

ARTYKUŁ ORYGINALNY / ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 12.11.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 20.12.2022

© Akademia Medycyny

Wybrane kliniczne i laboratoryjne predyktory śmiertelności z powodu COVID-19 na podstawie analizy danych populacji pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu***Selected clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on data analysis of patient population from Provincial Specialist Hospital in Zgierz, Poland*****Joanna Jaskółowska¹, Elżbieta Balcerzyk-Barzdo¹, Tomasz Gaszyński², Paweł Ratajczyk², Agnieszka Józwik¹**¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Skłodowskiej-Curie w Zgierzu² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi**Streszczenie**

Wstęp. Prawidłowa analiza predyktorów COVID-19 znacznie usprawni proces podejmowania decyzji klinicznych i umożliwi identyfikację populacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zgonu już w izbie przyjęć SOR. **Materiały i metody.** Zbadaliśmy retrospektywnie zależność między niektórymi czynnikami demograficznymi i klinicznymi ryzyka zgonu na COVID-19 u 150 dorosłych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19 przyjętych do Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu. Wszystkie próbki krwi do badań pobrano w izbie przyjęć SOR przed przyjęciem do oddziałów szpitalnych. **Wyniki:** Ryzyko zgonu było istotnie niższe w przypadku mężczyzn, u pacjentów z wyższym poziomem limfocytów oraz z wyższym poziomem saturacji. Ryzyko zgonu było istotnie wyższe u pacjentów starszych, z wyższym poziomem RDW-CV, leukocytów, CRP, prokalcytoniny, LDH i D-dimerów. **Wnioski.** W ostatecznym modelu uwzględniono pięć potencjalnych predyktorów śmiertelności: wiek, RDW-CV, poziom prokalcytoniny i D-dimerów, poziom saturacji. Wyniki uzyskane w tym badaniu sugerują, że udało się zbudować ostateczny model predykcyjny o wysokiej dokładności przewidywania śmiertelności przekraczającej 90%. Sugerowany model można wykorzystać do ustalania priorytetów terapii. Identyfikacja czynników ryzyka już na etapie przyjęcia pacjenta z wczesnym podejściem terapeutycznym, mogą znacząco poprawić przeżywalność. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 200-207. doi: 10.53139/AIR.20221622*

Słowa kluczowe: COVID-19, D-dimery, LDH, RDW-CV, predyktory śmiertelności

Abstract

Background. Correct analysis of COVID-19 predictors will substantially improve the clinical decision making process and enable the identification of patients population with an increased risk of death, already in the emergency room. **Material and methods.** We explored retrospectively the relationship between some demographic and clinical factors and COVID-19 mortality risk for 150 adult patients diagnosed with COVID-19 at Provincial Specialist Hospital in Zgierz, Poland. All blood samples for testing were taken in the emergency room prior to admission. **Results.** Odds of mortality were significantly lower for males, patients with higher lymphocytes level and patients with higher blood saturation. Chances of mortality were significantly higher for

older patients with higher RDW-CV level, patients with higher level of leukocytes, CRP, procalcitonin, LDH and D-dimers. **Conclusion:** Five potential predictors of mortality have been included in the final model: age, RDW-CV, procalcitonin, D-dimers, blood saturation levels. The results obtained from this study suggest that the final predictive model with a high accuracy of mortality predictions of over 90% was successfully built. The suggested model can be used to prioritize therapy. Identification of risk factors already at the stage of patient admission with an early therapeutic approach can significantly improve survival. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 200-207. doi: 10.53139/AIR.20221622*

Keywords: COVID-19 disease, D-dimer, LDH, RDW-CV, predictors of mortality

Wstęp

11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła pandemię COVID-19 [1]. Od 31 grudnia 2019 r. do połowy 2022 r. do WHO zgłoszono 539 893 858 przypadków COVID-19, w tym 6 324 112 zgonów. Podczas gdy ponad 2/3 zakażonych pacjentów miało łagodne do umiarkowanych objawy, pozostała liczba wymagała leczenia szpitalnego [2]. Pogorszenie rokowania związane było z czynnikami demograficznymi (wiek, płeć) oraz chorobami współistniejącymi, takimi jak choroby układu krążenia, cukrzyca i otyłość [3]. Pojawiły się alarmujące dane dotyczące niektórych biomarkerów krwi (CRP - białko C reaktywne, LDH-dehydrogenaza mleczanowa, parametry krzepnięcia, liczby limfocytów), ale dowody były niewystarczające i wymagają walidacji [4]. Wczesne określenie prawidłowo dobranych predyktorów śmiertelności związanej z COVID-19 jest ważnym zagadnieniem w zapobieganiu zgonom pacjentów. Dlatego w naszym badaniu próbki krwi zostały pobrane już w izbie przyjęć Szpitalnego Oddziału Ratunkowego.

