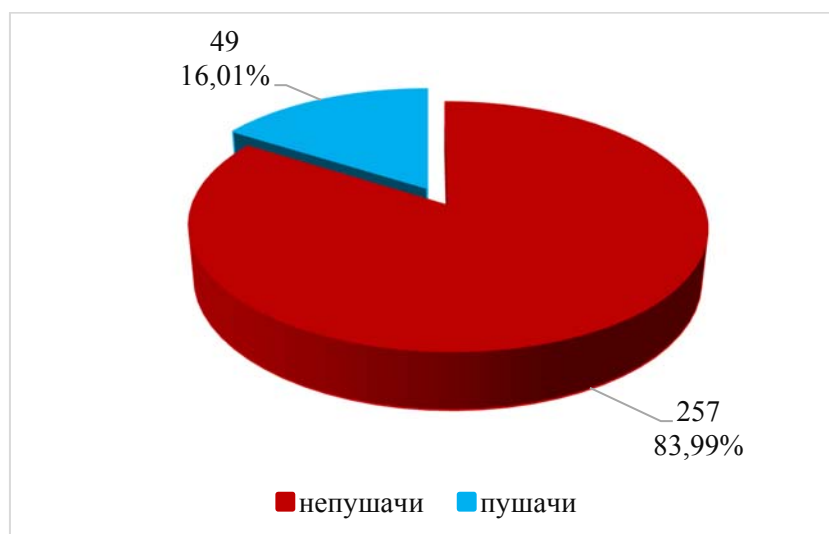
Фигура 5. Разпределение на пациентите по местоживееене

Много малък процент от пациентите пребивават в институции – 294 (96.08%) срещу 12 (3.92%) – разпределението е представено на **фиг. 6**



Фигура 6. *Разпределение на пациентите според това дали пребивават в институции*

Като вреден навик, сме анализирали и употребата на тютюн при контингента пациенти. Процентът пушачи е 16.01%; преобладаващият брой са непушачи – 83.99%. Разпределението е показано на **фиг. 7**.



Фигура 7. *Разпределение на пациентите като пушачи и непушачи*

Обобщени като профил, на базата на дескриптивните статистически методи, се установява, че средната възраст на хоспитализираните пациенти е около 66 г. Над 65 г. са около 65% от тях, а 35% – под 65 г. Броят на мъжете и жените в извадката е приблизително еднакъв – 48% срещу 52%. Големият брой пациенти за градски жители – 72% срещу 28% – жители на селата. Много малък % от тях преди хоспитализацията, са пребивавали в институции – 4%. 16% от пациентите са пушачи, 84% не пушат.

1.3. Зависимости между смъртността и демографските показатели.

Статистическият анализ на данните показва, че:

- по отношение на смъртността: средната възраст на изписаните е 66.7 г., а на починалите е 70.6 г. т.е. тя е с 3.9 години по-голяма от тази на изписаните като разликата между двете групи не е статистически значима (**табл. 2**). При сравнение на този показател при различните възрастови групи, резултатите са идентични: във възрастовата група 25–45 г. – изписаните са 25 (92.6%), а починалите – 2 (7.4%), в групата 45–65 г. – изписаните са 93.8%, а починалите – 6.2%; а при пациентите > 65 г. – съответно – 174 (87.4%) изписани и 25 (12.6%) са починали, т.е. – смъртността при по-високите възрастови групи е по-висока, но тази разлика не е статистически значима (**табл. 3**).

Таблица 2. Зависимости между демографските показатели и смъртността

Характеристики	Общо, n=306	Изписани n=274 (89.5%)	Починали n= 32 (10.5%)	P
Възраст Mean ± SD	67.1 ± 13.6	66.7	70.6	0.125
Пол	Мъже – 160 (52.5%) Жени – 146 (47.5%)	141 (88.1%) 133 (91.1%)	19 (11.9%) 13 (8.9%)	0.457
Тютюнопушене	Непушачи: 257 (84%) Пушачи: 49 (16%)	232 (89.5%) 42 (85.7%)	25(10.5%) 7 (14.3%)	0.234
Местоживееене	Град: 220 (71.9%) Село: 86 (28.1%)	193 (87.7%) 81 (92.4%)	27 (12.3%) 5 (5.8) %	0.680
Институционализация	Не 294 (96.1%) Да 12 (3.9%)	262 (89.1%) 12 (100%)	32 (10.9%) 0 (0%)	0.259

Таблица 3. Зависимости между смъртността в различните възрастови групи

Характеристики	Общо, n=306	Изписани n=274 (89.5%)	Починали n= 32 (10.5%)	P
Възрастова група	25 – 45 г.	25 (92.6%)	2 (7.4%)	0.256
	45 – 65 г.	75 (93.8%)	5 (6.2%)	0.231
	Над 65 г.	174 (87.4%)	25 (12.6%)	0.150

- По отношение на **пола**, смъртността при мъжете е с 2% по- висока от тази при жените, и отново разликата не е статистически незначима. **Местоживеенето, употребата на тютюн и пребиваването в институции** също не оказват статистически значимо влияние върху смъртността. Резултатите са отново представени на **таблица 2**.

1.4. Зависимостта между тежестта на протичане и смъртността и тежестта на протичане и демографските показатели

Резултатите показват, че между тежестта на протичане и смъртността от COVID-19 има статистически значима разлика: **таблица 4А и таблица 4Б**.

Таблица 4А. Зависимост между тежестта на протичане и изхода от заболяването.

	Протичане			
	Леко	Средно	Тежко	Тежко и критично
Изписани	11 (91.7%)	144 (52.6%)	104 (38%)	8 (34.7%)
Починали	1(3.1%)	5 (15.6%)	18 (56.3%)	15 (65.2%)
Общо	12 (3.9%)	149 (48.7%)	122 (39.9%)	23 (7.5%)

От **таблица 4А**, се вижда как се увеличава процентът починали в зависимост от тежестта на протичане като в групите с тежко и критично протичане, той е > 50 %.

Таблица 4 Б. Процент починали в различните групи в зависимост от тежестта на протичане.

Групи пациенти в зависимост от тежестта на протичане	Леко и средно протичане	Тежко и критично протичане	Р
	Починали 6 (3.7%)	Починали 33 (22.7%)	P=0.000

Както се вижда от **таблица 4Б** – от пациентите с тежко и тези с критично протичане – 22.7% са починали срещу 3.7% от тези с леко и умерено протичане – разликата е статистически значима – **p=0.000**

Статистическият анализ на демографските показатели и връзката им с тежестта на протичане (леко, умерено, тежко и критично) показва, че подобно на смъртността, тези показатели не влияят статистически значимо върху тежестта

на протичане. Резултатите са представени в **таблица 5**. От нея, се вижда, че средната възраст на пациентите с леко и умерено протичане е около 66 г., а тази на пациентите с тежко и критично протичане – около 68 г., т.е. разликата във възрастта между пациентите с леко и умерено и тези с тежко и критично протичане е около 2 години и не оказва статистически значимо влияние върху тежестта на протичане.

Таблица 5. Зависимости между възрастта на пациентите и пола им върху тежестта на протичане на заболяването. Сравнени са 2 групи пациенти – група 1 (с леко и умерено протичане) и група 2 – с тежко и критично протичане

	Група 1		Група 2		
	Леко протичане	Умерено протичане	Тежко протичане	Критично протичане	P
Средна възраст на пациентите в групите по тежест на протичане (Mean ± SD)					
	66.92 ± 14.1	66.64 ± 13.4	67.47 ± 14.0	68.1 ± 12.8	P= 0.942
Разпределени по пол в зависимост от тежестта на протичане (n, %)					
Мъже	7 (4.4%)	79 (49.4%)	61 (38.1%)	13 (8.1%)	P= 0.890
Жени	5 (3.4%)	70 (47.9%)	61 (41.8%)	10 (6.8%)	

Полът на пациентите също не влияе върху тежестта на протичане на заболяването статистически значимо – с тежко критично протичане са: 74 (46.2%) от мъжете и 71 (48.6%) от жените, а с критично – 13 (8.1%) от мъжете и 10 (6.8%) от жените, като разликите между групите не са статистически значими.

2. Резултати, свързани със задача 2.

Да се направи характеристика на броя придружаващи заболявания при пациентите с ковид-19 – инфекция. Да се характеризира характера на тези придружаващи заболявания и се изследва връзката на броя и характеристиката на придружаващите заболявания с тежестта на протичане и смъртността.

Резултатите показват, че **262 (85.7 %)** от пациентите имат поне по една коморбидност, а само **44 (14.3%)** са без придружаващи заболявания. От пациентите с придружаващи заболявания, разпределението, в зависимост от броя им, е представено на **табл. 6**

Таблица 6. *Разпределение на пациентите по брой придружаващи заболявания*

С 1 придружаващо заболяване	114 (37%)
С 2 придружаващи заболявания	90 (32%)
С 3 придружаващи заболявания	42 (13.7%)
С 4 придружаващи заболявания	14 (4.5%)
С 5 придружаващи заболявания	2 (0.5%)

На **таблица 7** е представен процентът на изписаните и починалите при групите пациенти с различен брой придружаващите заболявания. Количественото влияние на броя на придружаващите заболявания върху смъртността е анализирано статистически с Fisher's exact test. От таблицата се вижда, как се увеличава постепенно процента на починалите с увеличаване на броя на придружаващите заболявания.

Таблица 7. *Изписани и починали пациенти в зависимост от броя на придружаващите заболявания*

	Брой пациенти n	Изписани	Починали
С 1 придружаващо заболяване	114 (37%)	109 (95.6%)	5 (4.4%)
С 2 придружаващи заболявания	90 (32%)	77 (85.6%)	13 (13.4%)
С 3 придружаващи заболявания	42 (13.7%)	33 (78.6%)	9 (21.4%)
С 4 придружаващи заболявания	14 (4.5%)	10 (71.4%)	4 (24.6%)
С 5 придружаващи заболявания	2 (0.5%)	2 (100%)	0

Заб. За пациентите с 5 придружаващи заболявания, не е представена цифра, тъй като броят им е много малък (само двама) и те не биха повлияли на резултатите от анализа.

Връзката между наличието на придружаващи заболявания и повишения риск от летален изход също е тествана за статистическа значимост. Установихме, че при наличие на придружаващи заболявания, рискът от смъртен изход нараства, като леталитетът е статистически значимо по-висок при пациенти с повече придружаващи заболявания. Резултатите са предствени на **таблица 8 А и 8Б**.

Таблица 8 А и 8 Б. Връзка между броя придружаващи заболявания и смъртността от COVID-19

Таблица 8 А. Изписани и починали пациенти с и без ПЗ

	Брой пациенти, n	Изписани	Починали
1. Без придружаващи заболявания	44 (14.3%)	43 (97.7%)	1 (2.3%)
2. С придружаващи заболявания	262 (85.7%)	231 (88.1%)	31 (11.9%)

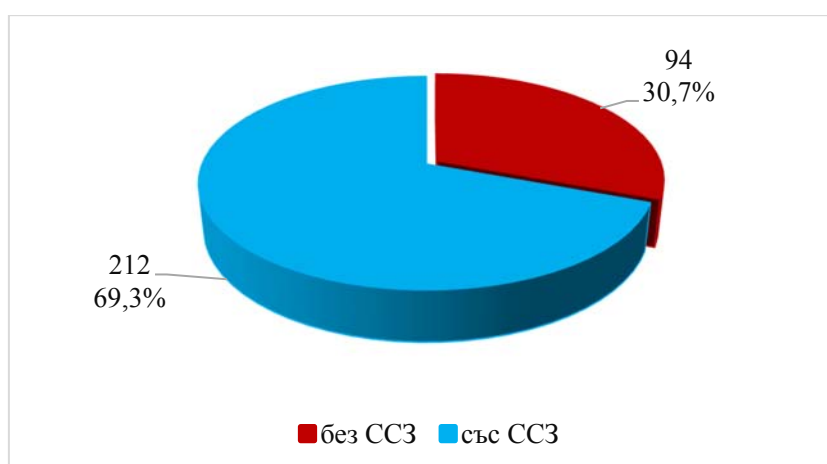
Таблица 8 Б. Смъртност при пациентите в зависимост от ПЗ

Без придружаващи заболявания	С придружаващи заболявания	Р
Починали – 1 (2.3 %)	Починали – 31 (11.9%)	P=0.001

На следващия етап, изследвахме разпределението на пациентите в зависимост от характера на придружаващите заболявания. Включихме 6 групи заболявания, които са най-чести, не само в нашия контингент, но и сред общата българска популация.

Резултатите са представени на **фигура 8**.

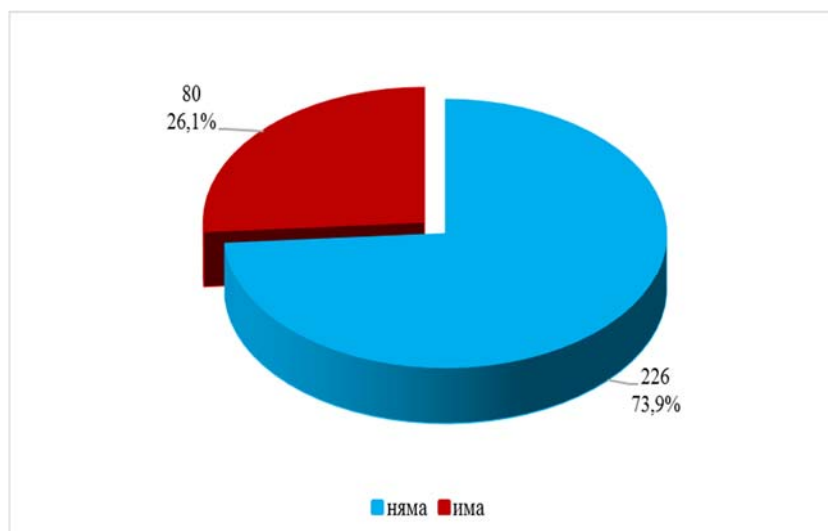
Както се вижда от фигурата, при изследваните пациенти, най-чести са сърдечно-съдовите заболявания: 212 (69%) от пациентите имат поне едно сърдечно съдово заболяване:



Фигура 8. Сърдечно-съдови заболявания.

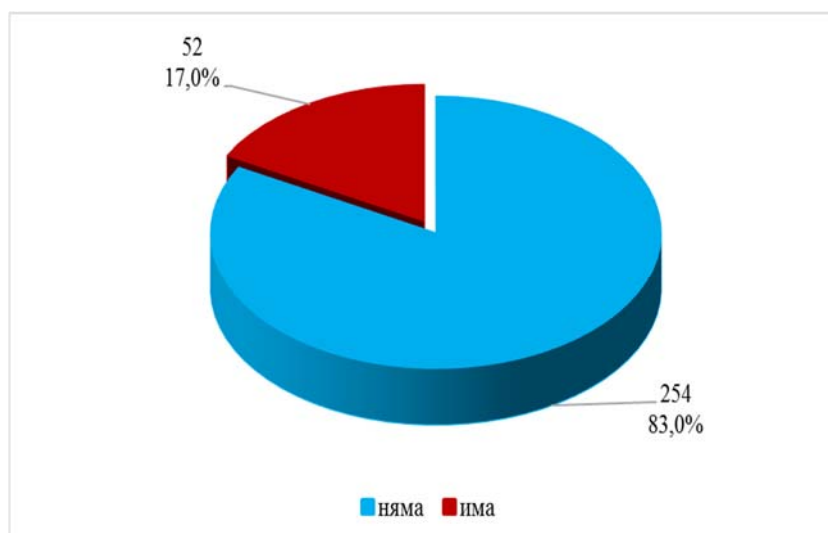
От ССЗ – от тях най много пациенти имат артериална хипертония (АХ) - 89 (29.1%), 13 (4.2 %) имат исхемична болест на сърцето (ИБС), 5 (1.6 %) имат РПН (постоянно предсърдно мъждене), АХ +ФА имат 9 (2.9%), АХ+ИБС – 8 (2.6%), АХ+ ИБС – 12 (3.9%), АХ+ИБС+ФА – 12 (3.9%) – при тези пациенти няма прояви на ЗСН, останалите – 64 (30.1%) имат прояви на ЗСН.

Следват по брой, пациентите с ендокринни заболявания. 226 (73.9%) от изследвания контингент нямат ендокринни заболявания. 80 (26.1%) имат ендокринни заболявания. От тях – 71 (23.2%) НИЗЗД, 1 (0.3%) има ИЗЗД, 7 (2.3%) имат хипотиреоидизъм и 1 (0.3%) има болест на Адисон. Разпределението е показано на **фиг. 9**.



Фигура 9. Ендокринни заболявания

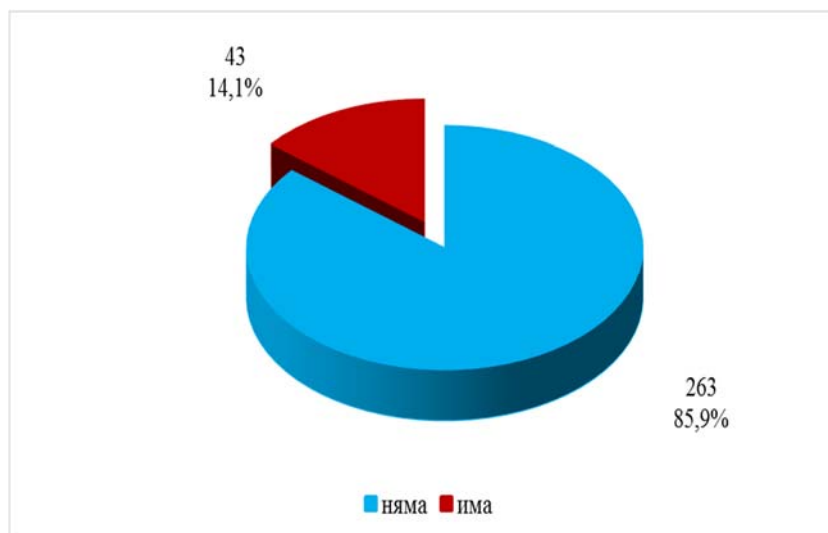
На трето място по честота са хроничните белодробни заболявания. Такива са установени при около 17 % от болните. Данните са представени на **фиг.10**



Фигура 10. Белодробно заболяване

От белодробните заболявания – 25 (8.2%) имат ХОББ, 17 (5.6%) имат БА, 3 (1.0%) – ИПФ, 3 (1.0%) са преболедували от ТБК и 4 (1.3%) имат прекарано БТЕ в миналото.

