



پیش‌بینی ریسک پیشرفت به مرحله شدید کووید-۱۹ در بیماران بستری در بیمارستان

ولیعصر بیرجند

فرشته عثمانی^{۱*}، محمد عثمانی^۲، مسعود ضیایی^۳

۱- آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- واحد توسعه تحقیقات بالینی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

۲- ليسانس مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۳- متخصص عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۱۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۱۱

چکیده

مقدمه: تشخیص و درمان به موقع برای زنده ماندن بیماران شدید بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) بسیار مهم است. مطالعات مختلفی خصوصیات بالینی بیماران بستری در بیمارستان COVID-19 را نشان داده‌اند. با این حال، عوامل پیش‌بینی نتایج هنوز نامشخص است. هدف ما در این مطالعه، بررسی عوامل خطر بالقوه مرتبط با پیشرفت شدت بیماری در سیر طبیعی COVID-19 بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع گذشته‌نگر تک مرکزی بود، که در آن بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ بیمارستان ولیعصر بیرجند (به غیر از بیمارانی که در همان مرحله اول تریاز، در مرحله خیلی شدید بیماری قرار داشتند). مورد بررسی قرار گرفتند و علائم بیماری آنها ثبت شد. همچنین، اطلاعات بیمارانی که وارد مرحله خیلی شدید و بحرانی بیماری شده و به بخش مراقبت‌های ویژه انتقال داده شدند، تفکیک داده شده و تقسیم‌بندی بیماران بر اساس شاخص‌های بالینی انجام شد. سرانجام، اطلاعات بالینی، آزمایشگاهی و درمانی مربوط به ۱۱۱ بیمار مبتلا به کووید بستری با تأیید آزمایشگاه ویروس‌شناسی مستقر در بیمارستان جمع‌آوری شد. با استفاده از مدل رگرسیونی لجستیک، تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل انجام شد.

نتایج: از بین ۱۱۱ بیمار مورد بررسی، ۹۳ بیمار مرخص شده و ۱۸ بیمار وارد فاز شدید بیماری شدند. تعداد لنفوسیت‌ها (G/L) در مقابل G/L ۱/۳ در گروه بیماران تشدید یافته نسبت به گروه ترخیص شده کمتر بود. تعداد لوب ریوی درگیر (۵/۰ در مقابل ۴/۰ بود، تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره نشان داد که جنسیت مرد ($OR=24/8$) ($95\%CI: 1/8-342/1$)، بیماری همراه زمینهای ($OR=52/6$) ($95\%CI: 3/776-6/41$)، سن بالاتر، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر (NLR) و نمره شدت CT در هنگام بستری بیماران، از دیگر عوامل خطر مؤثر بر پیشرفت کوتاه مدت ویروس کووید-۱۹ در این بیماران هستند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه، شناسایی زودرس بیماران COVID-19 با ریسک بالا را تسهیل می‌کند. این یافته‌ها برای پیش‌بینی خطر پیشرفت بیماران مبتلا به COVID-19 در زمان بستری می‌تواند مفید باشد. همچنین، معاینه CT ممکن است به طبقه‌بندی ریسک کمک کند.

واژه‌های کلیدی: Covid-19، پیش‌بینی ریسک، بیماران بستری.

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران، تلفن: ۰۵۶۳۳۳۸۱۷۱۵، نمابر: ۰۵۶۳۳۳۸۱۷۱۵، Email: fereshteh.osmani@gmail.com

ارجاع: عثمانی فرشته، عثمانی محمد، ضیایی مسعود. پیش‌بینی ریسک پیشرفت به مرحله شدید کووید-۱۹ در بیماران بستری در بیمارستان ولیعصر بیرجند. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۱؛ ۱۷(۱): ۱-۸.

مقدمه

در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹ (آذر ماه ۱۳۹۸) ویروس نوپدید کرونا که هم اکنون با نام کووید-۱۹ شناخته می‌شود و موجب نومونیا و نارسایی حاد تنفسی می‌شود، در شهر ووهان چین پدیدار گشت. این ویروس به شدت مسری در حال گسترش به تمام دنیا می‌باشد (۱). در ایران از زمانی که اولین مورد مبتلا به ویروس کووید-۱۹ شناسایی شد تعداد مبتلایان به ویروس در عرض یک هفته به ۲۴۵ مورد رسید. شواهد موجود نشان می‌دهد که بیماران فاقد علامت می‌توانند در دوره کمون این ویروس را به دیگران منتقل کنند و آنها را آلوده کنند (۲). بخش قابل توجهی از مرگ و میر ناشی از این بیماری در افراد سالمند و دارای بیماری‌های زمینه‌ای اتفاق می‌افتد (۳).