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie, czy istnieją statystyczne różnice w wartościach wybranych parametrów- predyktorów śmiertelności z powodu COVID-19 pomiędzy ocalałymi i nieocalonymi pacjentami przyjętymi do Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Skłodowskiej-Curie w Zgierzu (w czasie pandemii szpital został przekształcony w szpital jednoimienny, przyjmujący tylko pacjentów COVID-19) oraz czy wybór (już na etapie izby przyjęć) najbardziej odpowiednich parametrów klinicznie przydatnych w ocenie rokowania klinicznego może prospektywnie stratyfikować ryzyko zgonu w szpitalu z powodu COVID-19.

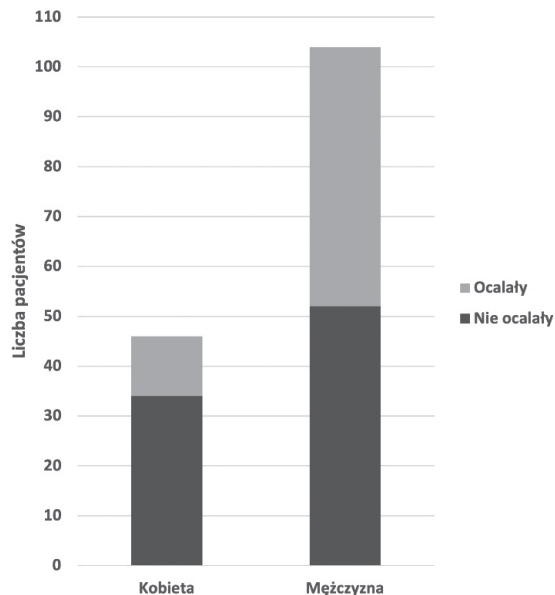
Materiał i metody

Dyrekcja szpitala i ordynator Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu zatwierdzili to badanie. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Etyki Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego (protokół nr RNN/03/22/KE, 11 stycznia 2022, kierownik prof. J. Drzewoski). Podczas przeprowadzania badania przestrzegano wytycznych zawartych w Deklaracji Helsińskiej. Ponieważ było to badanie obserwacyjne, retrospektywne, po konsultacji z Komisją Etyki uznano, że zgodę pacjenta na leczenie, uważa się za zgodę na ocenę wyników badań laboratoryjnych dla tej pracy. Był to standardowy panel badań realizowany przy przyjęciu do szpitala. Nie przeprowadzono żadnej dodatkowej interwencji poza standardowym leczeniem. W naszym retrospektywnym badaniu przeanalizowano wyniki 150 pacjentów. Wszystkie próbki krwi do badań pobrano przy przyjęciu do szpitala w izbie przyjęć SOR. Wszyscy badani byli osobami dorosłymi (≥ 18 lat) z ustaloną chorobą COVID-19. Diagnoza COVID-19 została potwierdzona przez wykrycie wirusa SARS-CoV-2 w próbkach z dróg oddechowych za pomocą metod RT-PCR. Niezbędne dane kliniczne i laboratoryjne dla tej publikacji zostały pozyskane za pośrednictwem szpitalnej elektronicznej dokumentacji medycznej i przeniesione do wstępnie zaplanowanego formularza zgłoszenia przypadku. Nie wykorzystano poufnych informacji o pacjencie. Do celów badawczych odnotowywano wiek i płeć pacjentów. Analizowano poziom ośmiu wybranych czynników: CRP, D-dimerów, LDH, RDW-CV - szerokość dystrybucji objętości krwinek czerwonych-CV, PCT - prokalcytoniny, saturacji krwi, limfocytów i leukocytów. U wszystkich pacjentów wykonano również tomografię komputerową klatki piersiowej. W naszym badaniu przedstawiliśmy porównanie danych laboratoryjnych między pacjentami, którzy przeżyli i nie przeżyli. Standardem przyjętym przy