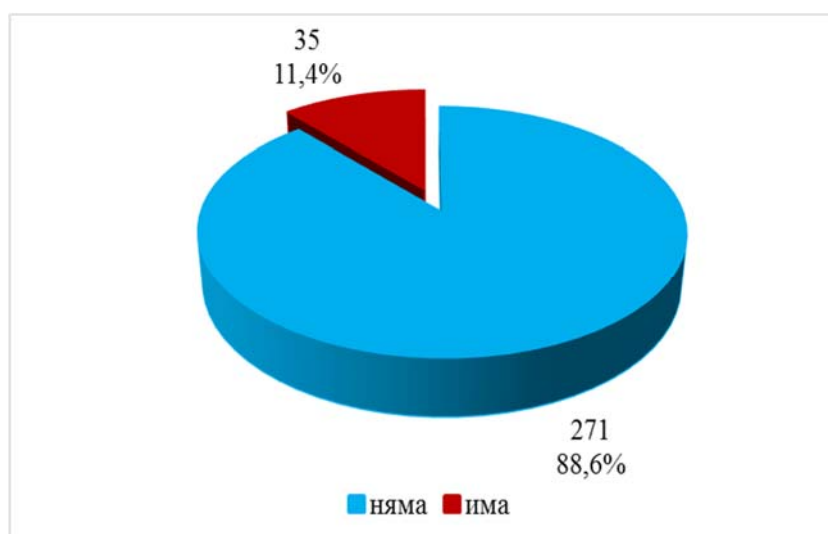
Четиринадест процента от болните имат неврологични заболявания, както се вижда от **фиг. 11**.



Фигура 11. Неврологични заболявания

От пациентите с неврологични заболявания – 32 (10.5%) имат МСБ, 5 (1.6%) са с МСБ след прекаран инсулт и други неврологични заболявания имат – 6 (2.0%).

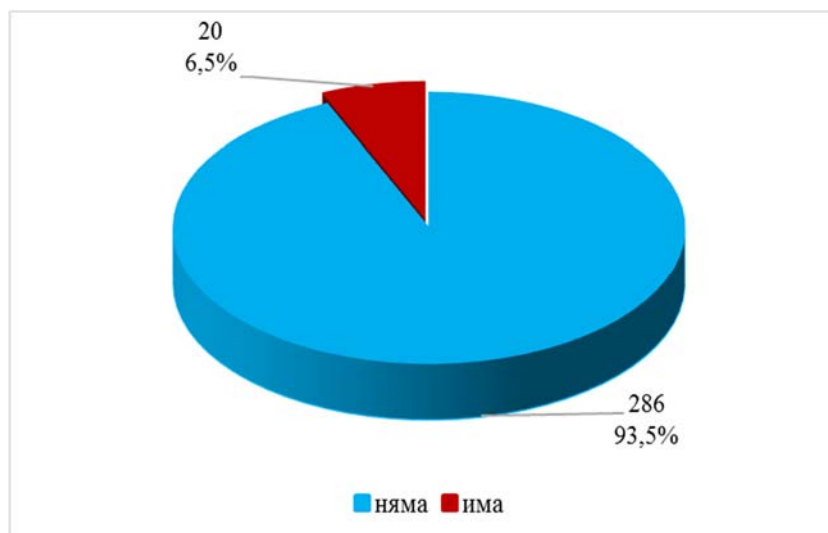
Следват пациентите със злокачествени заболявания (11%) и тези с хронични бъбречни заболявания (7%). **Резултатите са представени на фиг. 12 и фиг. 13.**



Фигура 12. Злокачествени заболявания

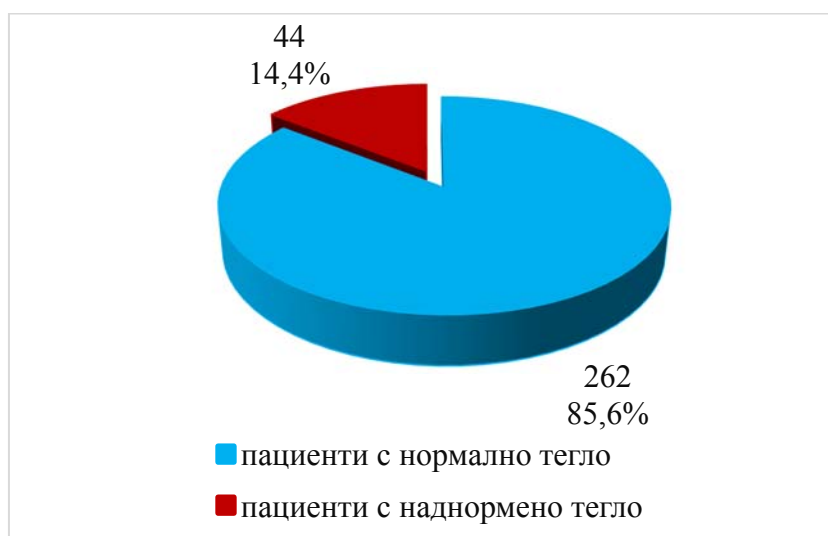
От пациентите със злокачествени заболявания – 25 (8.2%) са след операция и приключило лечение по повод солидни тумори (в ремисия) и 10 (3.3%) са с хематологични заболявания (всички са в ремисия и след завършване на химиотерапия).

От 20 (6.5%) пациенти с ХБЗ – 8 (2.6%) са с хроничен пиелонефрит, 3 (1.0%) са с нефролитиаза, 4 (1.3%) са с ХБН и 5 (1.6%) са с терминална ХБН и са на хронична диализа.



Фигура 13. Хронични бъбречни заболявания

Изследвахме и влиянието на наднорменото тегло върху изхода от заболяването. В нашата извадка 44 (14.3%) пациенти са със наднормено тегло, останалите са 262 (85.7%) са с нормално тегло. Резултатите са показани на **фиг. 14.**



Фигура 14. Разпределение на пациентите в зависимост от теглото

Статистическият анализ с Fisher's exact test показва, че при пациентите със сърдечно-съдови, бронхо-белодробни и ендокринни заболявания рискът от летален изход е по-голям, като тази разлика е статистически значима. Наличието на предхождащи неврологични, злокачествени и бъбречни заболявания не влияе върху смъртността от COVID-19. Резултатите са представени на **таблица 9.**

Наднорменото тегло също не оказва влияние върху изхода от заболяването. Като се вижда от таблицата, пациентите с наднормено тегло имат по-често летален изход от COVID-19, но разликата не е статистически значима.

Таблица 9. Зависимости между характера на придружаващите заболявания и смъртността от COVID-19.

Показатели	Общо, n=306 (100%)	Изписани n = 274 (89.5%)	Починали n = 32 (10.5%)	P
Сърдечно-съдови заболявания	Не 94 (30.7%) Да 212 (69.3%)	91 (96.8%) 183 (86.3%)	3 (3.2%) 29 (13.7%)	0.003
Хронични белодробни заболявания	Не 254 (30.7%) Да 52 (69.3%)	242 (92.1%) 40 (76.9%)	20 (7.9%) 12 (29.1%)	0.003
Хронични бъбречни заболявания	Не 286 (93.5%) Да 20 (9.5%)	256 (89.5%) 18 (90%)	30 (11.5%) 2 (10%)	0.561
Злокачествени заболявания	Не 271 (88.6%) Да 35 (11.4%)	243 (89.7%) 31 (88.6%)	28 (10.3%) 4 (11.4%)	0.513
Неврологични заболявания	Не 263 (85.9%) Да 43 (14.1%)	Не 236 (89.7%) Да 38 (88.4%)	27 (10.3%) 5 (11.6%)	0.478
Ендокринни заболявания	Не 226 (73.9%) Да 80 (26.1%)	208 (92%) 66 (82.5%)	18 (8.0%) 14 (17.5%)	0.017
Наднормено тегло	Не – 262 (85.7%) Да 44 (14.3%)	238 (90.8%) 36 (81.8%)	24 (9.2%) 8 (18.2%)	0.068

По отношение тежестта на протичане на инфекцията с COVID-19 и връзката с наличието на придружаващи заболявания, статистическият анализ показва, че придружаващите заболявания не влияят статистически значимо върху тежестта на инфекцията. Резултатите са представени на **таблица 10 А** и **таблица 10 Б**.

Таблицы 10А и 10 Б. Зависимости между тежестта на протичане и наличието на придружаващи заболявания.

Таблица 10 А. Разпределение в зависимост от тежестта на протичане и липсата или наличието на ПЗ

Брой пациенти с:	Леко протичане	Умерено протичане	Тежко протичане	Критично протичане
Без придружаващи заболявания	2 (4.5%)	23 (52.3%)	17 (38.6%)	2 (4.5%)
С придружаващи заболявания	10 (3.8%)	126(48.1%)	105(40.1%)	21 (8.0%)

Таблица 10 Б. Тежест на протичане в зависимост от липсата или наличието на ПЗ.

Групи пациенти	Група 1 – без ПЗ	Група 2 – с ПЗ	P
Тежест на протичане	С леко и умерено 25 (56,8%)	С тежко и критично 19 (43.2%)	P=0.847

Изследвали сме и дали различните по характер придружаващи заболявания от бте групи – ССЗ, белодробни, ендокринни, ХБЗ, злакачествени и неврологични влияят върху тежестта на протичане. Резултатите са предствени на **таблица 11**.

Таблица 11. Групи придружаващи заболявания и връзката им с тежестта на протичане на инфекцията с COVID-19.

		Леко протичане	Умерено протичане	Тежко протичане	Критично протичане	p
ССЗ	без	4 (4.3%)	51 (54.3%)	34 (36.2%)	5 (5.3%)	p=0.525
	със	8 (3.8%)	98 (46.2%)	88 (41.5%)	18 (8.5%)	
ББЗ	без	12 (4.7%)	120 (47.2%)	103 (40.6%)	19 (7.5 %)	p=0.351
	с	0	29 (55.8%)	29 (55.8%)	4 (7.7%)	
Ендокринни заболявания	без	10 (4.4%)	113 (50.0%)	90 (39.8%)	13 (5.8%)	p=0.218
	с	2 (2.5%)	36 (45.0%)	32 (40.0%)	10 (12.5%)	
ХБЗ	без	12 (4.2%)	141(49.3%)	112 (39.2%)	21 (7.3%)	p=0.594
	с	0	8 (40.0%)	10 (50%)	2 (10%)	
Неврологични заболявания	без	12 (4.6%)	130(49.4%)	101(38.4%)	20 (7.6%)	p=0.362
	с	0	19 (44.2%)	21 (48.8%)	3 (7.0%)	
Злокачествени заболявания	без	10 (3.7%)	130 (48%)	109(40.2%)	22 (8.1%)	p=0.616
	с	2 (5.7%)	109(40.2%)	13 (37.1%)	1 (7.5%)	

Анализът на данните не открива статистически значима зависимост между тежестта на протичане и 6 те изследвани групи придружаващи заболявания.

3. Резултати, свързани със задача 3.

Да се изследват клиничните особености на заболяването, лабораторните и образни показатели, определящи висок риск от тежко протичане и смъртност

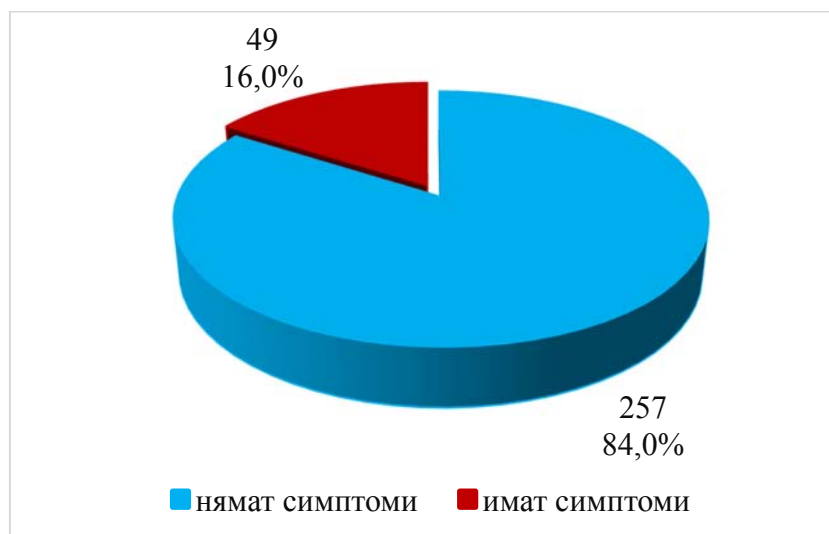
3.1 Клинична характеристика на инфекцията с COVID-19.

Наблюдаваните симптоми на заболяването са разделени са на 5 категории:

- симптоми от ГДП – болка в гърлото, хрема, липса на обоняние;
- симптоми от ДДП – суха кашлица, продуктивна кашлица, хемоптиза, задух;
- гастроинтестинални – намален апетит + гадене + повръщане, диария, болка в корема;
- качествени промени в съзнанието – контактност, наличие на дезориентираност, сомнолентност, делириум, психомоторна възбуда;
- общи симптоми отпадналост + фебрилитет.

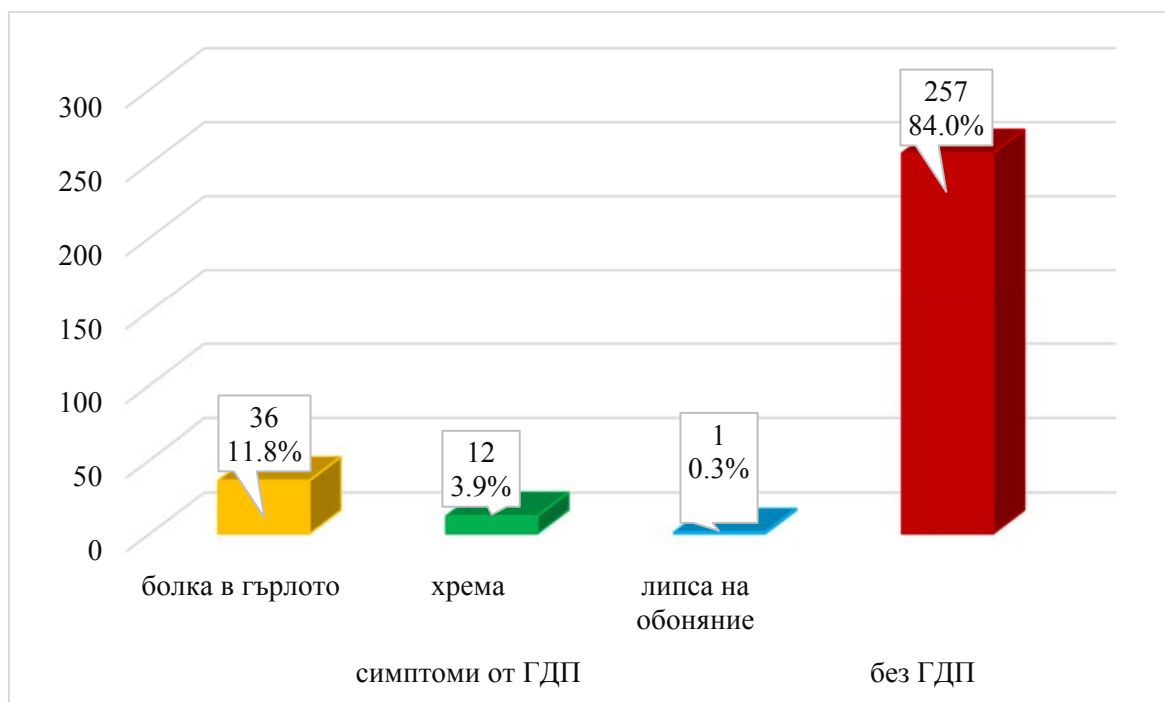
Симптоми от ГДП. По отношение на наличието на симптоми от ГДП – те се наблюдават при 49 (16%) от 306 пациенти; 257 (84%) нямат такива симптоми. От тези 49, които имат: най-честа е болката в гърлото – при 36 (11.8%), следвана от хрема – 12 (3.9%). Загуба на обоняние е наблюдавана само при 1 пациент –

0.3%. Разпределението на пациентите в зависимост от наличието или липсата на симптоми от ГДП е представено на **фигура 15**.



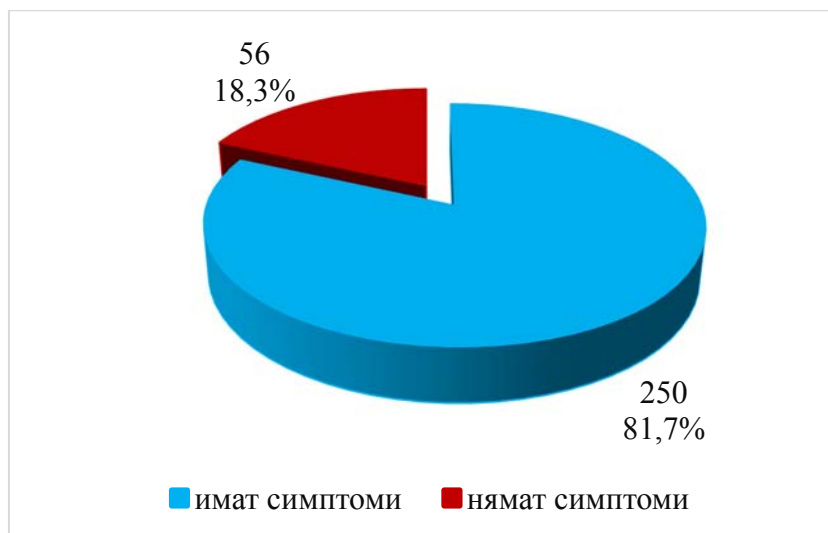
Фигура 15. Разпределение на пациентите с и без симптоми от ГДП.

На **фиг. 16** сме представили разпределението на симптомите от ГДП при изследвания контингент.