بیماران مبتلا به کرونا که در مرحله خفیف این بیماری قرار دارند، معمولاً علائم متفاوتی چون تب، سرفه، گلودرد، سردرد و دردهای عضلانی از خود بروز می‌دهند. اما این بیماران تنگی نفس و اشکال در تنفس هنگام حرکت کردن ندارند و تصویربرداری از ریه آنها، وضعیت ناهنجاری نشان نمی‌دهد (۴ و ۵).

وقتی بیماری کرونا از مرحله خفیف خود گذشته و در وضعیت متوسط قرار دارد، دستگاه تنفسی تحتانی فرد آلوده می‌شود و در تصویربرداری از ریه شواهدی از ناهنجاری در آن نشان می‌دهد (۳).

افرادی که از نظر تنگی نفس و مشکلات تنفسی در مرحله حادی قرار داشته باشند، به کرونای شدید مبتلا شده‌اند. این افراد معمولاً تحت درمان‌هایی قرار می‌گیرند که تولید ذرات معلق می‌کند، مانند تراکستومی یا نای‌شکافی (۶).

اگرچه هنوز داروی مطمئنی برای درمان این نوع از ویروس کرونا تولید نشده است، افراد مبتلا به کرونای شدید هم باید تحت درمان برخی از داروهای ضدویروسی موجود و همچنین تقویت‌کننده سیستم ایمنی بدن قرار گیرند.

وقتی بیماری به مرحله بسیار حاد و بحرانی می‌رسد، فرد مبتلا به سندرم دیسترس حاد تنفسی مبتلا می‌شود. در این حالت در کیسه‌های هوایی کوچک و انعطاف‌پذیر ریه‌ها، مایع جمع می‌شود و بدین ترتیب میزان اکسیژن دریافتی در جریان خون کاهش پیدا می‌کند. این وضعیت مانع از دسترسی دستگاه‌های بدن به اکسیژن موردنیاز برای انجام عملکردهای خود می‌شود. این افراد باید به‌شدت تحت مراقبت در مورد بیماری‌های دیگر یا عفونت‌های بیمارستانی قرار بگیرند تا از خطر مرگ نجات پیدا کنند (۷).

نتایج بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که افزایش سن، آسم، نارسایی احتقانی قلب، چاقی مفرط و دیابت خطر ابتلاء به نوع شدید بیماری کووید-۱۹ و بستری شدن در بیمارستان را در میان جوانان به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد. تعداد بسیار کمی از جوانان در گروه

سنی ۱۸ تا ۲۹ سال به دستگاه تنفس مصنوعی نیاز پیدا کردند (۸). بررسی‌های اخیر نشان می‌دهند که در برخی بیماران ظاهراً کرونا ویروس باعث می‌شود در برخی از بیماران دستگاه ایمنی واکنش نابجای بیش از حد شدیدی را از خود نشان دهد که به بدن آسیب می‌زند. دستگاه ایمنی در برخی از بیماران به جای آنکه سلول‌ها و مولکول‌های مناسب را برای مقابله با ویروس‌های مهاجم بسیج کند، مجموعه‌ای کامل از سلاح‌ها را به محل می‌آورد و حمله شدید بی‌هدفی را ایجاد می‌کند که به بافت‌های سالم آسیب می‌زند (۹). پژوهشگرانی که این پاسخ‌های غیرمعمول را بررسی کرده‌اند، در حال یافتن الگوهایی هستند که بتواند میان بیماران رو به بهبودی و بیمارانی که حالشان بدتر می‌شود، تمایز بگذارد. شناختی که از این بررسی‌ها به‌دست می‌آید ممکن است به درمان مناسب برای هر فرد معین بیانجامد، علائم را برطرف کند و شاید باعث شود که ویروس قبلی که بخت فعال کردن بیش از حد دستگاه ایمنی را پیدا کند، از بین برود (۱۰).