wypisie ze szpitala była prawidłowa ciepłota ciała przez co najmniej 3 dni, znaczna poprawa obrazu obu płuc w tomografii komputerowej oraz ogólna poprawa układu oddechowego. Ponadto wymaz z gardła pobrany dwa razy w ciągu 24 godzin na obecność wirusa SARS-CoV-2 RNA był ujemny. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu SPSS wersja 26. W pierwszej kolejności porównano grupy ocalałych i nieocalonych pod względem wieku i płci. Istotność statystyczną różnicy wieku ocalałych i nieocalonych oceniano za pomocą testu t-Studenta dla prób niezależnych. Analiza danych dotyczących płci i danych laboratoryjnych została oparta na teście chi-kwadrat Pearsona na niezależność, jeśli nie wykryto komórek o oczekiwanej liczbie mniejszej niż 5, lub na ilorazie prawdopodobieństwa w przypadku tabeli krzyżowej z oczekiwanymi częstościami mniejszymi niż 5. Obliczono również miary asocjacji V Cramera. Związki między potencjalnymi predyktorami, a śmiertelnością analizowano za pomocą analizy regresji logistycznej. Analiza została przeprowadzona w dwóch etapach. W pierwszym etapie każdy predyktor był analizowany oddzielnie. W drugim etapie predyktory, które we wstępnej analizie zostały wykryte jako istotne statystycznie, zostały przeanalizowane za pomocą logistycznej analizy regresji krokowej z wykorzystaniem metody wprowadzania wyprzedzającego opartej na statystyce Walda.

Wyniki

W szpitalu przyjmującym tylko chorych z COVID-19 przeanalizowano dane 150 dorosłych pacjentów. W trakcie hospitalizacji 86 pacjentów zmarło, a 64 zostało wypisanych do domu. Mediana wieku 150 pacjentów wynosiła 70,0 lat (IQR 63,0–78,75), wahała się od 27 do 95 lat, a większość pacjentów stanowili mężczyźni. Różnica wieku między grupą pacjentów, którzy nie przeżyli, a grupą wypisaną ze szpitala była statystycznie istotna ($p < 0,01$). Stosunek płci u pacjentów, którzy przeżyli i nie przeżyli przedstawiono na **wykresie 1**. Liczba mężczyzn w grupie ocalałych była istotnie wyższa (81,3%) niż w grupie nieocalałych (60,5%). Istniały statystycznie istotne różnice między osobami, które przeżyły i nie przeżyły, pod względem poziomu D-dimerów, limfocytów, leukocytów, PCT i RDV-CV. Porównanie w obu grupach pacjentów parametrów takich jak D-dimery, leukocyty i prokalcitoniny wykazało, że ich poziom był istotnie niższy w grupie ocalałych, niż w grupie nieocalonych.



Wykres 1. Rozkład umieralności ze względu na płeć
Graph 1. Gender mortality distribution

RDW-CV były również istotnie niższe w grupie osób, które przeżyły, niż w grupie osób, które nie przeżyły. W przeciwieństwie do poprzednich wskaźników, wraz ze wzrostem liczby limfocytów wzrastała przeżywalność. Proporcje wyników poza normami (poziom saturacji, LDH, i CRP) były istotnie wyższe w grupie osób, które nie przeżyły (tabela I), z wyjątkiem poziomu saturacji, ponieważ tylko jeden pacjent w całej próbie 150 pacjentów miał nasycenie tlenem w zakresie referencyjnym, tj. co najmniej 95%. Analiza danych została oparta na analizie regresji logistycznej. Przeanalizowano dane demograficzne i wyniki laboratoryjne jako potencjalne predyktory śmiertelności. W pierwszym etapie każdy predyktor był analizowany w osobnym modelu statystycznym. W drugim etapie predyktory, które we wstępnej analizie zostały wykryte jako istotne statystycznie, zostały przeanalizowane za pomocą logistycznej analizy regresji krokowej z wykorzystaniem metody „forward entry” opartej na statystyce Walda. Celem analizy było zbudowanie jednego modelu predykcyjnego o wysokiej dokładności przewidywanej śmiertelności.