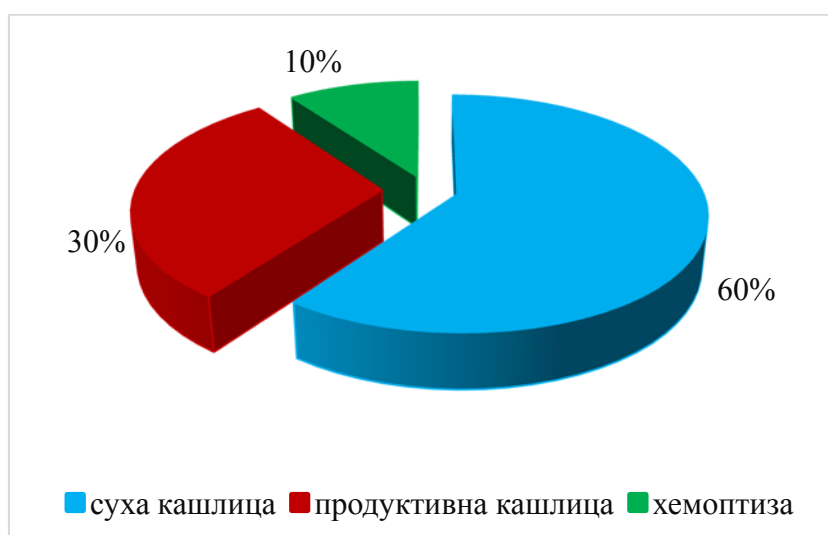
Фигура 16. Разпределение на симптомите от ГДП в зависимост от честотата им.

Симптоми от ДДП имат – 250 (81.7%) от пациентите, а 56 (18.3%) – нямат. От тези, които имат: най-голям % се представят със суха кашлица (182 – 59.2%, 77 (25.%) – имат продуктивна кашлица, а хемоптизис – двама (0,7%).



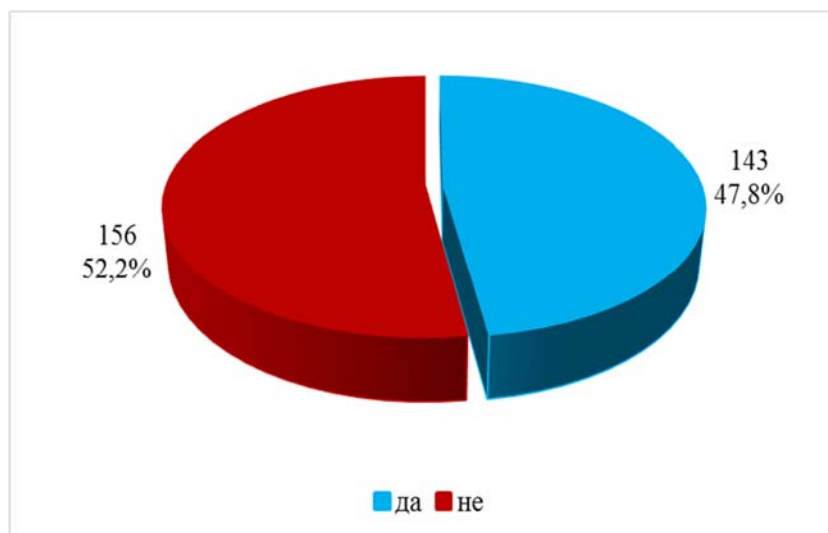
Фигура 17. Симптоми от ДДП. Разпределение сред изследвания контингент.

Пациентите които имат симптоми от ДДП – имат суха или продуктивна кашлица и рядко – хемоптиза. Разпределението в проценти е представено на **фиг. 18**.



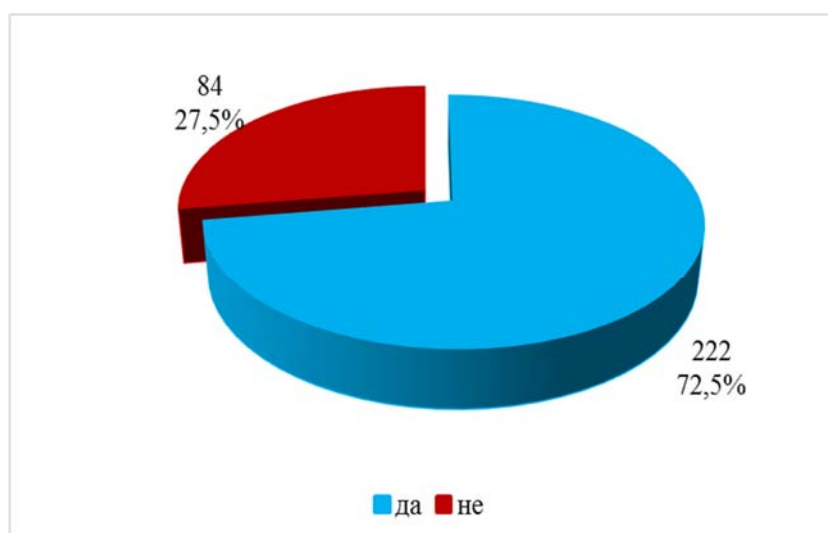
Фигура 18. Разпределение на симптомите от ДДП.

Поради особеното си значение, наличието на задух при постъпването, е анализирано и представено отделно. Почти половината от изследваните 306 пациенти – 143 (47.8%) са съобщили за наличие на диспнея, останалите – 156 (52.2%) – не съобщават. Този факт е в потвърждение на това, че големият брой наши пациенти са с умерена, тежка или критична форма на инфекцията.

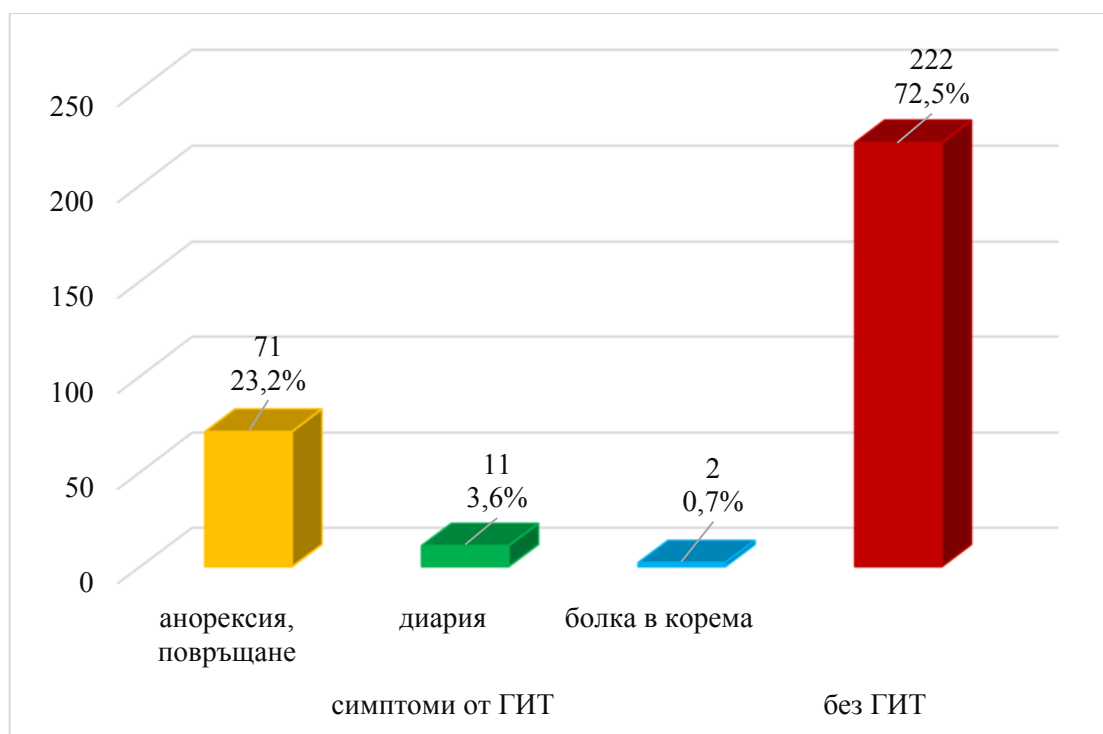


Фигура 19. Дял на пациентите с и без диспнея при постъпването

След симптомите от страна на ГДП и ДДП, при COVID-19 инфекцията, се наблюдават често и симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт. При нашите пациенти, 84 (27.5%) имат симптоми от гастроинтестиналния тракт, като те се разпределят както следва – 71 (23.2%) имат намален апетит, гадене и/или повръщане, останалите 11 (3.6%) имат диария, а само 2 (0.7%) – болка в корема. Симптоми от страна на ГИТ липсват при 222 (72.5%) от пациентите. Резултатите са представени на **фигура 20** и **фигура 21**.

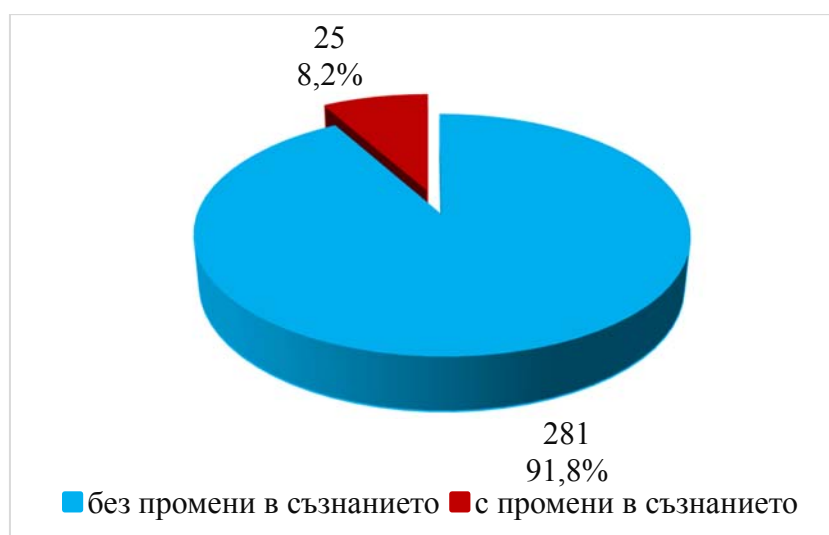


Фигура 20. Разпределение на пациентите в зависимост от симптомите на ГИТ



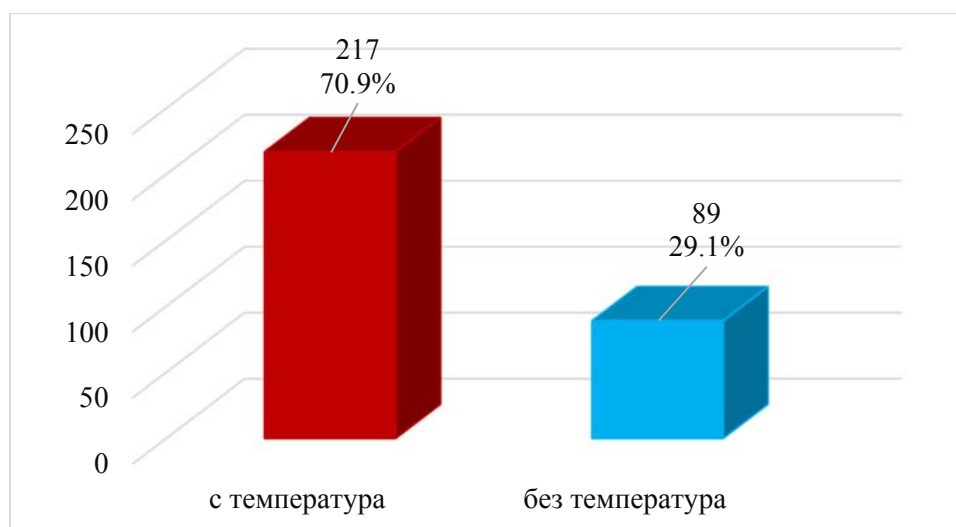
Фигура 21. Разпределение на симптомите от ГИТ при изследвания контингент.

Неврологичните симптоми (промени в съзнанието) са по-редки – наблюдават се едва при 25 (8.2%) от пациентите. 221 (91.8 %) нямат такива симптоми. Резултатите са представени на **фиг. 22**.



Фигура 22. Разпределение на пациентите с и без промени в съзнанието.

От общите симптоми сме изследвали, наличието или липсата на температура. Резултатите са представени на **фигура 23**.



Фигура 23. Разпределение на пациентите с общи симптоми в изследвания контингент.

Температура имат голям процент от пациентите – 217 (70.9%). Само 89 (29.1%) нямат температура.

Таблица 12. Зависимости между симптомите на COVID 19 и повишения риск от летален изход.

Показатели	Общо, n=306	Изписани, n = 274 (89.5%)	Починали, n = 32 (10.5%)	P
Фебрилитет	Не – 89 (29%) Да – 217 (71%)	79 (88.8%) 195 (89.9%)	10 (22.2%) 22 (10.1%)	0.459
Болка в гърлото	Не – 257 (83.9%) Да – 36 (16.1%)	232 (90.3%) 31(86.1%)	25 (9.7%) 5 (13.9%)	0.027
Хрема	Не – 294 (96%) Да – 12 (4%)	232 (90.3%) 11(91.7%)	25 (9.7%) 1 (8.3%)	0.213
Суха кашлица	Не – 46 (15.0 %) Да – 181 (59.15)	46 (100%) 162 (89.5%)	0 19 (10.5%)	0.029
Продуктивна кашлица	Не – 46 (15%) Да – 77 (25.1%)	46 (100%) 64 (83.1%)	0 13 (16.9%)	0.004
Диспнея	Не – 163 (53.3%) Да – 143 (47.7%)	154 (94.5%) 120 (83.9%)	9 (5.5%) 23 (16.1)	0.002
Обърканост	Не – 281 (91.8%) Да – 25 (8.2%)	254 (90.6 %) 20 (80%)	27 (9.6%%) 5 (20%)	0.104
Гадене	Не – 222 (72.5%) Да – 71 (23.2%)	197 (88.7%) 64(90.1%)	25 (11.3%) 7 (9.9%)	0.384
Диария	Не – 222 (72.5%) Да – 11 (3.6 %)	197 (88.7 %) 11 (100%)	25 (11.3%) 0	0.375

Петте групи симптоми – общи (фебрилитет), симптомите от горните и долните дихателни пътища (включително задухът), симптомите от гастроинтестиналния тракт и промените в съзнанието бяха анализирани, с оглед влиянието им върху повишения риск от летален изход при пациентите с инфекция с COVID-19. След статистическа обработка с Pearson's chi-squared метода, установихме, че болката в гърлото, наличието на суха или продуктивна кашлица и диспнеята се асоциират с повишен риск от смъртен изход. За разлика от тези променливи, наличието или липсата на фебрилитет, симптомите от гастроинтестиналния тракт и промените в съзнанието не оказват влияние върху изхода от заболяването. Резултатите са представени в **таблица 12**.

Взаимозависимости между клиничните характеристики и тежестта на заболяването.

Статистическата обработка на данните показва, че от клиничните симптоми на заболяването, тези които определят тежко и критично протичане са: **наличието на диспнея** – 55.2% от лицата със задух са в тежко и критично състояние, докато от тези без задух – само 40.5%. Разликата между двете групи е статистически значима. Резултатите са показани в **таблица 13 А и Б**.

Таблица 13 А. Разпределение на пациентите според тежестта на протичане и наличието на задух.

Брой пациенти със:		Леко протичане	Средно-тежко протичане	Тежко протичане	С тежко и критично протичане
задух	Нямат	7 (4.3%)	90 (55.2%)	52 (31.9%)	14 (8.6%)
	Имат	5 (3.5%)	59 (41.3%)	70 (49.0%)	9 (6.3%)

Таблица 13 В. Зависимост между наличието на задух и тежестта на заболяването

	С леко и умерено протичане	С тежко и критично	Р
Брой пациенти със задух	64 (44.8%)	79 (55.3%)	P=0.026

При останалите симптоми, не е установена статистически значима връзка с тежестта на протичане. Резултатите са предствени в **таблица 14**.

Таблица 14. Зависимости между симптомите на COVID-19 и тежестта на протичане.

Симптом	Леко протичане	Умерено протичане	Тежко протичане	Критично протичане	p
ГДП – нямат	9 (3.5%)	125 (48.6%)	105 (40.9%)	18 (7.0%)	P=0.784
Болка в гърлото	2 (5.6%)	17 (47.2%)	14 (38.9%)	3 (8.3%)	P=0.728
Хрема	1 (8.3%)	7(58.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	P=0.857
ББС – нямат	3 (6.5%)	24 (52.2%)	18 (39.15)	1 (2.2%)	P=0.821
Суха кашлица	7 (3.9%)	84(46.4%)	76 (42%)	14 (7.7%)	P=0.760
Продуктивна кашлица	2 (2.6%)	40 (51.9%)	27 (35.1%)	8 (10.4%)	P=0.256
Жилки кръв	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0
ГЕК – нямат	9 (4.1%)	104 (46.8%)	96 (43.2%)	13 (5.9%)	P=0.754
Имат анорексия	3 (4.2%)	41 (57.7%)	19 (26.8%)	8 (11.3%)	P=0.105
Диария	0	4 (36.4%)	6 (54.5%)	1 (9.1%)	P=0.148
Болка в корема	0	0	1 (50%)	1 (50%)	P=0.234
Делириум	12 (4.3%)	140 (49.8%)	110 (39.1%)	19 (6.8%)	P=0.170
нямат	0	9 (48.7%)	12 (48%)	4 (16%)	
Температура	12 (83.3%)	20 (50.6%)	31 (30.1%)	0	P=0.784
нямат	1 (8.3%)	120 (47.5)	91 (43.2%)	23	

Лабораторни показатели.

При всички наши пациенти са изследвани група лабораторни показатели и в следствие е анализирано статистически влиянието на отклонението им върху тежестта на протичане и риска от летален изход при инфекцията с COVID-19.

Изследвани са 12 показателя. Подгруповият анализ в групите починали и изписани показва, че от тях, влияние върху риска от летален изход имат:

Възпалителните маркери: повишените нива на FER: по-големият брой пациенти – 275 (89.9%) в нашето проучване са постъпили със завишени нива на FER. Тези с нормални нива са само 56 (10.1%). От болните с нормални нива: 56 (92.8%) са изписани и 1 (1.8%) е починал. От групата пациенти високи нива – 218 (87.6%) са изписани, а 31 (12.4%) са починали; разликата е статистически значима – $p=0.009$ т.е. пациентите с високи нива на FER имат по- висок риск от смъртен изход.

CRP е повишен при постъпването при 275 (89.8%), а е нормален при 31 (10.1%).

От болните със завишени нива на CRP – 245 (89.1%) са изписани, а 30 (10.9%) са починали. От болните с нормални нива на CRP – 29 (93.6%) са изписани, а 2 (6.5%) са починали. Разликата между групите е статистически значима: $p=0.034$.