از طرفی، بیشتر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارای یک دوره بیماری خفیف هستند، اما برخی از بیماران از ابتلا به علائم به شدید کووید-۱۹ با یا بدون سندرم حاد تنفسی (ARDS) وخیم شدن سریع (به ویژه در طی ۷-۱۴ روز) را تجربه می‌کنند (۱۱).

داده‌های اپیدمیولوژیک فعلی نشان می‌دهد که میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید در مقایسه با بیماران مبتلا به کووید-۱۹ غیر شدید بیشتر است. این وضعیت نیاز به شناسایی بیماران کووید-۱۹ در معرض خطر پیشرفت به مرحله شدید کووید-۱۹ را پر اهمیت‌تر می‌کند. بیماران مبتلا به بیماری شدید کووید-۱۹، اغلب نیاز به استفاده از تجهیزات فشرده پزشکی دارند (۱۲).

بنابراین، شناسایی زودهنگام بیماران در معرض خطر بالا در مرحله پیشرفت بیماری به وضعیت شدید کووید-۱۹، مراقبت‌های ویژه مناسب را آسان کرده و میزان مرگ و میر و همچنین استفاده از مراقبت‌های بهداشتی غیر ضروری یا نامناسب را از طریق اولویت‌بندی بیماران تسهیل می‌کند (۳).

بیماری کووید-۱۹ به‌صورت طیفی از علائم، از بی‌علامتی/قبل از بروز علائم تا موارد پنومونی شدید و سندروم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) تظاهر می‌کند. به‌طوری که علائم ثابت نیست و در هر زمان ممکن است بیمار، وارد مرحله بعدی شود.

دوران کمون بیماری کووید-۱۹ حدود ۳-۱۴ روز می‌باشد و به‌طور متوسط در طی ۴-۵ روز پس از تماس، علائم آشکار می‌شود. در حدود ۸۰٪ موارد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌صورت بی‌علامت بوده یا علائم خفیف تا متوسط دارند و در حدود ۱۵٪ موارد مبتلایان با علائم شدید و نیازمند بستری مراجعه می‌کنند. در ۵٪ موارد شرایط بیمار بحرانی شده و ممکن است نیازمند بستری در ICU و مراقبت‌های ویژه باشند (۱۳). از

این بیماران، برخی از آنها پس از طی مدتی، بهبودیافته و ترخیص شدند (این گروه، به‌عنوان گروه مواجهه‌نیافته در مطالعه در نظر گرفته شدند). از طرفی تعدادی از این بیماران، وارد مرحله خیلی شدید و بحرانی بیماری شده و به بخش مراقبت‌های ویژه انتقال داده شدند (گروه مواجهه‌یافته). اطلاعات بیماران در این دو گروه از بیماران تفکیک داده شد. بدین صورت که کلیه اطلاعات، اعم از اطلاعات آزمایشگاهی، بالینی، رادیولوژی و همچنین سایر اطلاعات دموگرافیک ثبت شد.

ابزار گردآوری داده‌ها در این مطالعه، چک لیستی از اطلاعات لازم از بیماران مبتلا به بیماری کووید-۱۹ با توجه به هدف مطالعه بود، که این اطلاعات، شامل کلیه اطلاعات آزمایشگاهی، بالینی، رادیولوژی و هم چنین اطلاعات دموگرافیک، از جمله سن و جنس بود.

شرط ورود برای مطالعه فوق شامل کلیه بیمارانی بود که علاوه بر اینکه، برایشان تشخیص قطعی بیماری کووید-۱۹ (غیر از فاز خیلی شدید) داده شد، در بیمارستان نیز بستری شده بودند. همچنین بیماران با اطلاعات ناقص ثبت شده از تجزیه و تحلیل حذف شدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها، وارد نرم‌افزار اکسل شده و سپس در نرم‌افزار R فراخوانی شده و پس از نصب پکیج‌های لازم، داده‌های فوق مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. کلیه متغیرهای مورد بررسی ابتدا با استفاده از آمار توصیفی از نظر توزیع و پراکندگی داده‌ها سنجش شدند. متغیرهای طبقه‌بندی شده به‌صورت فراوانی و درصد و متغیرهای پیوسته به‌صورت میانگین (انحراف معیار) یا میانه (دامنه میان چارکی) گزارش شدند. تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره برای تجزیه و تحلیل داده‌ها انجام شد. همچنین سطح معناداری نیز ۵٪ در نظر گرفته شد.