W tabeli II zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych dla każdego z predyktorów z osobna. Wszystkie predyktory były istotne statystycznie. Ryzyko zgonu było istotnie niższe w przypadku mężczyzn, pacjentów z wyższym poziomem limfocytów

Tabela I. Dane demograficzne i odsetek pacjentów z wynikami badań laboratoryjnych poza zakresem referencyjnym (ocalałych i nieocalałych)

Table I. Demographics and percentage of patients with laboratory results out of the reference range of survivors and non-survivors patients

	Wszyscy pacjenci	Ocaleni	Nieocaleni	Wartość p	d/V
Charakterystyka demograficzna i laboratoryjna					
Wiek	69.64 (63-78,75)	62.66 (53,75-71,0)	74.84 (68,25-83,0)	p<0.001	11.51
Płeć	0.014	
Żeńska	46 (30.7%)	12 (18.8%)	34 (39.5%)	0.006	.22
Męska	104 (69.3%)	52 (81.3%)	52 (60.5%)		
Saturacja krwi	149 (99.3%)	63 (98.4%)	86 (100%)	0.191	.09
D-dimery	134 (89.3%)	51 (79.7%)	83 (96.5%)	0.001	.27
LDH	143 (95.3%)	61 (95.3%)	82 (95.3%)	0.992	.01
Limfocyty	118 (78.7%)	43 (67.2%)	75 (87.2%)	0.003	.24
CRP	143 (95.3%)	60 (93.8%)	83 (96.5%)	0.431	.06
Leukocyty	61 (40.7%)	15 (23.4%)	46 (53.5%)	p<0.001	.30
PCT	56 (37.3%)	12 (18.8%)	44 (51.2%)	p<0.001	.33
RDW-CV	46 (30.7%)	4 (6.3%)	42 (48.8%)	p<0.001	.46

Notatka. d – miara wielkości efektu d Cohena; V – Miara wielkości efektu V Cramera

Note. d – Cohen's d effect size measure; V – Cramer's V effect size measure

Tabela II. Analiza związku między potencjalnymi predyktorami a śmiertelnością

Table II. Analysis of the relationship between potential predictors and mortality

Predictors	OR	Wald	p-value	R ²
Płeć (męska)	0.16;0.76	7.17	.007	.050
Wiek	1.06;1.14	25.14	.001	.216
RDW-CV	1.80;3.33	32.89	.001	.337
Limfocyty	0.88;0.96	13.59	.001	.107
Leukocyty	1.07;1.22	14.68	.001	.139
CRP	1.00;1.08	4.32	.038	.030
PCT	1.01;1.39	4.20	.040	.056
LDH	1.00;1.00	8.46	.004	.087
D-dimery	1.02;1.27	5.38	.020	.091
Saturacja krwi	0.72;0.91	11.84	.001	.141

OR – iloraz szans; Wald – statystyka Walda; R² – Cox & Snell wyjaśnienie wskaźnika wariancji

OR – odds ratio; Wald – Wald statistics; R² – Cox & Snell explained variance index

oraz z wyższą saturacją krwi. Częstość zgonów była istotnie wyższa u starszych pacjentów, z wyższym poziomem RDW-CV, pacjentów z wyższym poziomem leukocytów, CRP, PCT, LDH i D-dimerów. W celu zbudowania modelu statystycznego predykcyjnego dla śmiertelności zastosowano metodę stopniowej regresji. Wpis predyktora został oparty na wartościach statystyk Walda. Wyniki dla ostatecznego modelu uzyskanego po pięciu krokach przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Potencjalne predyktory śmiertelności, które zostały uwzględnione w ostatecznym modelu

Table III. Potential predictors of mortality were included in the final model

Predyktory	OR	Wald	p
Wiek	1.08;1.27	16.13	.001
RDW-CV	1.86;5.20	18.63	.001
PCT	1.05;1.48	6.18	.013
D-dimery	1.02;1.23	5.65	.017
Saturacja krwi	0.76;1.00	3.72	.054

OR – iloraz szans; Wald – statystyka Walda; p – istotność statystyczna; R² – Cox & Snell wyjaśnienie wskaźnika wariancji

OR – odds ratio; Wald – Wald statistics; p – statistical significance; R² – Cox & Snell explained variance index

Uwzględniono pięć predyktorów. Ponieważ czynniki predykcyjne analizowano oddzielnie, obecność 2 lub więcej czynników nie wpływała istotnie na przewidywaną śmiertelność, a wystąpienie trzeciego nie zmieniało przeżywalności w stosunku do badanych czynników. Wydłużenie o 1 rok w odniesieniu do wieku pacjentów zwiększyło ryzyko zgonu o 1,171. Wzrost o 1 jednostkę w odniesieniu do poziomu RDW-CV zwiększył ryzyko zgonu o 3,11. Wzrost o 1 jednostkę w odniesieniu do poziomu prokalcytoniny zwiększał ryzyko zgonu o 1,25. Wzrost o 1 jednostkę poziomu D-dimerów zwiększył ryzyko zgonu o 1,12. Wzrost o 1 jednostkę w zakresie saturacji zmniejszył ryzyko

zgonu o 0,87. Procedura ta pozwoliła na zbudowanie jednego modelu predykcyjnego o wysokiej dokładności przewidywanej śmiertelności. Zgodnie z indeksem Coxa i Snella ostateczny model wyjaśniał 60,7% wariacji dotyczącej śmiertelności. Był w stanie prawidłowo sklasyfikować 91,9% przypadków śmiertelnych i 90,6% ocalałych. Ogólny odsetek poprawnych klasyfikacji wyniósł 91,3%.