Нивата на LDH са завишени при 214 (70%) от пациентите при постъпването, а са нормални при 92 (30%). От първата група, 190 (88.2%) са изписаните, а 24 (20.2%) са починали. Нормални нива имат 84 (91.3%) от изписаните и 8 (8.7%) от починалите. Тези разлики влияят статистически значимо върху риска от смъртен изход – $p=0.033$

Други биохимични маркери: сходни са резултатите и по отношение на: нивата на creatinin – при постъпването повечето пациенти са с нормални нива: 228 (89.9%), с повишени нива са 78 (10.1%). От тези с нормални нива, 209 (91.4%) са изписани, а 19 (8.6%) са починали. Обратно, от пациентите с високи нива на creatinin при постъпването, 65 (84.7%) са изписани, а 13 (15.3%) са починали – разликата е значима: $p=0.038$.

Хемостазни показатели: По отношение на нивата на d-dimers, отново повече пациенти имат завишени нива: 203 (86.7%) срещу 103 (33.6%). От болните с нормални нива, 98 (95.1%) са изписани, а 5 (5.1%) са починали. От пациентите с високи д-димери: 176 (86.7%) са изписани, а 29 (13.3%) са починали; $p=0.0015$, разликата е статистически значима.

Нивата на fibrinogen са нормални при 132 (43.1%) от пациентите и са повишени при 174 (56.9%). От пациентите с нормални нива: 123 (92.3%) са изписани, а 9 (6.8%) са починали. От тези с повишени нива: 151 (86.8%) са изписани, а 23 (13.2%) са починали; разликата е статистически значима – $p=0.0050$.

Други изследвани лабораторни маркери

Показатели на ПМК. Наличието на нормален левкоцитен брой, левкоцитоза или левкопения при постъпването не влияе върху изхода от

заболяването. Най-голям брой пациенти имат нормален левкоцитен брой – 194 (63.4%), левкоцитоза имат 80 (26.1%), а левкопения – 32 (10.5%). От първата група са изписани 177 (91.2%), а 17 (8.8%) са починалите. От втората група: 67 (83.8%) са изписани, а 13 (16.3%) са починали. От третата група: 30 (93.8%) са изписани, а 2 (6.3%) са починали. Разликата между групите не е статистически значима – $p=0.131$.

Нивата на HGB са нормални при повечето пациенти: 251 (88.6%) са с нормални нива, а само 35 (11.4%) са с намалени. От тях: 242(89.3%) с нормален хемоглобин са изписани, а 29 (10.7%) са починали; от тези с намалени нива 32 (91.4%) са изписани, а 3 (8.6%) са починали, разликата не е статистически значима – $p=0.487$.

Нивата на AST, ALT и GGT са като следва: AST – нормални при 13% (44.1%) и повишени при 171 (55.9%) от пациентите. От тях при изписаните 120 (88.9%) са с нормални нива, а 146 (85.4%) от починалите също са с нормални нива. При групата от починали пациенти – 15 (11.1%) имат нормални нива, а 25 (14.6) имат повишени – разликата между групите не е статистически значима ($p=0.397$). Резултатите за AST са както следва: нормални нива имат 165 (53.9%) от пациентите и почти същият брой имат завишени – 171 (55,8%). При изписани и починали пациенти, отново пропорциите са приблизително еднакви: нормални нива при 142 (86.7%) от изписаните и повишени при 143 (88.7%); при починалите – 22 (13.3%) са с нормални нива срещу 23 (13,4%) пациенти с повишени – разликата не е статистически значима: $p=0.551$. GGT – нормални нива при 127 (41.5%) изследвани, а повишен при 179 (58,5%). От тях: изписани: 114 (89.8%) с нормални нива срещу 13 (10.2%) починали с нормални нива; от тези със завишени нива са изписани 152 (84.9%) починали са 27 (15.1%); разликата не е статистически значима: $p=0.223$. Нивата на BUN са нормални при 234 (76. 4%) и са повишени при 72 (24. 6%) от пациентите. В групите изписани починали са съответно: 212 изписани (90.6%) с нормални нива, а 22 (9.4%) – починали с нормални нива; 62 (86.1%) с повишени нива са изписани, а 10 (13.9%) са починали; разликата е статистически незначима: **$p=0.191$** . Резултатите са представени в **таблица 15**.

Таблица 15. Лабораторни показатели и връзката им с повишен риск от летален изход

Показатели	Общо, n=306	Изписани, n=274 (89.5%)	Починали, n=32 (10.5%)	P
HGB <140 g/l – мъже <120 g/l – жени	Не – 271(88.6%) Да – 35(11.4%)	242 (89.3%) 32 (91.4%)	29 (10.7%) 3 (8.6%)	0.487
Левкоцитен брой – 4.0 – 10.0 x10 ⁹ /l < 4.0. – левкопения >10.0 – левкоцитоза	Норма – 194 (63.4%) Левкоцитоза – 80 (26.1%), Левкопения – 32 (10. 5%)	177 (91.2%) 67 (83.8%) 30 (93.8%)	17 (8.8%) 13 (16.3%) 2 (6.3%)	0.131
CRP mg/l	≤ 10 - 31 (10.1%) > 10 - 275 (89.9%)	29 (93.6%) 245 (89.1%)	2 (6.5%) 30 (10.9%)	0.033
LDH U/l	≤460 – 92 (30.%) >460 – 214 (70%)	84 (91.3%) 190 (88.2%)	8 (8.7%) 24 (20.2%)	0.031
Ferritin µg/ml	≤150 – 31 (10.1%) >150 – 275 (89.9%)	56 (92.8%) 218 (87.6%)	1 (1.8%) 31 (12.4%)	0.009
ASAT U/l	≤50 – 135 (44.1%) >50 – 171 (55.8%)	120 (88.9%) 146 (85.4%)	15 (11.1%) 25 (14.6%)	0.397
ALAT U/l	≤50 – 165 (53.9%) >50 – 141 (47.1%)	142 (86.7%) 143 (88.7%)	23 (13.3%) 22 (13.3%)	0. 511
GGT U/l	≤38 – 127 (41.5%) >38 – 179 (58.5%)	114 (89.8%) 152 (84.9%)	13 (10.2%) 27 (15.1%)	0. 233
Creatinine µg/l	≤97 – 221 (72.2%) >97 – 85 (27.8%)	209 (91.4%) 65 (84.7%)	19 (8.6%) 13 (15.3)	0.038
Urea (BUN) mmol/l	≤8.2 – 234 (76,4%) >8.2 – 72 (24,6 %)	212 (90.6%) 62 (86.1%)	22 (9.4%) 10 (13.9%)	0.191
D-dimers mcg/ml	≤0.5 – 103 (33.6%) >0.5 – 203 (66.5 %)	98 (95.1%) 176 (86.7%)	5 (5.1%) 27 (13.3%)	0.015
Fibrinogen g/l	≤4.5 – 132 (43.1 %) >4.5 – 174 (56.9%)	123 (92.3%) 151 (86.8%)	9 (6.8%) 23 13.2%)	0.050

Таблица 16. Влияние на отклоненията в нивата на лабораторните показатели върху тежестта на протичане.

Лабораторен параметър	Леко протичане	Умерено протичане	Тежко протичане	Критично протичане	p
HGB норма	8(4.6%)	151 (61.5%)	131 (40.9%)	18 (7.0%)	P=0.784
понижен	2 (6.5%)	21 (67.7%)	6 (19.4)	4 (2.3%)	
Левкоцити $4-10 \times 10^9$	9 (4.6%)	100 (47.2%)	73 (37.6%)	12 (6.2%)	p=0.551
>10.00	3 (3.8%)	34 (42.5%)	36 (45.0%)	7 (8.8%)	
<10.00	0 (0%)	15 (46.9%)	13 (30.6%)	4 (12.5%)	
CRP ≤ 10	2 (6.5 %)	21 (67.7 %)	6 (19.4%)	2 (16.7%)	p=0.046
>10	10 (46.5%)	116 (42.2%)	21 (7.6%)	21 (7.6%)	
LDH <640	7 (7.6%)	47 (51.1%)	28 (30.4%)	10(10.9)	p=0.022
>460	5 (2.3%)	102 (47.7%)	94 (43.9%)	13 (6.1%)	
Ferritin ≤ 150	6 (10.5%)	36 (63.2%)	11 (19.3%)	1 (2.2%)	p=0.000
>150	6 (2.4%)	113 (45.4%)	111 (44.6%)	19 (7.6%)	
ACT, AST, GGT	9 (4.4 %)	98 (47.6%)	81 (39.3%)	18 (7.7%)	p=0.612
≤ 60	3 (3.0 %)	149(48.7.0%)	122 (39.9%)	23 (7.5%)	
>60					
Creatinin ≤ 97	9 (4.1%)	103 (46.6%)	93 (42.1%)	16 (7.2%)	P=0.754
>97	12 (3.9%)	149 (48.7%)	122 (39.9%)	23 (7.5%)	
BUN ≤ 8.2	10 (4.3%)	112 (47.9%)	97(41.5.8%)	15 (6.4%)	P=0.440
>8.2	2 (2.8%)	37 (51.4%)	25 (34.7%)	8 (11.1 %)	
D-dimers ≤ 0.5	9 (8.7%)	55 (53.4.%)	33 (32.0%)	6 (5.8%)	p=0.005
>0.5	12 (3.9%)	149 (48.7%)	122 (39.9%)	23 (7.5%)	
Fibginogen ≤ 4.5	4 (2.3%)	80 (28.0%)	37 (28.0%)	7 (5.3%)	p=0.000
>4.5	12 (3.9%)	69 (48.9%)	85 (48.9%)	16 (9.2%)	

От изследваните 12 лабораторни показатели, статистическият анализ на данните показва, че от тях, някои характеризират тежките и критични форми на COVID-19, а именно:

- от хемостазните показатели – завишените нива на d-dimers – 52.2 % от пациентите със високи нива са в тежко или критично състояние, докато при пациентите с леко и умерено – само 38%; високи нива на fibrinogen имат 58% от лицата с тежко или критично протичане, при тези с лека и умерена инфекция, % е само 33.3%

- от изследваните биохимични параметри: високите нива на LDH се характерни за тежкото и критично протичане на COVID-19 – 50 %, докато при тези с леко и умерено протичане, те са само 41.3%; ferritin – 52.2% от пациентите с висок ferritin са с тежко или критично протичане срещу само 26.3% от тези с леко и умерено протичане. Високите нива на CRP също са характерни за тежките и критични форми на заболяването.
- завишени нива на чернодробните ензими се срещат както при леките и умерени, така и при тежките и критични форми на заболяването; при уреята и креатинина – данните са сходни
- промените в нивата на HGB и левкоцитите (левкоцитоза или левкопения) също не са по- характерни единствено за тежките и критични форми на заболяването.

КГА анализ. При статистическата обработка на данните от КГА, получихме следните резултати – **таблица 21.**

Таблица 17. Зависимости между показателите на КГА и смъртността.

Показател		Общо n=306	Изписани	Починали	p
pO2 mmHg	> 60	230 (75.1%)	216 (92.3%)	14 (7.7%)	0.006
	≤ 60	76 (24.8%)	58 (80.6%)	18 (19.4%)	
sO2	> 90	207 (67.4%)	182 (89.4%)	22 (10.6%)	0.021
	≤ 90	99 (32.6%)	81 (81.8%)	18 (18.2%)	

При постъпването, 207 (67.4%) от пациентите имат сатурация от КГА ≥ 90 , а 99 (32.6%) имат сатурация ≤ 90 . По отношение на pO2 – 230 пациенти имат pO2 ≥ 60 mmHg, а 76 (24.8%) – ≤ 50 mmHg. Съгласно общоприетата дефиниция, тези болни имат дихателна недостатъчност тип 1 (32). Статистическият анализ показва, че тези параметри имат влияние върху изхода от инфекцията с COVID-19. От пациентите със сатурация ≥ 90 , 182 (81.8%) са изписани, а 22 (10.6%) са починали; от тези със сатурация ≤ 90 , 81 (81.8%) са изписани, а 18 (18.2) са починали. Разликата между двете групи е статистически значима – $p=0.006$. Сходни са резултатите и при парциалното налягане на кислорода, от болните с pO2 ≥ 60 mmHg, 216 (92.3%) са изписани, а само 14 (7.7%) са починали. От тези с pO2 ≤ 60 mmHg, 58 (80.6%) са изписани, а 18 (19.4%) са починали. Разликата между двете групи е статистически значима: $p=0.021$.

Изследвано е и влиянието на нивата на pO2 върху тежестта на протичане на заболяването.

Установихме, 72.2% от лицата с тежко и критично протичане имат pO2 < 60 mm/Hg докато при групата с леко и умерено протичане, този % е 40 %. Разликата между групите е статистически значима. Резултатите са представени на **таблица 18.**

Таблица 18. Зависимости между показателите на КГА и тежестта на протичане.

Параметър	Леко протичане	Умерено протичане	Тежко протичане	Критично протичане	p
P02 ≤60	0	20 (27.8%)	43(58.7%)	9 (12.5%)	p=0.000
>60	12 (3.9%)	129(55.1%)	79 (33.8%)	14 (6.0%)	

Анализирахме и находките при постъпването на всички пациенти на фасова рентгенография на бял дроб и КТ на бял дроб. Описанието на находките е класифицирано в 4 групи в зависимост от стойността на brixia score (описан в материали и методи):

Както се вижда от таблицата: 41 (13.4%) от пациентите са постъпили с нормална находка на рентгенография на бял дроб (brixia score 1). При останалите 265 (86.6%) с промени на рентгенография са описани:

- най-голям брой алвеоларни промени – при 149 (48.7%); brixia score – 3
- интерстициални промени при 109 (35.6%) brixia score – 2
- консолидации при 4 (1.3%) – не е класифициран в Brixia score
- плеврален излив при 3 (1.0%) – не е класифициран в Brixia score

Таблица 19. Промени на рентгенография.

	Брой изписани	Брой починали	p
Находки на Ро- графия на бял дроб			
1. Без промени на CXR – 41(13.4%)	40 (97.6%)	1 (3.4%)	P =0.039
2. С наличие на промени CXR на 265 (86.6%).	234 (76.4%)	31 (24.6%)	
Вид на промените на CXR			
1. Интерстициални и алвеоларни промени (преобладават интерстициалните) – 109 (35.6%)	96 (88.1%)	13 (11.9%)	P=0.061
2. Интерстициални и алвеоларни промени (преобладават алволарните) – 149 (48.7%)	133 (89.3%)	16 (9.7%)	
3. Плеврален излив – 3 (1.0%)	3 (100%)	0 (100%)	
4. Консолидации – 4 (1.3%)	2 (100%)	2 (100%)	

Статистическата обработка на данните показва, че наличието на промени на рентгенографията на бял дроб влияе върху изхода от заболяването: пациентите с интерстициални и алвеоларни промени, тези с консолидации и плеврален излив, имат по-висок риск от смъртен изход, сравнени с пациентите с нормална находка, като разликата между групите е статистически значима. Междугруповият анализ обаче в групата с описани промени на Ро-графия показва, че характера на промените – интерстициални или алвеоларни не влияе на изхода от заболяването – т.е. и двете групи пациенти – със скор 2 или 3 имат повишен риск от смъртен изход. От таблицата се вижда, че наличието на консолидации на Ро-графия увеличава риска от смърт – 100 % починали, но групата е много малка (2^{ма} пациенти), за да се правят достоверни изводи.

По отношение на тежестта на протичане, резултатите са показани в **таблица 20**.

Таблица 20 А. Влияние на характера на промените на рентгенография и тежестта на заболяването.

Характеристика на промените	При леко протичане	При умерено протичане	При тежко протичане	При критично протичане
Група 1. Нормална находка	4 (9.8%)	25 (61.0%)	10 (24.4%)	2 (4.9%)
Група 2. Интерстициални промени и алвеоларни промени (повече инт.)	4 (3.7%)	81 (74.3%)	16 (14.7%)	8 (7.3%)
Група 3. Интерстициални промени и алвеоларни промени (повече алволарни)	4 (2.7%)	40 (26.8%)	92 (61.7%)	13 (8.7%)

Таблица 20 Б. Влияние на промени на CXR на тежестта на протичане

	Леко и умерено	Тежко и критично	p
1. Нормална находка или инт. и алвеоларни инфилтрати (повече инт.)	104 (49.6%)	36 (51.4%)	p=0.000
2. Инт. и алвеоларни инфилтрати (повече алв.)	44 (29.5%)	105 (70.5%)	

Вида на промените на ренгенография или КТ на бял дроб, влияят върху тежестта на протичане на заболяването. 105 (70.4%) от пациентите с алвеоларен и интерстициален тип промени (преобладават алвеоларните – скор 3) са или в тежко или в критично състояние, като разликата с групите с интерстициални и алвеоларни промени (преобладават интерстициалните – скор – 2) и тази на пациентите без промени на Рo – графия (скор 1) е статистически значима – $p=0.000$.

При част от пациентите, при необходимост провеждахме кислородолечение или НИВ. В **таблица 21** се виждат броя пациенти, при които е било провеждано конвенционално лечение с кислород с нисък или с висок дебит и тези, при които се е налагало прилагане на НИВ. Анализирахме статистически как необходимостта от тези интервенции влияе върху смъртността. Резултатите са представени на **таблица 21**.

Таблица 21. *Терапевтични интервенции. Необходимост от кислородолечение или НИВ.*

Метод	Общо n=	Изписани	Починали	P
Конвенционално	1. $\leq 10\text{l/min}$ 270 (88.2%)	248 (91.9%)	22 (8.1%)	P=0.001
Кислородолечение	2. $> 10\text{ l/min}$ 36 (11.8%)	26 (72.2%)	10 (27.85%)	
НИВ	Не 282 (92%)	258 (91.5%)	24 (8.5%)	P=0.001
	Да 24 (8%)	16 (66.7%)	8 (33.3%)	
Ваксина	Не 287 (93.7%)	256 (89.2%)	31 (10.8%)	P=0.387
	Да 19 (0.63%)	18 (94.7%)	1 (5.3%)	

Както се вижда от таблицата, при постъпването, 270 (88.2%) от пациентите са се нуждаели от кислородолечение с дебит до 10л/мин. , а 36 (11.8%) са получавали кислород $> 10\text{l/min}$. От първата група, 248 (91.9%) са изписани, а 22 (8.1%) са починали. От втората група, 18 (66.7%) са изписани, а 10 (27.85%) са починали. Разликата между двете групи е статистически значима ($P=0.001$). НИВ е провеждана при 24 пациенти- от тях 18 (66.7%) са изписани, а 8 (33.3%) са починали. НИВ е провеждана при 19 пациенти- от тях 8 (33.3%) са починали. При пациентите, при които не се е налагала НИВ - 258 (91.5%) са изписани, а 24 (8.5 %) са починали, разликата между групите е значима – $P=0.001$.