نتایج

در مجموع ۱۱۱ بیمار در این مطالعه، مورد بررسی گرفتند که مشخصه‌های بالینی این بیماران، در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن بیماران 38.2 ± 6.4 سال ($IQR=32.0-57.0$) بود. به‌طوری که، ۴۶ (۴۱/۴٪) نفر از بیماران مرد بودند. همچنین، ۳۳/۳ درصد از بیماران حداقل یک بیماری همراه (فشار خون، دیابت، بیماری انسدادی مزمن ریوی، بدخیمی و بیماری مزمن کبدی) داشتند. شایع‌ترین علایم در هنگام پذیرش بیماران، تب (۷۱/۲٪)، سرفه (۳۷/۸٪)، خستگی (۱۷/۰٪) و تنگی نفس (۱۶/۲٪) بود. علایمی شامل اسهال (۹/۰٪)، حلق (۶/۳٪) و سردرد (۳/۶٪) در میان بیماران به ندرت گزارش شده بود.

مدت زمان متوسط از شروع بیماری تا بستری ۷ روز بود (۵-۱۰) $IQR=$ در میان این ۱۱۱ بیمار، ۹۳ بیمار مرخص شدند و ۱۸ بیمار وضعیت بیماری در آنها شدیدتر شد. اگرچه، از نظر مقیاس وضعیت بالینی در پذیرش بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. از ۱۸ بیمار وخیم، ۱۳ بیمار فوت کردند.

دست دادن حس بویایی و نیز حس چشایی از جمله علایمی هست که در بسیاری از مبتلایان گزارش شده است. از علایم دیگر می‌توان به علایم گوارشی نظیر بی‌اشتهایی، ضعف، بی‌حالی، خستگی زودرس، دل درد، تهوع، استفراغ و اسهال اشاره نمود.

سیر بیماری را می‌توان به مراحل زیر تقسیم کرد:

۱- مرحله صفر: بی‌علامت/قبل از بروز علایم

۲- مرحله یک: مراحل ابتدایی عفونت (Early infection)

۳- مرحله دو: فاز تنفسی

۴- مرحله سه: فاز التهابی شدید (Hyper inflammation)

در تصویر زیر نمایی از سیر بالینی بیماری نشان داده شده است (۱۴).

بر اساس علایم بالینی و نتایج آزمایشات آزمایشگاهی، بیماران به انواع خفیف، متوسط، شدید و بحرانی طبقه‌بندی می‌شوند. بیشتر بیماران مبتلا (۸۱٪) موارد خفیف/متوسط را شامل می‌شود. اگرچه موارد شدید و بحرانی به‌ترتیب تنها ۱۴٪ و ۵٪ موارد آلوده را تشکیل می‌دهند، اما عمدتاً به بستری شدن در بیمارستان نیاز دارند. تقریباً ۲۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان نیاز به بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) دارند (۱۵). به این ترتیب، میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در ICU بسیار بالا گزارش شده است، نزدیک به ۶۱/۵٪ به دلایل مختلف جان خود را از دست می‌دهند.

علاوه بر علایم بالینی و یافته‌های توموگرافی کامپیوتری ریوی (CT)، تعداد زیادی از بیماران COVID-19 تأیید شده، نوسانات آزمایشگاهی در متغیرهایی از جمله شمارش کامل گلبول‌های خون (CBC)، پارامترهای قلبی و انعقادی، آزمایش‌های عملکرد کلیوی و کبدی و عوامل مرتبط با التهاب را نشان دادند.

اخیراً ترکیبی از برخی آزمایشات آزمایشگاهی در برخی مجموعه‌ها برای نشان دادن وضعیت التهاب و پیش‌آگهی بیماران به کار گرفته شده است. این ترکیبات شامل نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و لنفوسیت به نسبت پروتئین واکنشی C (LCR) است (۱۶).