Dyskusja

Wiedza na temat predyktorów śmiertelności związanej z COVID-19 to ważna i aktualna kwestia dotycząca leczenia COVID-19 i zapobiegania z tego powodu śmierci pacjentów. W literaturze pojawiły się już pewne informacje na ten temat. Prawidłowa analiza predyktorów COVID-19 zasadniczo usprawni proces podejmowania decyzji klinicznych i umożliwi szybszą diagnozę pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Pierwsze badania nad klinicznymi czynnikami prognostycznymi śmiertelności z powodu COVID-19 oparte na analizie danych 150 pacjentów z Wuhan w Chinach, obejmowały dane demograficzne, charakterystykę kliniczną, wyniki laboratoryjne i opcje leczenia. Podobnie jak w naszym badaniu, różnice w liczbie białych krwinek, wartościach bezwzględnych limfocytów, poziomach CRP pomiędzy grupą nieoocalonych i tych, którzy przeżyli, były istotne. Zaobserwowano również istotną różnicę wieku (pacjenci starsi) między grupą zgonów, a grupą wypisaną ($p < 0,001$) [5]. W naszej pracy przebadano taką samą liczbę pacjentów. Zdajemy sobie sprawę, że niemożliwe jest zbadanie w jednym ośrodku tylu przypadków, co w metaanalizie Khana i in. [6] w której modele statystyczne stworzono przy użyciu danych pacjentów z COVID-19 ze 146 krajów z 97 941 rekordami od pacjentów, którzy przeżyli i 5947 dla pacjentów, którzy nie przeżyli. Sądzymy jednak, że dane dotyczące stosunkowo nielicznej grupy osób z polskiej populacji przyczyniają się do poszerzenia wiedzy dotyczącej omawianego problemu i jest to również wartość tego badania.

Gao i wsp. [7] przedstawiają model przewidywania ryzyka zgonu w COVID-19, który wykorzystuje dane kliniczne pacjentów przy przyjęciu, do stratyfikowania pacjentów według ryzyka zgonu, co umożliwia przewidywanie pogorszenia stanu fizjologicznego i śmierci z 20-dniowym wyprzedzeniem. Model obejmuje cechy wysokiego ryzyka jak np. płeć męską, wysoki poziom D-dimerów, starszy wiek i cechy niskiego ryzyka

ujemnie skorelowane ze śmiertelnością (np. poziom limfocytów). Nasze wyniki zgadzały się z przedstawionym modelem z wyjątkiem pozytywnego związku ze śmiertelnością pacjentów płci męskiej.

Kar i wsp. w badaniach prowadzonych na populacji indyjskiej potwierdzili, że płeć męska jest czynnikiem wyższego ryzyka zgonu [8], co jest zgodne z innymi badaniami międzynarodowymi [9,10,11,12,13,14] i jest niezgodne z wynikami przedstawionymi w naszym badaniu. W metaanalizie Shi i wsp. podobnie jak w naszym badaniu, potwierdzono, że starszy wiek był skorelowany ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z COVID-19, także wartości D-dimeru, CRP, PCT, LDH były istotnie wyższe u pacjentów, którzy nie przeżyli, natomiast poziomy limfocytów były znacząco niższe. Uważa się, że uszkodzenie płuc i tkanek obserwowane u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 jest związane z wysokim poziomem LDH [15].