Процентът на ваксинираните в нашия контингент пациенти е много малък – 0.63%. Статистически, той не оказва влияние върху смъртността от COVID-19 – **таблица 21**.

Приложен е логистичен регресионен модел върху цялата извадка ($n=306$) за периода август 2021 г. до април 2022 г. Целта на модела е да се изследва едновременно влиянието на независимите променливи, установени с помощта на

еднофакторния анализ и се установи тежестта им за прогнозиране на принадлежността към една от двете взаимно изключващи се категории (жив/починал) на зависимата променлива изход.

Приложеният регресионен модел е статистически значим, ($\chi^2=14.815$, $df=8$, и $p=0.000$), допълнително резултатът от теста на Hosmer-Lemeshow е 0.261 ($p=0.063$; $p>0.05$), което показва, че моделът е оптимален. Този модел правилно класифицира 89.5% от статистическата дисперсия.

Таблица 22. Показва променливите включени в регресионния модел.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	рехоспитализация	-19.587	6538.417	.000	1	.998	.000	0.000	
	задух	1.144	.486	5.546	1	.019	3.138	1.211	8.129
	протичане	.927	.389	5.682	1	.017	2.527	1.179	5.417
	ferritin >150	1.902	1.111	2.928	1	.087	6.698	.758	59.154
	d-dimer >0.5	.714	.610	1.372	1	.241	2.043	.618	6.749
	кислородолечение	.747	.555	1.813	1	.178	2.110	.712	6.256
	pO ₂ < 60 mm/Hg	.145	.509	.082	1	.775	1.156	.427	3.133
	ССЗ	1.094	.673	2.644	1	.104	2.987	.799	11.170
	ендокринни заболяв.	.998	.476	4.404	1	.036	2.713	1.068	6.893
	хрон.белодробни заб.	1.374	.511	7.235	1	.007	3.953	1.452	10.760
	НИВ	.820	.701	1.368	1	.242	2.271	.574	8.976
	Промени на CXR и СТ	.315	1.103	.081	1	.776	1.370	.158	11.903
	Constant	-9.722	2.101	21.405	1	.000	.000		

На втора стъпка, е приложен нов модел, след премахване на променливите които нямат значимо p .

Резултатите са представени в **таблица 23**.

Таблица 23. Променливи във втората регресия

								95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	задух	1.157	.446	6.718	1	.010	3.179	1.326	7.625
	протичане	1.303	.315	17.101	1	.000	3.679	1.984	6.821
	ендокринно заболяване	.905	.421	4.618	1	.032	2.471	1.083	5.641
	хрон.белодробно заболяв.	1.420	.451	9.927	1	.002	4.136	1.710	10.004
	Constant	-7.074	1.079	42.954	1	.000	.001		

Четири независими променливи, задух, тежест на протичане, наличие на предхождащо белодробно или ендокринно заболяване, са статистически значими на базата на критерия на Wald ($p < 0.000$). Той показва, че

- наличието на задух увеличава с 3.179 шанса от летален изход.
- с всяко ниво на увеличаване на тежестта на заболяването, вероятността от смърт се увеличава с 3.679.
- наличието на белодробно заболяване увеличава риска от смърт с 4.136 пъти.
- наличието на ендокринно заболяване увеличава риска 2,471 пъти.

За да оценим комплексното влияние на факторите, които показаха зависимост с тежестта на протичане на заболяването, приложихме мултиноминална логистична регресия. Резултатите от анализа обаче показаха, че моделът не работи коректно, тъй като някои от категориите бяха твърде малко: леко протичане само 3,9% ($n=12$), както и критично 7,5% ($n=23$). Това води до нестабилни и ненадеждни резултати.

Поради тези ограничения, категориите на тежестта бяха обединени в две групи: 1) леко и средно протичане и 2) тежко и критично протичане, което позволи прилагането на бинарна логистична регресия, осигуряваща по-стабилни и валидни оценки при наличната структура на данните.

В следващата част са представени резултатите единствено от бинарната логистична регресия, включваща факторите, които показаха статистически значима връзка с тежестта на протичане на заболяването.

Резултатите показаха, че регресионният модел е статистически значим (Omnibus Tests $\chi^2=64.395$, $df=4$, и $p=0.000$) и класифицира правилно 71.9% от статистическата дисперсия. На **таблица 24** са представени показателите включени в бинарната регресия.

Таблица 24. Показатели включени в бинарната регресия.

								95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	Lowe r	Upper
Step 1 ^a	ferritin >150	0.706	0.354	3.972	1	0.046	2.025	1.012	4.055
	fibrinogen >4.5	0.564	0.266	4.484	1	0.034	1.757	1.043	2.962
	pO ₂ < 60 mm/Hg	0.799	0.328	5.951	1	0.015	2.224	1.170	4.227
	Алвеоларни инфилтрати	0.906	0.189	22.876	1	0.000	2.474	1.707	3.587
	Constant	-3.163	0.664	35.576	1	0.000	0.019		
a. Variable(s) entered on step 1: Феритин, фибриноген, КГА, Рост									

Резултатите от логистичната регресия показват, че изследваните лабораторни и образни показатели имат съществено значение за определяне на тежестта на протичане на заболяването:

По-високите стойности на феритин, над установената гранична стойност от 150, се свързват с приблизително двукратно нарастване на вероятността състоянието да протича тежко ($\text{Exp}(B)=2.025$; $P=0.046$). Подобно влияние оказва и фибриногенът, като стойности над 4.5 повишават риска от тежко протичане с около 75.7% ($\text{Exp}(B)=1.757$; $P=0.034$). Значим фактор се оказва и pO_2 , при който стойности под 60 увеличават вероятността за тежко протичане с 2.224 ($\text{Exp}(B)=2.224$; $P=0.015$). Най-силен предиктор за тежко заболяване са образните промени. При преминаване от по-леки към по-тежки категории – от нормална рентгенография през интерстициални и алвеоларни изменения до изливи и консолидации – вероятността за тежко протичане нараства с 2.474 пъти ($\text{Exp}(B)=2.474$; $P=0.000$). Всички включени фактори са статистически значими и показват независим принос към модела, което подчертава тяхната клинична стойност за ранно разпознаване на пациенти с по-висок риск от усложнения и тежко клинично развитие.

ДИСКУСИЯ.

Пандемията от COVID-19 е несъмнено една от най-тежките в историята на човечеството. Въпреки естествената еволюция на вируса, създаването на ваксини и промените във вирулентността му, COVID-19 продължава да циркулира в човешката популация, да мутира и причинява нови заболявания. От началото на пандемията, на 11 март 2020 г. до края – на 5 май, 2023 г. тя е отнела живота на около 7 милиона души.

Смъртност от COVID-19. В литературата се използват различни методи за преценка на смъртността от COVID-19. Един от най-често използваните е смъртността, която се изчислява като брой починали на 1000 ‰, 100 000 (рсм) или 1 000 000 (ppm) от населението. Съгласно тази статистика, средната смъртност от инфекцията в световен мащаб е 891/1000 000. Тези цифри варират много в различните части на света: за Европа – средна стойност 2 141/ 1000000 (най-висока в България – 5434/ppm сравнена с 2053/ppm в Австрия, 1663/ppm в Германия, 583/ppm в Норвегия, и т.н.). В Азия – за Китай, цифрите са следните: 4634/ ppm, за Япония – 1032/ ppm за Турция – 1185/ ppm, Индия – 5332 ppm; в САЩ – смъртността е 1144/ ppm, Канада – 533/ ppm, Мексико – 3349/ ppm. Както се вижда от изложеното по-горе, в България по време на пандемията от COVID-19, смъртността е висока. Но тези цифри показват смъртността сред общата популация, сред която има и асимптомни и леки форми на инфекцията. Вътреболничната смъртност (BC) е по-висока от общата, тъй като в болничните контингенти преобладават тежки, критични и умерени форми на заболяването. В научните публикации по темата, има различни оценки за BC, като за нашето проучване най-важна и сравнима е смъртността в общите COVID-19 отделения. Macedo et al. през 2020 г. публикуват данни за BC в Бразилия като включват 3896 хоспитализирани пациенти за периода март – юли, 2020 г. и изчисляват смъртност 26.8%. За същия период от време, мулти-центрово проучване в щата Мичигън в САЩ, включващо 1305 хоспитализирани пациенти, съобщава BC от 15.3%. Също в САЩ, при изследване включващо 74 болници и 2491 хоспитализирани пациенти с COVID-19 е установена BC от 17%. В последствие обаче, с натрупването на опит в лечението, промяната на вирусните щамове и приложението на ваксини, BC в САЩ намалява в края на 2021 г. до 10.8% . По данни на CDC, по време на различните вълни на пандемията, в САЩ, BC се променя както следва: по време на ранната делта вълна, тя е 15.5% (юли–октомври, 2021) и намалява до 13.1% по време на ранната вълна на омикрон (януари–март, 2021) и до 4.9 % по време на късната омикрон вълна (април–юни, 2022 г.).

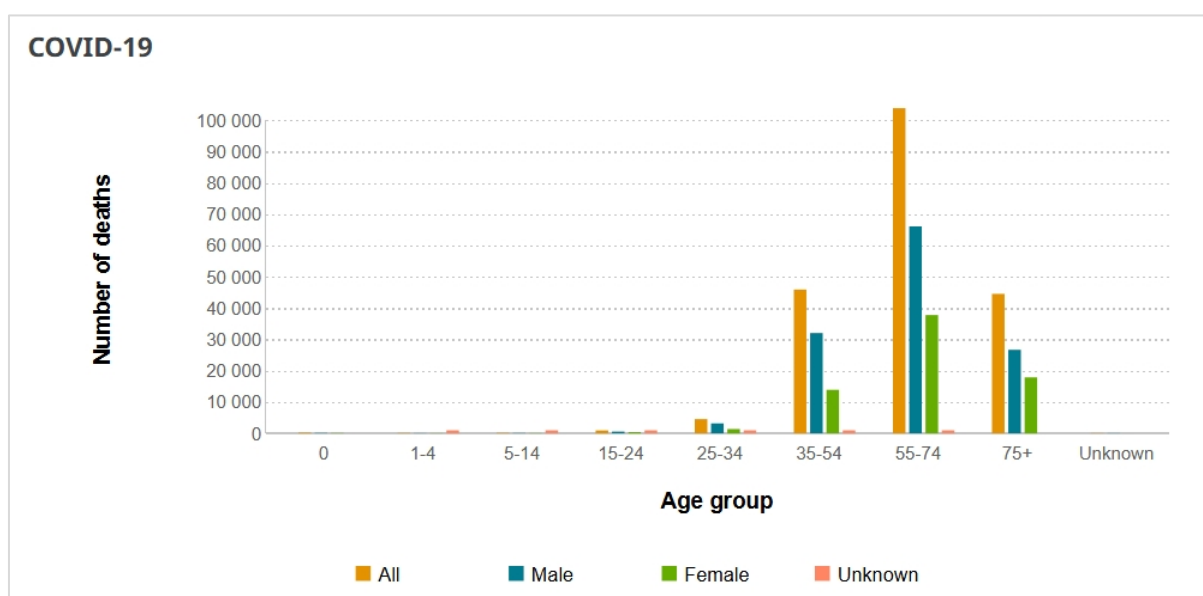
За Европа, в литературата има споменати различни цифри: вариращи от: около 10% за Швейцария, за Дания – 8.8%, за Германия – 17.7% , и т.н. За Китай,

цитираната средна ВС по време на пандемията е 6.4% . Като цяло, ВС е по-висока в САЩ и Европа, тъй като в тези страни, средната продължителност на живота е по-голяма, пациентите, включени в изследванията, са по-възрастни и с повече придружаващи заболявания сравнени с пациентите в Азия. В нашето изследване за хоспитализирани пациенти, смъртността е **10.5%**.

Тъй като, то обхваща период от делта вълната и ранната омикрон вълна (август 2021 – април 2022 г.), тази смъртност е сравнима с тази в Европа и САЩ (тъй като, средната възраст на нашите пациенти е по-ниска, около 67 г., но % пациенти с ПЗ е висок – 85.7%) и е по-висока в сравнение в тази в Азия. Освен това е по-ниска от тази, съобщена в друго проучване в България при хоспитализирани пациенти – 18%.

1. Демографските показатели като предиктори за тежко протичане и смъртност при COVID-19.

1.1 Възрастта като рисков фактор. По данни на СЗО, смъртността е по-висока при по- високите възрастови групи в световен мащаб.



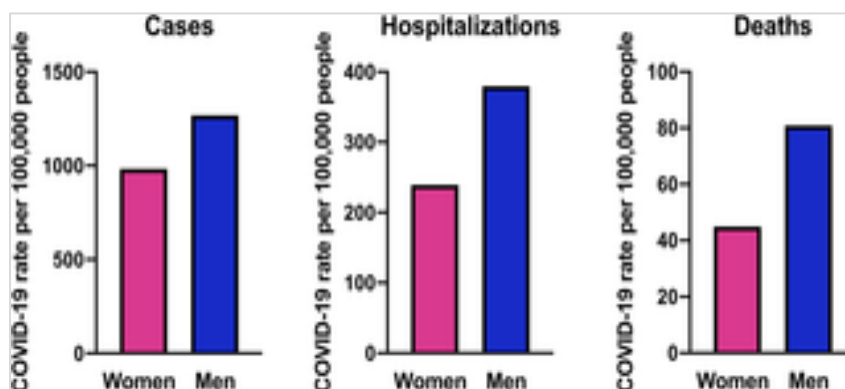
Графика 1. Разпределение на смъртните случаи от COVID-19 по възрастови групи.
(По данни на WHO dashboard on COVID-19 (1).)

В нашето изследване, в групата пациенти на възраст – 25–45 г. изписаните са 25 (92.6%), а починалите – 2 (7.4%); в групата 45–65 г. – изписаните са 75 (93.8%), а починалите – 2 (6.2 %); а при пациентите > 65 г. – съответно – 174 (87.4%) изписани и 25 (12.6%) са починали, т.е. – смъртността при възрастовата група > 65 г. е по-висока, но тази разлика не е статистически значима. По отношение на средната възраст на починалите пациенти, установихме, че отново средната възраст на изписаните е 66.7 г., а на починалите е 70.6 г. т.е. починалите

имат средна възраст с 3.9 години по-голяма от тази на изписаните, но разликата между двете групи не е статистически значима. В литературата, огромният брой данни също показват, че смъртността е по-висока при по-възрастни пациенти и тази разлика в повечето случаи е статистически значима. Ранно проучване в Ухан, Китай при 191 пациенти установява, че средната им възраст е 56 г. като средната възраст на изписаните е 52 г., а на починалите – 69 г. – разликата между групите е статистически значима. В САЩ, по данни CDC, рискът от смърт при пациенти на възраст от 50–64 г. е 25 пъти по-голям сравнен с този на пациенти между 18–29 г. При пациентите във възрастовата група 65–74 г. рискът е 60 пъти по-голям, за да нараства до 140 пъти при пациенти на над 75 г.. Метаанализ, включващ 4569 пациенти (от болници предимно от щата Ню Йорк и от Китай) установява, че средната възраст на пациентите е 59.8 г. като разликата между средната възраст на починалите и изписаните е 15.9 г. като разликата между групите е статистически значима. В Европа, също голям метаанализ на 31 864 смъртни случаи от COVID-19, включващ пациенти от Германия, Унгария, Италия, Нидерландия, Португалия, Испания и Швейцария установява следните % – на пациенти на възраст < 40 г. се пада 0.1 % от смъртните случаи, на тези между 40–69 – 12.8 %; и на тези > 70 г. 84.8%. Що се отнася до тежестта на протичане, повечето изследвания документират сходни тенденции: при лица > 75 г. – заболяването протича по-тежко, с по-нетипични симптоми (като делириум, падания, гастро-интестинални оплаквания и задух). За България, тези тенденции са малко по-различни и специфични за нашата страна. Данните от нашето проучване са сходни с тези на други проучвания, също правени в България – при анализ на пандемията в България и други страни от Източна Европа, Раганчев и сътр. установяват, че у нас, 18% от ексесивната смъртност е на лица < 65 г. докато в Европа този % е също около 18% но за пациенти > 75 г.. Същите автори съобщават и за висока ексесивна смъртност сред мъжете < 65 г.. Вероятно зад тези резултати и тези от нашето проучване има множество фактори, сред които: нисък процент ваксинирани в България (29.6% през март 2022 г.), налагане на по-леки рестриктивни мерки в сравнение в Западна Европа (без вечерен час, оставени отворени много магазини и фризьорски салони), неспазване на ограниченията (данни от Google за мобилността в България регистрират намаление само с 6.5% след налагане на ограниченията, високият % ССЗ във възрастовата група – 45–65 г.). Специално за нашето проучване значение има и малкият % пациенти от старчески домове.

1.2 Полът като рисков фактор. В нашето проучване, пациентите са равномерно разпределени по пол: 48% жени и 52% мъже. По отношение на смъртността, статистически значима разлика по пол няма. Подобни са резултатите по отношение и на тежестта на протичане. В литературата, повечето

данни показват, че мъжете имат по тежко протичане и по-висока смъртност от жените. В Китай, при хоспитализирани пациенти, данните показват, че 53.2% от починалите са мъже срещу 42.3% жени – $p=0.027$. Същото изследване установява по-тежко протичане при мъжете. За САЩ, по данни на PLOS Pathogens, в почти всички щати – най- вече Ню Йорк (който се смята за епицентър на пандемията), съобщават 2 пъти по-голяма смъртност сред хоспитализираните мъже сравнени с жените. На графиката публикувана в PLOS Pathogens се вижда тази тенденция.



Data were accessed from <https://www1.nyc.gov/site/doh/covid/covid-19-data.page> on April 11, 2020. COVID-19, novel coronavirus disease 2019; NYC, New York City.

По данни на глобалния The Sex, Gender and COVID-19 Health Policy Portal от наличните там данни за 60 страни по-цял свят в 57, инфекцията е по-тежка при мъжете и при тях смъртността е по-голяма. Само 3 страни са изключение – Ирак, Северна Корея и Финландия. България, съгласно данните от нашето проучване също попада в тази група. Нашите данни са сходни с тези на Раганчев. Вероятно, това се дължи на няколко фактори: в България има голям % пациенти с COVID-19 във групата 45–65 г. т.е лица в активна възраст (работната сила в България е почти равномерно разпределена 61% мъже, 59 % жени), наличието на епидемични взривове на работните места – в текстилни и шивашки цехове, в които работят предимно жени . За нашето проучване, значение има и големият % болни с тежко и критично протичане. По данни на италиански автори при тези форми разликата в смъртността при мъжете и жените е много малка.