تاکنون تنها عوامل پیش‌آگهی کووید-۱۹ به‌طور عمده روی سلول‌های ایمنی متمرکز شده‌اند. لذا، این مطالعه با هدف بررسی عوامل خطر مرتبط با پیشرفت ریسک بیماران مبتلا به کووید-۱۹، در پیشرفت به مرحله خیلی شدید بیماری بر اساس شاخص‌های بالینی در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه همگروهی آینده‌نگر بود که در آن، کلیه بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ خراسان جنوبی که در بیمارستان ولیعصر بیرجند در طی یک بازه زمانی ۳ ماهه، از آذر ماه سال ۱۳۹۹ (به غیر از بیمارانی که در همان مرحله اول تریاز، در مرحله خیلی شدید بیماری قرار داشتند)، مورد پیگیری قرار گرفتند و علایم بیماری آنها ثبت شد. با پیگیری

در مقایسه با بیماران ترخیص شده به میزان بیشتری گزارش شد. در طول مدت بستری، درمان این بیماران با توجه به شرایط بیمار تنظیم شد (جدول ۲). همه بیماران درمان ضدویروسی و عمدتاً درمان ضدباکتری دریافت کردند. نتایج تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره در جدول ۳ نشان داده شده است.

۱۴ متغیر معنادار وارد مدل بندی شدند. پس از تعدیل، جنسیت مرد، $(OR=24/8)$ ، $(1/8-42/1)$ ، داشتن بیماری زمینه‌ای همراه $(3/6-76/4)$ $(OR=52/6)$ ، لنفوپنی $(1/1-26/8)$ $(OR=17/3)$ به عنوان عوامل خطر معنادار در پیش‌آگهی شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ یافت شدند.

تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره نشان داد که سن (نسبت شانس [OR] و 95% فاصله اطمینان CI) $(1/12-1/06)$ ، NLR پایه و نمره شدت CT پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل و معناداری برای پیشرفت بیماری کووید-۱۹ به فاز شدید بودند $(P<0/05)$

در مقایسه با بیماران ترخیص شده (مواجهه‌نیافته)، بیماران در فاز شدید بیماری، به‌طور معناداری سن بالاتری داشتند (میانگین سنی $36/0$ سال $(IQR=31-47/5)$ در مقابل میانگین سنی $60/2$ سال $(IQR=48/5-81/5)$ و همچنین بیماری‌های زمینه‌ای در آنان شیوع بیشتری داشت $(IQR=22\% [23/7])$ در مقابل $15\% [83/3]$).

میانگین تعداد روزهای سپری شده از زمان شروع بیماری تا زمان بستری بین دو گروه بیماران ترخیص شده و مواجهه‌یافته تفاوت معناداری نداشت $(P=0/32)$. همچنین، نسبت درجه حرارت بدن بالای 37 درجه سانتی‌گراد، و فشار سیستولیک در گروه بیماران مواجهه‌یافته در مقایسه با گروه مواجهه‌نیافته بیشتر بود.

جدول ۱ یافته‌های آزمایشگاهی در زمان پذیرش بیماران در بیمارستان را نشان می‌دهد. تعداد گلبول‌های سفید خون $\{6/51\text{ G/L } (4/03-10/10)\}$ در مقابل $\{3/97\text{ G/L } (3/14-5/72)\}$ گزارش شده بود. نسبت اختلال عملکرد کبدی $[12\% (67/66)]$ در مقابل 21% $(22/58)$ در بیماران وخیم