Yanez i wsp. podaje, że wskaźniki śmiertelności związane ze starszym wiekiem, różniły się znacznie w poszczególnych krajach. Na te różnice może składać się kilka czynników, w tym rodzaj systemu opieki zdrowotnej, charakterystyka pacjenta lub powszechność badań diagnostycznych. Liczba chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie, cukrzyca i otyłość) stale rośnie wraz z wiekiem, także zmiany związane z immunostarzeniem mogą wyjaśniać zwiększoną podatność na infekcje i nieproporcjonalnie wysoką śmiertelność z powodu COVID-19 u starszych pacjentów [9]. Prace różnych autorów wskazują na związek między wysokim ryzykiem zgonu, a podwyższonym poziomem D-dimeru [16,17], co może być wykorzystane jako marker w przewidywaniu śmiertelności. Wykazaliśmy, że wzrost o 1 jednostkę poziomu D-dimerów zwiększał ryzyko śmierci o 1,12. Ci sami autorzy wykazali, że wartości wysycenia krwi tlenem poniżej normy wskazują na złe rokowanie [17]. Nasze wyniki potwierdziły, że ryzyko śmierci było znacznie niższe u pacjentów z wyższym wysyceniem krwi tlenem. Wzrost saturacji krwi o 1 jednostkę zmniejszył prawdopodobieństwo zgonu o 0,87. Czynniki zapalne, takie jak CRP i PTC, obserwowane u pacjentów z wysoką śmiertelnością w przebiegu COVID-19, a raczej ich patomechanizm w tej chorobie, nadal nie są dobrze poznane. Wielu autorów uważa, że infekcje bakteryjne występujące u pacjentów z ciężkimi objawami COVID-19 są bezpośrednio związane z wysokimi poziomami CRP i PTC [18]. W naszym badaniu potwierdziliśmy, że prawdopodobieństwo zgonu było istotnie wyższe u pacjentów z podwyższonym

poziomem CRP i PCT. Również wzrost o 1 jednostkę w odniesieniu do poziomu prokalcytoniny zwiększył prawdopodobieństwo zgonu o 1,25. Predykcijna rola parametrów układu krzepnięcia w przewidywaniu ciężkości zakażenia u pacjentów z COVID-19 pojawia się w kilku raportach. Testy hematologiczne, charakteryzujące się niską ceną wykrywania i wysokimi współczynnikami automatyzacji, są łatwo dostępnymi wskaźnikami przebiegu choroby i ogólnej oceny pacjentów. Niektóre parametry hematologiczne zmieniają się znacząco u pacjentów z COVID-19. Znaczący spadek liczby limfocytów jest zauważalny u pacjentów, którzy zmarli w porównaniu z osobami, które przeżyły. [19]. Nasze wyniki laboratoryjne potwierdziły powyższe doniesienia, że istnieją statystycznie istotne różnice w liczbie limfocytów we krwi między osobami, które przeżyły, a osobami, które nie przeżyły. Podwyższone poziomy RDW pojawiają się w wielu chorobach związanych z podwyższeniem ryzyka śmierci. Na przykład w chorobach płuc, sepsie, grypie, nowotworach, anemii, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc czy cukrzycy [20]. Niektórzy autorzy wskazują na niedoszacowanie u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 istotnego wzrostu RDW jako wskaźnika ryzyka [21,22]. Nasza praca pokazuje, że prawdopodobieństwo zgonu było znacznie wyższe w przypadku pacjentów z wyższym poziomem RDW-CV. Stwierdzono, że wzrost o 1 jednostkę poziomu RDW-CV zwiększał ryzyko śmierci o 3,11. W niektórych badaniach stwierdzono, że chorzy na COVID-19 ze złym rokowaniem mieli istotnie podwyższone poziomy D-dimerów, CRP, LDH i limfocytów przy przyjęciu do szpitala [23]. Zmniejszona liczba limfocytów i podwyższone poziomy CRP, PCT i LDH były predyktorami zgonu, zwiększając ryzyko zgonu 3-4 krotnie. W innych badaniach podjęto próbę opracowania modelu przewidywania ryzyka przeżycia, który przewiduje progresję do stanu ciężkiego lub krytycznego, co jest zgodne z naszymi wynikami i potwierdza, że pacjenci z wyższą wartością D-Dimerów mają wyższe ryzyko zgonu [24]. W naszej pracy nie analizowaliśmy poziomu ferrytyny w surowicy krwi, jednak w metaanalizie piśmiennictwa, jak i w pojedynczych pracach wielu autorów podaje, że pacjenci cierpiący na COVID-19 z gorszym rokowaniem, mieli wyższy poziom ferrytyny w surowicy, niż pacjenci z dobrym rokowaniem.

Ferrytyna zidentyfikowana została jako cząsteczka sygnałowa i bezpośredni mediator układu odpornościowego. Jest „reagentem ostrej fazy”, odzwierciedlając

stopień zarówno przewlekłej, jak i ostrej reakcji zapalnej wewnątrz organizmu. Nie ma jednak pewności, czy hiperferrytynemia jest skutkiem, czy też mediatorem stanu zapalnego. Wyższy poziom ferrytyny wskazuje na aktywację układu monocyt-makrofag, w którym synteza ferrytyny odpowiada na zmianę statusu cytokin zarówno na poziomie transkrypcji, jak i translacji.