1.3 Употребата на тютюн като рисков фактор. В настоящето проучване, процентът на пациентите – пушачи е малък – 16%. Сред починалите, % пушачи е по-голям – 14% срещу 10%, но разликата не е статистически значима. В литературата по този въпрос няма достатъчно данни и те за противоречиви. В Китай (Guan et al), едно от големите проучвания – с 1099 пациенти е установило, че от пациентите, които са починали 25% са пушачи и 7.6% са бивши пушачи. Тези автори обаче не са изследвали връзката между тютюнопушенето и риска от летален изход. Друго по-малко изследване (с 78 пациенти) установява, че по-

голям % (27.3%) сред починалите са пушачи, а сред изписаните пациенти – пушачите са само 3%, като разликата е статистически значима. Има и данни за обратната тенденция – Huang et al. при малък брой – 41 пациенти не намират връзка между ТТП и риска от летален изход. Като цяло, нашите данни са сходни и подкрепят извода в проведения мета-анализ на СЗО, че има връзка между ТТП и изхода от COVID-19, но засега няма достатъчно данни за точния характер на тази връзка.

1.4 Ролята на институционализацията като рисков фактор. Процентът институционализирани пациенти в нашето проучване е много малък – 4%. Като цяло, в световен мащаб, домовете за възрастни хора са тежко засегнати по време на пандемията. В САЩ, по данни на CDC, 3.26% от случаите на COVID-19 са на пациенти от домове за възрастни хора, но 26.55% от смъртните случаи са на такива пациенти. В Белгия има данни, че на 3-ти март 2020 г. са регистрирани 7 844 починали от COVID-19, от тях 4 164 са резиденти в старчески домове – 53%. В Германия, % починали в старческите домове спрямо общия брой починали е около 31%. От български автор – С. Тодорова, има публикуван мета-анализ на 41 проучвания със сходни данни. Авторката съобщава също, че в България няма систематизирани данни за домовете за възрастни хора и преценки за ефекта от пандемията там. Като се имат предвид малкият % пациенти от такива домове в нашето проучване и публикуваните данни в световен мащаб, може да се направи извод, че голям брой резиденти са били инфектирани с висок % смъртни случаи, но огромният брой от тях не са получили болнично лечение.

1.5 Ролята на местоживеенето като рисков фактор. В нашето проучване, преобладават градските жители – 220 (71.9% срещу 86 (28.1%). От тях – в първата група са починали – 27 (12.3%), а във втората – 5 (5.8%), като разликата не е статистически значима. За ролята на местоживеенето като рисков фактор, данните в литературата са много ограничени. Нашите данни са сходни с тези, изнесени в проучване от САЩ за хоспитализирани пациенти, при което не е установена разлика в тежестта на протичане и смъртността при жителите на градовете и селските райони. Проведено изследване и в Уелс съобщава, че между местоживеенето и тежестта и риск от летален изход няма статистически значима връзка.

2. Придружаващи заболявания и ролята им като предиктори за тежко протичане и смъртност.

В нашето изследване, преобладаващият брой пациенти имат поне едно придружаващо заболяване (ПЗ). Най-висок е процентът на ССЗ – почти 70% от пациентите имат поне едно ССЗ. От ССЗ, най-много пациенти имат артериална хипертония (АХ) – 89 (29.1%), 13 (4.2 %) имат исхемична болест на сърцето (ИБС), 5 (1.6 %) имат РПН (постоянно предсърдно мъждене), АХ+ФА имат 9 (2.9%),

АХ+ИБС – 8 (2.6%), АХ+ ИБС – 12 (3.9%), АХ+ИБС+ФА – 12 (3.9%) – при тези пациенти няма прояви на ЗСН, останалите – 64 (30.1%) имат прояви на ЗСН.

Следват по честота ендокринните заболявания – най-вече диабет тип 2 – 26 % от болните имат ендокринни заболявания, от тях 23% имат НИЗЗД. Следват по-честота – ББЗ – 17%, от тях най-честа е ХОББ – 8.2%. Единадесет процента от пациентите имат неврологични заболявания – от тях – 10.5% имат МСБ. Единадесет процента са със злокачествени заболявания в ремисия и 7% – с ХБЗ.

От изследваните групи хронични заболявания, анализът на данните определя, че пациентите с коморбидности сравнени с тези без ПЗ, имат по-висока смъртност като разликата между групите е статистически значима. Тези резултати са сходни с наличните в повечето публикации в литературата – изследване проведено в университетската болница във Варна, включващо голям брой пациенти с COVID-19 (8 319) съобщава, че смъртността нараства с нарастване на броя ПЗ – от 25.6% при пациентите с едно ПЗ до 52.6% при тези с 7 ПЗ. В международната литература, подобни данни има в мета-анализ, включващ 13 624 хоспитализирани пациенти, проведен в началото на пандемията (декември 2019 г.–март 2020 г.) и обхванал 46 различни изследвания (26 от Китай, 8 от САЩ, 3 от Южна Корея, 3 от Италия и по 1 от Франция и Испания). Той установява, че пациентите с повече от една коморбидност имат по-висока смъртност от COVID-19, като разликата е статистически значима. По-късно (декември 2021–юли 2022 г. тези данни са потвърдени и от проучване във Виетнамска военна болница при 375 болни, като авторите установяват, че пациентите с множество ПЗ имат по-висока смъртност като разликата е статистически значима. Американската Кардиологична Асоциация през 2020 г. в своя бюлетин, съобщава, че смъртността е по-висока при болните с коморбидности, като най-висока е тя сред пациентите със ССЗ (10.5%), диабет (7.3%), ХОББ – 6.3%, АХ (6.0%), и рак – 5.6%. При пациенти без ПЗ, смъртността е <1.0%.

В нашето проучване, сред различните ПЗ, роля като предиктори за по-висока смъртност имат ССЗ, ХБЗ и диабетът. При болните с неврологични заболявания, тези с ХБЗ и злокачествени заболявания, разликата между групите не е статистически значима. По отношение на различните ПЗ, споменатото проучване във Варна, също установява по – висока смъртност при пациенти със ССЗ (3 пъти по- голям риск от смъртен изход), тези с ХБЗ (4.1 пъти по- голям риск) и ендокринни (1.8 пъти > риск). За разлика от нашето проучване, обаче, те установяват и по- висок риск от летален изход и при пациенти с неврологични, ХБЗ и заболявания на генито- уринарния тракт. В чуждестранната литература, за ССЗ (АХ, ИБС, РПН), данните са сходни – по данни на китайските центрове за контрол на болестите – анализирайки смъртността при 44 672 пациенти със ССЗ, е установено, че смъртността при такива пациенти е 10.5% сравнена с 2.4%

при пациенти без ССЗ. Друг китайски мета-анализ с 1 576 болни също установява, че АХ, ИБС, ББЗ са рискови фактори за смъртност при COVID-19. Мета-анализ на индийски автори също съобщава, че смъртността е по-висока при пациентите със ССЗ, диабет и ХОББ. Сходни са данните и от мета-анализ на швейцарски автори (209). Изключение е изследване на американски автори от Охайо, които свързват по-високата смъртност от COVID-19 единствено с анамнеза за злокачествено заболяване.

По отношение на ХББЗ, нашите данни също съвпадат с тези от литературата – подобни са данните от японско изследване при 3314 хоспитализирани пациенти – те посочват ХББЗ като рисков фактор за смъртност при COVID-19. Подобни са резултатите от мета-анализ на аржентински и канадски автори, които също посочват ХББЗ и специално ХОББ за рискови за неблагоприятен изход от инфекцията. Американска обзорна статия посочва също, че ХББЗ (и специално ХОББ) също са рискови фактори за по-висока смъртност. Изследване в Испания при 1 271 пациенти с ХББЗ (най-вече ХОББ) установява, че 376 от пациентите с ББЗ са починали – 29.5%; докато от тези без ББЗ – са починали 819 – (17.9%) като разликата между групите е статистически значима ($p < 0.001$). Има и проучвания, които не потвърждават ролята на ББЗ (техният брой е по-малък) – ще споменем изследване в Полша при малък контингент – само 141 хоспитализирани пациенти, в което % на пациентите с ББЗ е много малък – 7.6%. Подобни са резултатите и от виетнамско кохортно проучване при 375 пациенти, но от тях само 5 са с ББЗ – от тях 3 са починали, а двама – оцелели, но % е много малък за постигане на статистическа значимост.

По отношение на диабета като ПЗ и ролята му като фактор за по-висока смъртност при пациенти с COVID-19, данните в литературата са еднопосочни и сходни с тези в нашето проучване – споменатите полски автори при малък контингент, съобщават за диабета като рисков фактор за неблагоприятен изход от инфекцията. Ролята е потвърдена в мета-анализ включващ изследване на 96 прогностични индикатора при 57 044 пациенти в Южна Америка и Канада. Данните от анализа на американските центрове по контрол на болестите също подчертават ролята на диабета като рисков фактор за по-висока смъртност, дори определят и високите нива на гликирания хемоглобин като допълнителен рисков фактор. Изследване в Мексико при 32 583 пациенти установява също, че затлъстяването, заедно с диабета и хипертонията са важни рискови фактори за смъртност при COVID-19. Публикация на Европейският център за контрол на болестите (включващ и Обединеното Кралство) също определя ССЗ, ББЗ и диабета като рискови фактори за неблагоприятен изход от COVID-19.

При нашия контингент пациенти, ХБЗ, неврологичните (главно МСБ) и злокачествените заболявания не се асоциират с по-висока смъртност при

COVID-19. За ХБЗ, в литературата, повечето изследвания съобщават различни данни. Данните на Европейските CDC (и Обединеното Кралство) посочват ХБЗ като предиктор за по-висока смъртност. Изследване при 120 пациенти в България, също установява, че пациентите с авансирала ХБЗ, тези на диализа и трансплантираните са по-рискови за неблагоприятен изход, като го свързва с имуносупресията и склонността на тези пациенти към инфекции. Моноцентрово проучване също в България, посочва ролята на ХБЗ – то включва 120 пациенти, от които 70 са с ХБЗ. Американски метаанализ с 75 607 хоспитализирани пациенти публикува сходни данни – ХБЗ са независим предиктор на вътреболнична смъртност. Друга американска обзорна статия определя ХБЗ като рисков фактор за тежко протичане и смъртност. Данните от нашето проучване са сходни с тези на виетнамски автори при 375 пациенти – те не потвърждават ролята на ХБЗ, но в техния контингент има само един пациент с ХБЗ. Сходни с нашите резултати публикуват и полски автори – с контингент от 141 пациенти от които 8 (5.6%) с ХБЗ, като не откриват значима разлика в смъртността при пациенти с ХБЗ и тези без ХБЗ. Най-вероятно, малкият брой пациенти с ХБЗ (7%, от тях само 5 на диализа) са повлияли на резултатите.

Неврологичните заболявания (специално МСБ) също е обект на дискусия като предиктор за висока смъртност. Тук данните в литературата са по-противоречиви. Нашите са сходни с тези на американски автори на мета-анализ, при който НЗ не са рисков фактор за по-висока смъртност при COVID-19. Също, индонезийско изследване при 1 644 пациенти с тежък **COVID-19** изследва 8 различни ПЗ (включително МСБ) и не установява връзка със смъртността и тежестта на протичане на инфекцията (тези автори са включили само пациенти след прекаран МИ). Споменатите полски автори също не намират връзка между НЗ и смъртността от COVID-19 – при тях НЗ също са дефинирани като прекаран в миналото МИ. Има и проучвания с обратни резултати – южно-американски и канадски мета-анализ след логистичен модел определя МСБ като независим предиктор за смъртност при COVID-19. Сходни за резултатите и от китайско кохортно проучване в Ухан. Мета-анализ на швейцарски автори определя МСБ, заедно с ССЗ и диабета като предиктор за по-висока смъртност. Вероятно е необходимо по-точно дефиниране на понятието НЗ (включително и МСБ) и извършване на проучвания при по-голям брой пациенти с НЗ, по-специално МСБ.

Злокачествените заболявания също са обект на проучване като рисков фактор за по-тежко протичане и смъртност при COVID-19. В нашето проучване, при тези пациенти сравнени с тези без злокачествени заболявания (ЗЗ) не се установява по-висок риск. Като цяло, данните в литературата са противоречиви. Ранно изследване (началото на 2020 г.) в Ухан при кохорта от 191 пациенти не установява такава връзка (авторите не уточняват характера на ЗЗ). Изследване в

Саудитска Арабия при 352 пациенти, всички с тежка форма на инфекцията, също не асоциира ЗЗ с по-голям риск от смъртност. За разлика от тези данни, мета-анализ на изследвания в Европа (Испания, Франция, Холандия, Великобритания и т.н) включващ 69 кохортни изследвания и 6 029 126 хоспитализирани пациенти определя ЗЗ за рисков фактор но в случая се касае за пациенти с активни неоплазми. Друго проучване, пак от Китай определя ЗЗ като рисков фактор за смърт, но в случая се касае за пациенти със активни неоплазии – след скорошна хирургична интервенция или провеждащи химиотерапия. В американско изследване се прави извода, че рискът от неблагоприятен изход при пациентите със ЗЗ се свързва с имunosупресия в резултат на химиотерапия или авансирал рак. В нашия контингент се касае за пациенти в ремисия, което обяснява получените резултати.

Затлъстяването като рисков фактор. В нашето проучване, % пациенти със затлъстяване е малък – 44 (14.4%) срещу 264 (85.6%). От първата група – 24 (9.2%) са починали, а от втората – 8 (18.2%) са починали – разликата е гранична – $p=0.06$. В сравнение със ССЗ, диабета, ББЗ, ХБЗ, данните за връзката между затлъстяването и тежестта и изхода от COVID-19 са много по-ограничени. Проучвания в САЩ определят затлъстяването като рисков фактор за тежко протичане и смърт, наред със ССЗ, ХОББ, диабет, имуно-супресията и сърповидно-клетъчната анемия. Много голямо проучване в Мексико с 12 304 пациенти и 20 279 контроли, като всички имат поне едно ПЗ установява, че затлъстяването, диабетът и АХ са рискови фактори за тежко протичане на COVID-19. Подобни са резултатите и от изследване във Великобритания, но в него процентът пациенти със затлъстяване е по-висок сравнен с нашето проучване – 26 %. В Китай, 383 хоспитализирани пациенти са класифицирани по BMI и се съобщава, че при тях има 142% по-голям риск от тежка пневмония в сравнение с пациентите с нормално телесно тегло. В друго проучване, също във Великобритания, при 16 749 пациенти установява като рискови фактори възрастта и наличието на коморбидности, между тях и затлъстяването. Противоположни са данните от проучване в Бразилия при 151 пациенти със сходен % на пациенти със затлъстяване – 13%, което не намира връзка между високото телесно тегло и тежестта и смъртността от COVID-19. В нашето проучване, връзката е гранична и е повлияна от малкият % пациенти със затлъстяване в контингента.

3. Клинични особености на инфекцията с COVID-19 и ролята им като предиктори за тежко протичане и смъртност.

Резултатите от настоящето проучване показват, че клиничната картина на COVID-19 е разнородна и неспецифична, клинично трудно различима от тази на други вирусни респираторни инфекции. В нашия контингент, характеризирайки

клинично инфекцията, сме разделили симптомите на 5 групи (с няколко единици на наблюдение във всяка група), анализирали сме честотата им и сме изследвали връзката им с тежестта на протичане на заболяването и повишения риск от тежко заболяване и смъртен изход. Сравнявайте ги с други данни от литературата се забелязва, че честотата на някои симптоми варира в доста различни граници при различните проучвания – напр. кашлица е описана като симптом при от 25% до 69% от пациентите. Вероятно това се дължи на факта, че повечето изследвания в тази насока са ретроспективни (т.е. извадката от хоспитализирани пациенти не е идентична), изследвани са различни симптоми и има вариация в дефинирането им (напр. някои автори разделят симптомът кашлица не на суха и продуктивна, а на кашлица и отделно храчки). Въпреки тези различия, важна е характеристиката на основните симптоми и доколко те, влияят върху тежестта и изхода от COVID-19.

Симптоми от ДДП. Нашите данни показват, че най-чести са симптомите от страна на дихателната система и по-специално симптомите **от ДДП** (при 85% от изследваните). От тези симптоми – най-честа е сухата или продуктивна кашлица (69% и 25 % от пациентите съответно), следвана от диспнеята (46.7%) и хемоптизата (0.7%). Данните в литературата са сходни, с малки различия в процентите. Метаанализ, включващ 41 публикации от Китай, САЩ, Австралия, Италия съобщава за сходни проценти – 54 % суха кашлица, 28% продуктивна и 0.5% хемоптиза. Изследване в Ухан също съобщава, че най-честа е сухата или продуктивна кашлица – при 79% и 23% от пациентите съответно.

Относителният дял на пациентите с диспнея при изследвания в болнични условия в литературата е около 50% срещу 46.7% в нашия анализ .

Връзката на задуха с повишен риск от летален изход и тежко протичане също е обект на много изследвания. При нашия контингент пациенти, статистическата обработка на данните, откроява диспнеята като основен симптом, асоцииращ се с висок риск от летален изход и по-тежко протичане – само 5.5% от изследваните без диспнея са починали срещу 16.1% от тези с диспнея ($p=0.002$). При пациентите с леко и умерено протичане – около 44% съобщават за задух срещу 52% от тези с тежко и критично протичане – $p=0.026$. В литературата има кохерентност по този въпрос – по данни от китайско проучване при хоспитализирани пациенти – от преживелите – 44.9% са имали задух срещу 85.7% от починалите – $p=0.001$. Метаанализ от Азия съобщава сходни данни за силна връзка между диспнеята и тежестта на протичане. Подобни са данните и от проучване при 139 пациенти във ВМА – София – в този анализ, задухът е важен предиктор за тежко протичане. Едно от малкото изключения е изследване в Охайо, САЩ, което не намира статистически значима връзка между задуха и тежестта на протичане и прогнозата. По отношение на

сухата или продуктивна кашлица – ние установяваме, че пациентите със суха или продуктивна кашлица имат по-висок риск от летален изход в сравнение с тези, които нямат – от пациентите без кашлица, всички са изписани, а от тези със суха или продуктивна кашлица са починали съответно 10.5% и 16.9%. Що се отнася до тежестта на протичане – пациентите с леко и умерено протичане също имат суха или продуктивна кашлица съответно в около 50% от случаите докато тези с тежко и критично – също в около 50% т.е. кашлицата е симптом и на умерените и тежките и критични форми на COVID-19 инфекцията, докато задухът определено характеризира тежките и критични форми на заболяването. Тези данни от нашето проучване са сходни с наличните в литературата данни – японско изследване, също ретроспективно и кохортно съобщава сходни проценти – според това изследване сухата кашлица е най-честият симптом на COVID-19 инфекцията с честота 50%, следвана от продуктивната кашлица и диспнеята – в около 25–35%. Тези автори също правят извода, че като цяло кашлицата и задухът означават пневмония и се асоциират с по-лоша прогноза. Данните от метаанализ на 41 проучвания от Франция, Испания, Китай и Корея също потвърждават ролята на кашлица като предиктор на лоша прогноза – те намират статистически значима разлика в смъртността при пациенти с и без кашлица. От Китай, също има данни, че кашлицата е по-честа при пациенти с тежко протичане, но там разликата не е статистически значима. Много ограничен брой изследвания не намират връзка между изявата на кашлица и прогнозата на заболяването – отново проучването при 217 пациенти в Охайо.