Wysokie wartości ferrytyny mogą służyć jako istotny biomarker prognostyczny w segregacji pacjentów z cięższą chorobą Covid-19 i ze złym rokowaniem. Jednak w przypadku obecności innych współistniejących chorób, stężenie ferrytyny w surowicy należy interpretować ostrożnie. [25,26,27]. Wszyscy hospitalizowani u nas pacjenci byli objawowi, w stanie ciężkim, a nawet krytycznym, ze śmiertelnością sięgającą 57,3%. Pacjenci bezobjawowi i o łagodnym przebiegu choroby nie zostali przyjęci do szpitala, więc uzyskane wyniki, mogą nie być reprezentatywne dla wszystkich typów chorych, zwłaszcza pacjentów bezobjawowych i o łagodnym przebiegu choroby. Wartości saturacji krwi, D-dimerów, LDH, CRP były poza zakresem referencyjnym dla większości pacjentów z obu grup (ocalonych i nieocalonych), co czyniło analizę niewrażliwą na wykrycie związku między tymi zmiennymi, a śmiertelnością przedstawioną w tabeli 1 jako istotną statystycznie. Ostateczny model przedstawiony w tabeli 3 może być obciążony korelacjami między uwzględnionymi predyktorami. Czynniki prognostyczne analizowane w naszym badaniu nadal wymagają dalszej walidacji w przyszłych badaniach. Uzyskane wyniki mogą się różnić w różnych populacjach pacjentów. Powinny pomóc przewidzieć ciężkość przebiegu i śmiertelność w COVID-19, już na etapie przyjmowania pacjenta do SOR, co może mieć kluczowe znaczenie w zastosowaniu klinicznym.

Ograniczenia

Autorzy zdają sobie sprawę, że to badanie ma pewne ograniczenia. Jest to retrospektywne badanie jednośrodkowe, co wyjaśnia ograniczoną liczbę analizowanych przypadków. Jednak nawet niewielka populacja badanych pacjentów zwiększa wiedzę na temat nowego problemu, jakim jest zapobieganie zgonom w COVID-19.

Wnioski

Analiza klinicznych czynników prognostycznych śmiertelności związanej z COVID-19 może być

kluczowa w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka. W pracy przeanalizowano wybrane predyktory śmiertelności z powodu COVID-19, a w ostatecznym modelu uwzględniono pięć: wiek, RDW-CV, poziomy PCT, D-dimerów i saturacji krwi. Istotnie wyższe statystycznie wartości analizowanych parametrów wykazano u osób, które nie przeżyły. Wyniki uzyskane w tym badaniu sugerują, że możliwe było zbudowanie ostatecznego modelu predykcyjnego o wysokiej dokładności przewidywania śmiertelności przekraczającej 90%. Potrzebne są dalsze badania, aby przeanalizować przyczyny statystycznie istotnie wyższych wartości analizowanych parametrów. Niejasny pozostaje powód, dla którego w piśmiennictwie płeć męska była skorelowana z wyższą śmiertelnością, niż płeć żeńska, co nie zostało przez nas potwierdzone. Może wynika to z patofizjologii choroby i reprezentacji receptorowej dla wirusa posiadanej przez mężczyzn, a także może to wynikać z różnic w populacjach pacjentów z różnych części świata, dlatego wymaga wyjaśnienia w innych badaniach w naszej części Europy. Jest to konieczne,

aby zapewnić skuteczne leczenie zakażenia COVID-19 i zmniejszyć śmiertelność. Autorzy rozumieją, że ze względu na mały rozmiar zestawu danych, wyniki powinny być potwierdzone na większej populacji pacjentów, nie mniej jednak sugerowany model można od razu wykorzystać do ustalania priorytetów terapii. Istotna jest identyfikacja czynników ryzyka już na etapie przyjęcia pacjenta z wczesnym podejściem terapeutycznym, ponieważ mogą one znacząco poprawić przeżywalność.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji/ Correspondence address