Симптоми от ГДП. В настоящето изследване, те не са толкова чести в сравнение с ДДП – 84 % от контингента нямат симптоми от ГДП, а 16% имат. Сред тези които имат, по честота се нареждат – болка в гърлото – 11.8%, ринит – 3.9 %, липса на обоняние – 0.3%. Болката в гърлото са имали – 13.9% от починалите, срещу 9.7% от изписаните като разликата е статистически значима. Хремата и липсата на обоняние не се асоциират статистически значимо с по-висок риск от летален изход. По отношение тежестта на протичане, не намираме статистически значима разлика – и болката в гърлото, и хремата, и липсата на обоняние се срещат и при пациенти с леки и умерени форми на COVID-19.

В научната литература има консенсус, че болката в гърлото, ринитът и загубата на обоняние и вкус са сред най-честите симптоми от ГДП.

Данните от други изследвания са сходни с различия в % – метаанализ от ОАЕ съобщава честота на болката в гърлото – 21.7 %. Метаанализ на 114 проучвания от Китай, САЩ, Иран, Европа, с общо около 310 949 хоспитализирани пациенти е установило, че симптомите, които са най-чести при COVID-19 са: температура, ринит, болка в гърлото, кашлица, анорексия и агеузия, като честотите са както следва – температура (54%), ринит – 14.09%,

агеузия (3.6 %), болка в гърлото (22%), кашлица – 75%. Изследване от Индия съобщава за честота на болката в гърлото – 7.2% при хоспитализирани пациенти. Публикация на полски автори съобщава за честота на болката в гърлото – 12%, на ринита – 4%. По отношението на загубата на обоняние и вкус – тя се счита за много характерна за COVID-19, но по данни на италиански автори, се среща порядко – в около 5%. Същите автори смятат, че агеузията може да бъде самостоятелен симптом (без ринит) и да се дължи на директно увреждане на сензорните неврони от вируса. Обобщено, симптомите от ГДП в нашето изследване са типичните за причиненото от SARS-coV-2 заболяване и честотата им при нашите пациенти е сходна с тази, съобщавана в литературата. Болката в гърлото като предиктор за тежко протичане и смъртност се съобщава от индийски автори при 249 пациенти, като връзката е статистически значима – от починалите 9.1% са съобщили за болка в гърлото, а при преживелите – 6.6%, $p=0.044$. Във вече споменатия метаанализ също намират гранична връзка между болката в гърлото и смъртността – $P=0.06$. Но има и изследвания, които не потвърждават тази връзка – автори от Египет в изследване при 202 хоспитализирани пациенти. Също така и метаанализ на 147 статии от швейцарски автори не намира статистически значима връзка между болката в гърлото и тежестта и изхода от COVID-19. Така че за разлика от кашлицата и диспнеята, ролята на този симптом като предиктор при COVID-19 в литературата е обект на спорове.

Симптоми от ГИТ. В нашето изследване, 27.8% от пациентите имат симптоми от ГИТ, от тях наблюдавани най-често са: загуба на апетит и гадене (23.2%), диария (3.6%) и болка в корема (0.7%). Както се вижда, анорексията е най-честият симптом от ГИТ. В литературата има сходни данни, напр. споменатото изследване от Египет установява честота на гадене и повръщане при 3.21% от пациентите и диария – при 7.23%. Jacek Czubak и съавт. сравняват данните в 7 различни проучвания и съобщават честота за анорексията, гаденето и повръщането от 10.06% до 27%, за диарията – от 10.1% до 12.3 %, а за коремната болка – от 1.8% до 2.7 %. Както се вижда, и при нашето проучаване най-голям е процентът на анорексията, гадене и повръщането, а коремната болка се среща най-рядко.

Ние не установяваме статистически значима връзка между симптомите от ГИТ и смъртността и тежестта на протичане на COVID-19. В литературата има противоречиви данни за тази връзка. В метаанализ на автори от Индонезия, включващ 14 статии, се съобщава, че има статистически значима връзка между анорексията и тежестта на протичане – 25.37% от пациентите с тежко протичане са имали загуба на апетит срещу 15.10% – $p=0.049$. Същите автори не се установили такава за диарията и коремната болка. Иранско изследване върху

загубата на апетит при COVID-19 съобщава, че продължителността ѝ варира от средно 7–8 до 22 дни и че продължителността и е по-голяма при тежките форми на заболяването. Нашите данни са близки до тези от споменатото проучване от Египет, което също не намира връзка между 3-те симптома от ГИТ и тежестта на протичане и смъртността от COVID-19. Китайски автори в Ухан при кохортно проучване също не намират връзка между симптомите от ГИТ и тежестта и смъртността от COVID-19 – те установяват, че симптоми от ГИТ има при 21.8% от преживелите инфекцията и при 19% от починалите като разликата между групите не е статистически значима $p=0.087$.

Общи симптоми. Температура. В нашето проучване, температурата също е много чест симптом при COVID-19 – 71% от нашите пациенти имат температура (>37.0 C). Не установяваме статистически значима разлика в смъртността и тежестта на протичане, що се касае до температурата. Нашите данни съвпадат с тези на египетските автори, които намират, че температура имат 89% от пациентите с умерено протичане и 90.0% от тези с тежко и критично като разликата не е статистически значима. Подобни са резултатите и на метаанализа от Индонезия. Друг голям метаанализ на 1092 изследвания включващ 3 342 969 пациенти съобщава сходна честота на температурата – 79%, и не установяват разлика в този показател при умерените и тежките и критични форми на заболяването. Друг метаанализ включващ 75 607 пациенти от 12 страни (Китай, САЩ, Канада, Испания, Франция, Италия, Япония и т.н.) не установява връзка между температурата и изхода от заболяването. Сходни са данните и от проучване при 191 пациенти в Ухан (10).

Промени в съзнанието и COVID-19. При инфекция с COVID-19, неврологични промени могат да се наблюдават в до около 1/3 от пациентите. Те варират: сънливост, летаргия, обърканост, делириум. Патогенезата им се обяснява с хипоксията, диселектролитемията, до възможно наличие на мозъчен васкулит. При нашите пациенти, % на такива с промени в съзнанието в хода на инфекцията, не е голям – 8.2% от контингента. Процентът пациенти с предхождащи неврологични заболявания (най-вече МСБ) също е малък – 14%. Причината за това, е че по време на пандемията, легла за лечение на пациенти с COVID-19 бяха открити и в други специализирани отделения – включително неврологичните отделения.

Ние не откриваме, че промените в съзнанието са свързани с по-висок риск от летален изход или с по-тежко протичане на инфекцията. По този въпрос в литературата има различни данни, но повечето са в подкрепа на наличието на връзка между настъпването на промени в съзнанието и леталитета и тежестта на инфекцията с COVID-19 – данни от проучване в Ирландия при 710 пациенти установява, че няма статистически значима разлика в % пациенти с промени в

съзнанието при умерените, сравнени с тежките и критични форми на заболяването; от друга страна обаче, същото изследване определя промените в съзнанието като независим предиктор за по-висока смъртност – 30.1% починали пациенти с промени в съзнанието срещу 14.8% починали без, (разликата между групите е статистически значима, $p = 0.019$). Друго проучване в САЩ при 4 491 пациенти също установява по-висок риск от смърт при пациенти с промени в съзнанието – $p < 0.001$ (но в това проучване, всички пациенти са консултирани с невролог). Изследване във Виетнам също намира статистически значима разлика в изхода при пациенти с промени и без промени в съзнанието.

Има изследвания, обаче и с противоположни резултати – също в САЩ, кохортно изследване при 217 пациенти не намира връзка между наличието на „обърканост“ при постъпването и изхода от COVID-19. Считаме, че в нашето проучване влияние върху резултата оказват: 1. малкият брой пациенти с промени в съзнанието в нашия контингент (вероятно повечето такива пациенти са били насочвани и са постъпвали или в Инфекциозно или Неврологично отделение; 2. липсата на точни критерии за оценка на термина „промени в съзнанието“ (в някои проучвания използват Глазгоу скалата, в други използват термина обърканост, в трети причисляват главоболието към промените в съзнанието); 3. липсата на консултация с невролог.

4. Промени в лабораторните параметри при инфекцията с COVID-19 и ролята им като предиктори за тежко протичане и смъртност.

Промени в ПКК и ролята им като предиктори за тежко протичане и по-висока смъртност при COVID-19. В нашето проучване, установяваме, че повечето пациенти имат нормални нива на хемоглобин и че при пациентите с пониски нива, няма данни за по-тежко протичане или по-висок риск от неблагоприятен изход. Като цяло, в литературата, изследванията в тази насока са много ограничени. Нашите данни са сходни с данните от проведен мета-анализ, включващ 22 публикации главно от Китай и Сингапур, който също не установява такава връзка. Такива са данните и от проучване в Иран при 564 пациенти. Също мета-анализ на швейцарски автори на базата на 54 изследвания с общо 24 262 пациенти с COVID-19, се прави извод, че нивата на хемоглобина не влияят върху тежестта и изхода от инфекцията, нещо повече, тези автори заключават, че пониските нива на хемоглобин при някои пациенти с COVID-19 са по-скоро свързани с наличието на ПЗ и напредналата им възраст, а не с инфекцията. Подобни са данните и от кохортно изследване в Саудитска Арабия, което включва само пациенти с тежка и критична форма на COVID-19. Италианско проучване при 664 пациенти, насочено към изследване само на ПКК като предиктор на вътре-болнична смъртност при COVID-19 също установява

нормални нива на хемоглобина при пациенти с COVID-19 и не открива връзка между тях и тежестта и смъртността от инфекцията. Изключение са проучвания в Италия, при 74 хоспитализирани пациенти. Авторите съобщават за по-ниски нива на хемоглобин при пациенти с тежко и критично протичане като отдават този феномен на подтискане на костния мозък.

В настоящето проучване ние не намираме връзка между промените в белия кръвен ред и тежестта и изхода от инфекцията с COVID-19. За разлика от нивата на хемоглобина, по отношение на промените в белия кръвен ред, данните в литературата са много по-противоречиви. Мета-анализ на автори от Япония включващ 15 изследвания (предимно от Азия) прави извода, че левкоцитозата (дефинирана като левкоцити $>10^9$) се асоциира с лоша прогноза при COVID-19, докато левкопенията – с по-добра прогноза. Обратно, изследване в Саудитска Арабия, намира връзка между левкопенията и смъртността от COVID-19. Кохортно изследване в Ухан, Китай, при 296 пациенти, също установява по-високи нива на левкоцитите при починалите от COVID-19. Проучване в Египет при 175 пациенти също намира, че тези с по-тежко протичане имат по-високи левкоцитни нива.

Обратно, подобно на нашите резултати, изследване от Италия, не установява статистически значима връзка между нивата на левкоцитите и тежестта и смъртността при COVID-19. При хоспитализирани пациенти в Иран са публикувани данните, че 70% от тях имат нормални нива на левкоцитите и че левкоцитозата и левкопенията, не влияят на изхода и тежестта на заболяването. Китайски мета-анализ включващ 3026 пациенти установява, че 69.7% от пациентите имат нормални нива на левкоцитите и от тях, 56.5% имат левкопения на ДКК, което е интерпретирано като нормална находка при вирусна инфекция. Също мета-анализ, включващ само пациенти от Азия, не намира корелации между броя на левкоцитите и COVID-19. Кохортно проучване в университетската болница в Казабланка също съобщава сходни резултати. Обобщено, данните са противоречиви и ролята на левкоцитите като предиктор не е ясна. Освен това, няма изследвания върху динамиката на левкоцитите в хода на инфекцията и не е ясно в споменатите проучвания кога точно са взети пробите за ПКТ – при постъпване, изписване или в хода на инфекцията.

Хемостазни показатели. В нашето проучване, прави впечатление, че от лабораторните параметри, д-димерите заемат особено място. Те са показател, чиито високи нива се асоциират статистически значимо както с по-висок леталитет, така и с по-тежко протичане на инфекцията. Тези наши данни се потвърждават и от други изследвания. Сред специалистите има консенсус, че повишеният риск от тромбообразуване при COVID-19 се дължи на афинитета на вируса към ендотелните клетки и способността му да причинява васкулит. Още

в периода декември 2019 г. – февруари 2020 г. в Ухан при кохортно изследване на хоспитализирани пациенти се установява, че високи д-димери се асоциират с висок риск от смърт. Сходни данни се съобщават и от индийски автори в публикуван мета-анализ. Проучване в Саудитска Арабия при 352 пациенти на механична вентилация също установява статистически значима разлика в нивата на д-димерите при починалите и изписаните. Идентични са и данните от САЩ – при 343 пациенти, от тези с нива на д-димерите >2.0 г/мл, 12 от 67 са починали срещу само 1 от 267 с нива <2.0 мг/мл. Ролята на д-димерите като предиктори за тежко протичане и смъртност при COVID-19 е установена и при проучване при хоспитализирани пациенти в Италия.

Данните за ролята на фибриногена при COVID-19 са много по-ограничени и по-противоречиви. В нашето проучване, ние установяваме, че висок фибриноген се среща по-често при тежките и критични форми на инфекцията и е свързана с по-висок риск от смъртност. В литературата, нивото на фибриногена също отразява по-високия риск от тромбози (д-димерите са фибрин-деградационни продукти). Сходни на нашите са резултатите от ретроспективно кохортно проучване в Перу при 215 пациенти. Американско изследване само върху ролята на фибриногена при COVID-19 установява, че нивата му корелират с нивата на другите възпалителни маркери и с тежестта на заболяването като авторите правят извода, че пациентите с тежко заболяване имат по-висок фибриноген при постъпването сравнени с пациентите с по-леки форми, като разликата е статистически значима; освен това те установяват че ниво на фибриногена от 528/мг/дл може да предскаже тежестта на заболяването с чувствителност от 66.7% и специфичност от 70.3%. Мултицентрово проучване от Китай и Сингапур също потвърждава ролята на фибриногена като предиктор за тежко протичане и смъртност. Изключение прави проучване на Танг и сътр. които потвърждават ролята на д-димерите като предиктор, но не намират статистически значима разлика с нивата на фибриногена при преживелите и починалите, даже при пациенти с развит ДИК късно в хода на болестта описват ниски нива.

Чернодробни ензими (АСТ, АЛТ, ГГТ). При контингента пациенти в това проучване, не установяваме статистически значима връзка между повишените нива на чернодробните ензими и леталитета и тежестта на протичане на COVID-19. Към момента сред експертите преобладава мнението, че увреждането на черния дроб при инфекцията е индиректно и се дължи на шока, хипоксията и цитокиновата буря. Има и обратното становище – холангиоцитите, за разлика от хепатоцитите, са богати на Ace2 рецептори и се увреждат директно от вируса. До момента, данните в литературата са противоречиви. Изследване в Китай още в началото на пандемията (зимата на 2020 г.) публикува сходни данни с тези в

нашето проучване – те не установяват статистически значима връзка между смъртността от COVID-19 и повишените нива на чернодробните ензими. Данни от проучване в Саудитска Арабия също съобщава данни идентични с тези в нашето изследване – авторите не намират статистически значима разлика в нивата на чернодробните ензими между групата на изписаните и починалите от COVID-19 – изследването включва 352 пациенти, всички с тежка форма на инфекцията. Резултатите, публикувани в американска обзорна статия, на базата на данни от PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, също не установява връзка между повишените нива на АСТ и АЛТ и леталитета, но съобщава за такава с ниските нива на серумния албумин.

Има обаче публикувани и изследвания с различни резултати – метаанализ на индийски автори от 2021 г. съобщава за високи нива на АСТ, АЛТ и ГГТ при тежките и критични форми на инфекцията. Отново мета-анализ, включващ изследвания от Китай и Сингапур намира връзка между тежестта на инфекцията и нивата на АСТ и АЛТ. Изследване от Мароко при 143 пациенти, установява, че тези от тях, които са се нуждаели от лечение в интензивно отделение са имали статистически значимо по-високи нива на АСТ и АЛТ в сравнение с тези, които не са лекувани в интензивни отделения . Италианско проучване при 105 хоспитализирани пациенти в университетската болница в Сардиния не намира разлика в нивата на чернодробните ензими при починалите и при преживелите инфекцията с COVID-19, но същите автори съобщават че съотношението AST/ALT е по-ниско при преживелите в сравнение с починалите. Също изследване в Ломбардия установява връзка със смъртността, но само при нивата на АСТ – те са значимо по-високи при починалите $p=0.001$, но такава връзка няма по отношение на високите нива на АЛТ – $p=0.516$.

Като цяло, данните за връзката на чернодробни ензими и техните нива с тежестта на протичане и смъртността от COVID-19 са противоречиви и в нито едно от споменатите проучвания, при пациентите не са изследвани хепатитни маркери и не е отчетен ефекта на прилаганата терапия върху нивата на чернодробните ензими.

Креатинин и урея. В контингента пациенти, включен в нашето изследване, броят на тези с предхождащи ХБЗ или на диализа е малък 20 (7%). Завишен серумен креатинин е наблюдаван при 85 (27.8%) пациенти – т.е в 75% от случаите се касае за ОБУ в хода на инфекцията с COVID-19. Ние установяваме, че повишените нива на серумния креатинин са статистически значимо свързани с по-висок риск от смъртност. От друга страна, обаче не установяваме статистически значима връзка в нивата на креатинина с тежестта на протичане. Що се касае за смъртността, нашите данни са сходни със съобщаваните в литературата – изследване в Италия при 518 пациенти с доказан с ПСР COVID-

19, намира нивото на креатинина като предиктор на болнична смъртност. Такива са данните и от проучване в Ухан – при 151 пациенти, те установяват статистически значима разлика в нивата на серумния креатинин при починалите и преживелите. Изследване в Перу (страната с най-висока смъртност от COVID-19) също отчита статистически значима разлика в нивата на серумния креатинин при починалите и преживелите инфекцията с COVID-19.

Допълнително, следва да се отбележи, че в много проучвания има данни, че нивата на серумния креатинин са значително по-високи при пациенти с тежко и критично протичане – метаанализ на китайски автори, включващ общо 30 проучвания от Европа, САЩ и Китай, съобщава, че високите нива на серумен креатинин са като рисков фактор както за повишен риск от смърт, така и за тежко протичане. Проучване в Детройт при 477 пациенти също установява, че повишен креатинин се среща при пациенти с по-висок риск от тежко протичане (в този анализ, обаче броят на пациентите с предхождащо ХБЗ е висок – 185 38.7%). Вероятно, дискордантността на резултатите относно различните нива на креатинин при тежко и критично заболяването в нашето проучване се дължи на малкия брой пациенти с ХБЗ и на възможността за преходно увеличение на серумния креатинин при пациентите с леко и умерено протичане свързано с дехидратация в резултат на фебрилитет или ограничен прием на течности и храна. Противоположни данни за ролята на серумния креатинин в литературата са по-ограничени – напр. изследване в Саудитска Арабия не намира значима разлика в нивата на серумния креатинин при оцелелите и починалите от COVID-19, но тези автори включват в контингента си 352 пациенти, но само с тежка форма на заболяването.

Възпалителни маркери (ЦРП, Феритин, ЛДХ). Върху ролята на тези маркери, има проведени много проучвания. В нашето изследване в резултатите става ясно, че при хоспитализираните пациенти, голям % имат завишени възпалителни маркери при постъпването – 89.8% имат високи нива на ЦРП, 70% на ЛДХ и 89% на феритин. Статистическият анализ показва, че тези маркери са статистически значимо по-високи при починалите пациенти и при тези с тежка и критична форма на COVID-19. По отношение на тези маркери, има също противоречиви резултати в литературата, но по-големият брой проучвания, намират връзка между завишените им нива и тежестта и изхода от инфекцията – отново в проучването във ВМА, високите нива на възпалителните маркери (ЛДХ, ЦРП, феритин, фибриноген и д- димери се асоциират в висок риск от тежко протичане. Изследване в Перу, при 215 хоспитализирани пациенти определя високите ЦРП, ЛДХ и феритин като предиктори за летален изход. Италианско изследване при 144 пациенти в Ломбардия (най-тежко засегната от COVID-19 провинция на Италия) съобщава нива на ЛДХ – 516, ЦРП – 165 и феритин – 1265

при починалите сравнен с ЛДХ – 312, ЦРП – 60 и феритин – 700 при изписаните като разликата между групите е също статистически значима. Сходни са данните и от изследване в Иран (тези автори допълнително съобщават за добра корелация между нивата на ЦРП и д-димерите и ЛДХ и феритин. През март 2020 г. на страницата на американските CDC се публикуват временни насоки за лечение на COVID-19. В тази публикация се съобщава, че има натрупани достатъчно данни, че високите нива на ЛДХ и феритин се асоциират с по-тежко протичане а тези на ЦРП и д-димерите – с повишена смъртност. Специално проучване върху нивата на ЦРП, ЛД и феритин в Индонезия, също ретроспективно и кохортно, при 147 хоспитализирани пациенти съобщава също, че нивата на ЦРП, ЛДХ и особено феритина имат висока специфичност и чувствителност като предиктори за вътреболнична смъртност (чувствителност 92.3% и специфичност – 87.5%). Ще споменем и проучване от Ухан, Китай, още през 2019, което съобщава че нивата на ЛДХ са по-високи при починалите, като разликата с оцелелите е статистически значима. Повечето автори свързват тези нива с възпалението и цитокиновата буря при COVID-19, особено тези на ЛДХ, за което се смята, че се отделя от увредените пневмоцити. Малко са проучванията с противоположни резултати – проучване от Индия не открива статистически значима разлика, но то е проведено само при пациенти с диабет тип 2 (известно е че диабетиците имат базисно завишени възпалителни маркери).

Показатели от КГА. В нашето проучване, установихме, че пациентите с хипоксемия ($pO_2 < 50$ mmHg имат по-висок риск от смъртен изход сравнени с тези, които нямат. Разликата между групите е статистически значима ($p=0.000$). Сходни са резултатите и с нивата на сатурация – ако тя е $<90\%$, рискът от летален изход е по-висок. Допълнително, ниските парциални нива на кислород, са характерни за пациентите с тежко и критично протичане, като отново разликата между групите е статистически значима ($p=0.00$). Резултатите ни са сходни с тези в други проучвания: още при ретроспективно кохортно проучване в Ухан в периода декември 2019–февруари 2020 г. при 179 пациенти е установено, че $pO_2 < 60$ е предиктор за висок риск от летален изход . По-късно през 2020 г. този резултат е потвърден отново при изследване в Ухан при 140 пациенти, което установява, че сатурация <90 е свързана със статистически значим по-висок риск от смърт. При изследване в Перу при 215 пациенти, авторите съобщават, че смъртността, при пациентите със сатурация около 84 (79-90) е статистически значимо по-голяма, сравнена с тази при пациенти със сатурация около 90 (90-94). Обзорна статия на учени от болницата в Род Айлънд (САЩ) също съобщава, че сатурацията > 90 може да бъде точен предиктор за изхода от COVID-19 с чувствителност от 84.6% и специфичност от 92.7% (206). Изключение е изследване от Иран при 500 пациенти в Техеран, което не установява значима

разлика в сатурацията при пациенти, починалите и преживели COVID-19, но тези автори използват друг праг на сатурация $< 93\%$.

Промени при образни изследвания (СХР и КТ) при пациенти с COVID-19 инфекция.

При изследвания контингент от пациенти с доказана COVID-19 инфекция установяваме промени, които съвпадат с описаните в литературата – интерстициални или алвеоларни промени „тип матово стъкло“ и по-рядко консолидации. Това са промени характерни за COVID-19 пневмония (без да са специфични за нея). Още през 2019 г. в проучване в Уан, Китай при 69 пациенти са описани тези промени и тяхната еволюция. През 2020 г. други китайски автори при малък брой от 27 пациенти съобщават, че тези с преобладаващи алвеоларни промени или консолидации (независимо едностранни или двустранни) имат статистически значимо по-висок риск от смърт. Вече при по-голям брой – 813 пациенти, Zhou et al. намира, че алвеоларните промени тип „матово стъкло“ и консолидациите на образни изследвания са статистически значимо свързани с по-висок риск от смърт. Сходни са резултатите на италиански автори при 203 пациенти. Също италиански автори при 153-ма пациенти, установяват че типичните промени, тип „матово стъкло“ имат висока чувствителност – 68.1% като предиктор за тежко протичане и необходимост от интензивно лечение. В своя обзорна статия, испански автори съобщават сходни резултати, но добавят, че и % на засягане на белите дробове влияе върху изхода от заболяването. В САЩ, авторите на едноцентрово, ретроспективно обсервационно проучване при 628 пациенти съобщават, че на СХР при пациентите с умерена COVID-19 пневмония се наблюдават ретикулонодуларни сенки и пръснати неравни засенчвания. При тези с тежко и критично протичане се наблюдават повече алвеоларни неравни засенчвания, които след време формират консолидации и като цяло рентгеновата картина отговаря на тази при респираторен дистрес синдром. Като цяло, нашите данни са сходни с тези в литературата, потвърждаващи ролята на образните изследвания в диагностиката на COVID-19. Важна роля играе наличието на промени на образните изследвания, които са индикация за наличието на пневмония – основен рисков фактор на неблагоприятен изход от инфекцията. Паралелно, промените тип „матово стъкло и консолидации“ определят по-висок риск от тежко протичане.

Що се отнася до необходимостта от високо-дебитно кислородолечение и МВ (НИВ), ние установяваме, че те са фактори, свързани в повишен риск от вътреболнична смъртност. В литературата, наличните данни са идентични – ниското pO_2 (< 60 mm/Hg) и нуждата от МВ, са предиктори за тежко протичане и смъртност – тези фактори присъстват в проучванията на виетнамски автори, в швейцарски метаанализ, в индийско кохортно проучване при 249

хоспитализирани пациенти. Сходни данни съобщават и американски автори от Атланта и китайски автори в проучване от Ухан.

В нашето проучване, статистическият анализ на данните показва, че ваксиналният статус на пациента не влияе върху смъртността. Причината е много малкият брой ваксинирани пациенти в нашата кохорта.

На последен етап, беше приложен логистичен регресионен модел по отношение на факторите, имащи значима корелация със смъртността от COVID-19 и тези имащи значима корелация с тежестта на протичане. Анализът показва, че независимите променливи, имащи най-силно влияние върху смъртността са: тежестта на протичане, предшестващите хронични белодробни, сърдечно съдови и ендокринни заболявания, а от клиничните симптоми – задухът. По отношение на тежестта на протичане, основните независими променливи са: нивата на фибриноген, феритин, pO_2 и наличието на алвеоларни инфилтрати на CXR или КТ. В литературата има различни модели, също изследващи прогностичното влияние на голям брой фактори (демографски, клинични лабораторни) върху тежестта на протичане и изхода от инфекцията с COVID-19. За коморбидностите, установените от нас фактори са сходни с тези от метаанализ на автори от Германия, Иран и Япония – там участват ССЗ, диабета и допълнително МСБ и ХБЗ (254). Регресионен модел от индийски автори също включва коморбидни състояния като артериална хипертония, диабет, ХБЗ и бъбречни заболявания. Модел, описан в изследване в Орегон (САЩ) също включва ССЗ, ХБЗ и диабета и също бъбречни заболявания и МСБ. Регресионен модел от кохортно проучване в Китай също включва ССЗ, диабета и МСБ. Регресионен модел от проучване от гръцки, американски, британски и испански автори е сходен и също включва: ССЗ, диабет и ХБЗ, а също и МСБ. Като цяло, повечето модели отчитат значението на ХБЗ, ССЗ и диабета и допълнително: МСБ и хроничните бъбречни заболявания. Най-вероятно тези разлики с нашето проучване, се дължат на малкият брой пациенти с МСБ и хронични бъбречни заболявания в нашето проучване. В повечето модели, участват и възрастта и мъжкият пол като прогностични фактори, но в България, както вече е известно, за разлика от Европа и САЩ, има голям брой заболели и починали във възрастовата група < 65 г. (около 26%) и заболяването е разпределено почти равномерно между мъжете и жените (поради големият брой регистрирани взривове с COVID-19 в шивашки, плетачни и др. малки предприятия, в които работят главно жени). Тези специфики на пандемията в България са вероятната причина за разликите в моделите. От клиничните симптоми в нашето проучване, най-важна роля като предиктор има задухът. Като симптом, той присъства и в други регресионни модели в литературата: напр. виетнамският модел, създаден на базата на сходно по размер кохортно проучване (375 хоспитализирани пациенти). Този модел,

подобно на нашия, включва коморбидности, наличие на задух и ниско pO_2 и допълнително – нужда от кислород >5 л/ми, възраст > 50 г. и промени в съзнанието. Авторите наричат този модел – Military Hospital 175 скала. Има и съвсем различни модели: напр. иранско проучване при 500 хоспитализирани пациенти извежда като основни независими предиктори за смъртност: възраст > 70 г, женски пол, злокачествените заболявания и продължителността на болничният престой. По отношение на лабораторните показатели, в нашето проучване, установяваме роля на феритина и фибриногена като предиктори за тежко протичане. Сходни са данните от перуанско проучване, чийто модел включва: отново ниско pO_2 , фибриноген и д-димери . Проучване в Ирак при 900 пациенти, извежда също феритина, фибриногена и д-димерите като независими предиктори. По-различен модел има в италианско проучване, което извежда следните предиктори: възраст, CRP, LDH, нисък албумин и неутрофилия в ДКК . Ясно е, че моделите се различават в зависимост от наблюдаваните в проучването променливи, но като цяло, огромният брой включват ССЗ, диабета, ХБЗ, задухът, ниското pO_2 и високите нива на възпалителни маркери и показатели от коагулационния статус като д- димери и фибриноген.

ИЗВОДИ

ПО ЗАДАЧА 1. *Да се направи демографска характеристика на пациентите с COVID-19 инфекция и се изследва връзката на демографските показатели с тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.*

1. Сред хоспитализираните пациенти, преобладават тези с тежко и критично протичане на заболяването, следвани от тези с умерена форма на протичане.
2. Възрастта, полът, тютюнопушенето, местоживеенето и пребиваването в институции, не влияят на смъртността и тежестта на протичане на инфекцията.

ПО ЗАДАЧА 2. *Да се установят коморбидностите, свързани с висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.*

1. 85.7 % от пациентите имат поне едно придружаващо заболяване.
2. Придружаващите заболявания са рисков фактор за смъртност при COVID-19.
3. Сред тях, най-чести са сърдечно-съдовите заболявания, следвани от ендокринните, хроничните белодробни заболявания, неврологичните, злокачествените и хроничните белодробни заболявания.
4. От придружаващите заболявания сърдечно-съдовите заболявания, ендокринните и хроничните белодробни заболявания са рисков фактор за висока смъртност.

ПО ЗАДАЧА 3. *Да се изследват симптомите, лабораторните и образни параметри и терапевтичните интервенции определящи висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртността.*

Болката в гърлото, сухата и продуктивна кашлица и задухът се асоциират с по-голям риск от летален изход.

1. От симптомите единствено задухът се асоциира с тежко и критично протичане на заболяването.
2. По-високите нива на CRP, ferritin, LDH, d-dimer и creatinin определят и по-висок риск от смъртност.
3. По-високите нива на CRP, ferritin, LDH, d-dimer и fibrinogen определят и по-висок риск от тежко и критично протичане.
4. Пациентите с $pO_2 < 60$ mm/Hg и тези със сатурация <90 % имат по-висок риск от смъртност и тежко и критично протичане.

5. Пациентите с промени на рентгенография или КТ (данни за интерстициални или алвеоларни промени) имат по-висок риск от летален изход. Алвеоларните промени се асоциират и с по-тежко протичане на заболяването
6. Пациентите имащи нужда от кислородо-лечение с дебит $> 10 \text{ l/min}$ и тези с НИВ имат по-висок риск от летален изход.

ПО ЗАДАЧА 4. *Чрез логистична регресия да се определят прогностични фактори за висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртността*

1. Задухът, тежестта на протичане, хроничните белодробни и ендокринните заболявания са основните независими предиктори за висока смъртност при хоспитализирани пациенти с COVID-19.
2. Алвеоларните инфилтрати от образните изследваия, хипоксемията и повишените стойности на ferritin и fibrinogen са независим предиктор за тежко и критично протичане на заболяването.

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. Ретроспективен характер
2. Едно-центрово

ПРИНОСИ

С оригинален характер:

1. Осъществено е комплексно проучване върху сравнително голяма група хоспитализирани пациенти с COVID-19 в България, изследващо едновременно взаимовръзките на демографски, клинични, лабораторни и образни характеристики и смъртността.
2. Разработен е предиктивен логистичен регресионен модел за смъртност при хоспитализирани пациенти с COVID-19 в България.
3. Разработен е предиктивен логистичен регресионен модел за тежест на протичане на заболяването при хоспитализирани пациенти с COVID-19 в България.

С повърдителен характер

1. Сравнен е профилът на българските пациенти по демографски, клинични, лабораторни и образни критерии с тези в Европа и света.
2. Сравнени са прогностичните показатели с установени в други проучвания в Европа и света.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации в списания с IF в реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (Scopus и Web of science)

1. **Blagoeva V**, Hodzhev V, Uchikov P, Dobрева-Yatseva B, Stoyanova R, Shterev M, Atiq S, Prasad A, Shankar Babu S. Clinical Course and Mortality Predictors in Adult Hospitalized Patients with COVID-19 Infection-A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Mar 24;61(4):579. doi: 10.3390/medicina61040579. PMID: 40282870; PMCID: PMC12028986. EISSN 1648-9144, Published by MDPI, IF-2.4 Scopus и Web of science
2. **Blagoeva V**, Hodzhev V, Dimova R, Stoyanova R, Bahariev D. Predictors of a severe course and mortality in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Folia Med (Plovdiv)*. 2024 Feb 29;66(1):59-65. doi: 10.3897/folmed.66.e111124. PMID: 38426466. ISSN 0204-8043 (print) ISSN 1314-2143 (online). Scopus и Web of science
3. Dimova R., Stoyanova R., Mavrov M., **Blagoeva V.**, Keskinova D. COVID-19 MORTALITY RATE AND THE MOST COMMON RELATED UNDERLYING MEDICAL CONDITIONS – CROSS-SECTIONAL STUDY AT SV. GEORGE UNIVERSITY HOSPITAL – PLOVDIV (2022) *General Medicine*, 24 (2), pp. 9 – 12, ISSN: 13111817. Scopus и Web of science.

Публикации, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1. Anastasova, V., Zanzov, E., Krasteva, E., & **Blagoeva, V.** (2022). Thromboembolism after COVID 19 – our Experience with 6 Cases. *Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 6 (1), 960-967. <https://doi.org/10.32391/ajtes.v6i1.258>.

Online ISSN: 2616-4922. Print ISSN: 2521-8778.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам моите най-искрени благодарности и признателност на:

- научните ми ръководители доц. д-р Явор Иванов и проф. д-р Владимир Ходжев за тяхната подкрепа, ценни съвети, внимание и всеотдайност. Без тях, този труд не би бил възможен;
- моят научен консултант – доц. Румяна Стоянова за безкрайния положен труд, помощ и подкрепа;
- проф. д-р Мария Токмакова и проф. д-р Росица Димова – за цялата им подкрепа, помощ и безценни съвети;
- Академичното ръководство на МУ – Плевен и МУ – Пловдив, на Катедрата по кардиология, пневмология и ендокринология и на Първа катедра по вътрешни болести, без които тази дисертация, не би била възможна;
- на г- жа Русева от НИД, МУ – Плевен за помощта и покрепата ѝ.