✉ Joanna Jaskółowska
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. M. Skłodowskiej-Curie,
ul. Parzęczewska 35, 95-100 Zgierz
☎ (+48 22) 627 39 86
✉ jaskolowska.joanna@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. HO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 - March 2020.
2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-last-update>.
3. Chaoqun M, Jiawei G, Pan H et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020;1-13. DOI: t.co/XWbaguYVzg.
4. Santos-Lozano A, Calvo-Boyer F, López-Jiménez A., Cueto Felgueroso C.; Castillo García A.; Valenzuela Ruiz P. I wsp. Can routine laboratory variables predict survival in COVID-19? An artificial neural network-based approach *CCLM* 2020; 58(12):299-302. DOI: 10.1515/cclm-2020-0730.
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
6. Khan IU, Aslam N, Aljabri M, Aljameel SS, Kamaleldin MMA, Alshamrani FM. Computational Intelligence-Based Model for Mortality Rate Prediction in COVID-19 Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18(9120):6429. DOI:10.3390/ijerph18126429.
7. Gao Y, Cai GY, Fang W, Li H Y, Wang S Y, Chen L i wsp. Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19. *Nat Commun* 2020;11(1):5033 DOI:10.1038/s41467-020-18684-2.
8. Kar S, Chawla R, Haranath SP, Ramasubban S, Ramakrishnan N, Vaishya R i wsp. Multivariable mortality risk prediction using machine learning for COVID-19 patients at admission (AICOVID). *Sci Rep* 2021;11:12801. DOI:10.1038/s41598-021-92146-7.
9. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health* 2020;20(1):1742. DOI: 10.1186/s12889-020-09826-8.
10. Booth A L, Abels E, McCaffrey P. Development of a prognostic model for mortality in COVID-19 infection using machine learning. *Mod Pathol* 2021;34:522-31. DOI:10.1038/s41379-020-00700-X.
11. Mahdavi M, Choubdar H, Zabeh E, Rieder, M, Safavi-Naeini, S, Jobbagy, Z, i wsp. A machine learning based exploration of COVID-19 mortality risk. *PLOS ONE* 2021;16(7):e0252384. DOI: 10.1371/journal.pone.0252384.
12. Tezza F, Lorenzoni G, Azzolina D, Barbar S, Leone L, Gregori D. Predicting in-Hospital Mortality of Patients with COVID-19 Using Machine Learning Techniques. *J. Pers. Med.* 2021;11(5):343 DOI: 10.3390/jpm11050343.
13. Aljameel S.S., Khan I.U., Aslam N. Aljabri M, Alsulmi E. Machine Learning-Based Model to Predict the Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients", *Sci. Program.*, 2021;10:2021. DOI:10.1155/2021/5587188.

14. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J i wsp. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):663. DOI:10.1186/s12879-021-06369-0.
15. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit. Health* 2020;2(10):516-25. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
16. Li X, Wang L, Yan S, Yang, F, Xiang L, Zhu, J. i wsp. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;94:128-32. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
17. Tahtasakal CA, Oncul A, Sevgi DY, Celik E, Ocal M, Turkkhan H. Could we predict the prognosis of the COVID-19 disease? *J Med Virol* 2021;93(4):2420-30 DOI:10.1002/jmv.26751.
18. Xu J, Xu C, Zhang R, Wu M, Pan C K, Li X i wsp. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Sci Rep* 2020;10:15058. DOI: 10.1038/s41598-020-72164-7.
19. Wang C, Zhang H, Cao X, Deng R, Ye Y, Fu Z i wsp. Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1230. DOI: 10.21037/atm-20-6090.
20. Foy B. H, Carlson J, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E i wsp. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2020;3(9):1-13 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058.
21. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L i wsp. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):833-40. DOI: 10.1093/cid/ciaa443.
22. Sharma D, Dayama A, Banerjee S, Bhandhari S, Chatterjee A, Chatterjee D. To study the role of absolute lymphocyte count and RDW in COVID 19 patients and their association with appearance of symptoms and severity. *J Assoc Physicians India* 2020;68(8):39-42. PMID32738839.
23. Dzieciatkowski T, Filipiak K. Koronawirus Sars-CoV-2 Zagrożenie dla współczesnego świata.; PZWL, Warszawa 2021;48-51.
24. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M i wsp. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res* 2020;21(1):169. DOI: 10.1186/s12931-020-01428-7.
25. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care.* 2022;67:172-81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.09.023.
26. Edeas M., Saleh J., Peyssonnaux C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020;97:303-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.110.
27. Para O, Caruso L, Pestelli G, Tangianu F, Carrara D, Maddaluni L I wsp.(2022) Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study, *Postgrad. Med.* 2021;134:1,58-63. DOI: 10.1080/00325481.2021.1990091.