جدول ۱- ویژگی‌های بالینی پایه بیماران مبتلا به COVID-19

متغیرها	کل بیماران	ترخیص شده‌ها	بیماران در فاز شدید	P.V
سن (سال)	۲۸/۲ (۲۲/۰-۵۷/۰)	۲۶/۰ (۳۱/۰-۴۷/۵)	۶۰/۰ (۴۸/۵-۸۱/۵)	<۰/۰۰۱
جنسیت (مرد/زن)	۴۶/۶۵	۳۲/۶۱	۱۴/۴	۰/۰۰۱
بیماری زمینه‌ای همراه	۳۷ (۳۲/۳%)	۲۲ (۲۳/۷%)	۱۵ (۸۳/۳%)	<۰/۰۰۱
فشارخون	۱۵ (۱۳/۵%)	۵ (۵/۴%)	۱۰ (۵۵/۶%)	<۰/۰۰۱
بیماری قلب و عروقی	۳ (۲/۷%)	۱ (۱/۱%)	۲ (۱۱/۱%)	۰/۰۶۸
دیابت	۳ (۲/۷%)	۲ (۲/۲%)	۱ (۵/۶%)	۰/۴۱۵
بیماری مزمن کبدی	۱۴ (۱۲/۶%)	۵ (۵/۴%)	۹ (۵۰/۰%)	<۰/۰۰۱
علائم و نشانه‌ها تب	۸ (۷/۲%)	۸ (۸/۶%)	-	۰/۲۵۰
سرفه	۱ (۰/۹%)	-	۱ (۵/۶%)	۰/۱۶۲
تنگی نفس	۷۹ (۷۱/۲%)	۶۳ (۶۷/۷%)	۱۶ (۸۸/۹%)	۰/۰۹۰
خستگی	۴۲ (۳۷/۸%)	۳۹ (۴۱/۹%)	۳ (۱۶/۷%)	۰/۰۶۲
سردرد	۱۸ (۱۶/۲%)	۹ (۹/۷%)	۹ (۵۰/۰%)	<۰/۰۰۱
اسهال	۲۰ (۱۸/۰%)	۱۸ (۱۹/۴%)	۲ (۱۱/۱%)	۰/۵۲۰
درد قفسه سینه	۴ (۳/۶%)	۴ (۴/۳%)	-	۰/۶۱۰
تب	۱۰ (۹/۰%)	۹ (۹/۷%)	۱ (۵/۶%)	۰/۶۹۸
میزان تنفس < ۲۴ تنفس در دقیقه	۱۲ (۱۰/۸%)	۹ (۹/۷%)	۳ (۱۶/۷%)	۰/۴۰۸
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۳۹ (۳۵/۱%)	۲۶ (۲۸/۰%)	۱۳ (۷۲/۲%)	۰/۰۰۱
فشارخون دیاستولیک	۱۴ (۱۲/۶%)	۶ (۶/۵%)	۸ (۴۴/۴%)	<۰/۰۰۱
ضریب قلب	۱۲۴/۰ (۱۱۵/۰-۱۳۴/۰)	۱۲۲/۰ (۱۱۵/۰-۱۳۰/۰)	۱۳۵/۵ (۱۱۱/۰-۱۵۳/۰)	۰/۰۳۴
روزها از شروع بیماری تا بستری شدن	۷۹/۰ (۷۴/۰-۸۷/۰)	۸۰/۰ (۷۴/۰-۸۸/۰)	۷۸/۰ (۷۴/۵-۸۵/۵)	۰/۷۰۳

جدول ۲- عوامل خطر برای پیشرفت به مرحله شدید COVID-19 در بیماران مورد مطالعه

متغیرها	OR (۹۵% CI)	P.V	OR (۹۵% CI)	P.V
سن	۱/۰۹ (۱/۰۴-۱/۱۴)	۰/۰۰۱	۱/۰۶ (۱/۰۱-۱/۱۲)	۰/۰۲۸
فشارخون	۴/۹۳ (۱/۵۴-۱۵/۸۲)	۰/۰۰۷	۱/۷۴ (۱/۱۳-۲/۷۰)	۰/۰۱۲
NLR	۲/۱۳ (۱/۴۳-۳/۱۸)	<۰/۰۰۱	۱/۱۹ (۱/۰۱-۱/۴۱)	۰/۰۴۳
Albumin	۰/۸۲ (۰/۷۱-۰/۹۶)	۰/۰۱۱		
C-reactive protein	۱/۰۳ (۱/۰۱-۱/۰۶)	۰/۰۰۴		
CT severity score	۱/۳۲ (۱/۱۴-۱/۵۴)	۰/۰۰۱		

جدول ۳- عوامل خطر برای پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به COVID-19

P.V	نسبت شانس تعدیل یافته (OR) ۹۵٪ فاصله اطمینان	P.V	نسبت شانس (OR) ۹۵٪ فاصله اطمینان	بیماران تشدید یافته (n=۱۸)		بیماران ترخیص شده (n=۹۳)	شاخص‌های خطر
				بیماران تشدید یافته (n=۱۸)	بیماران ترخیص شده (n=۹۳)		
۰/۰۱۶	۱ (۸/۱-۱/۳۴۲)۳۴/۸	۰/۰۰۲	۱ (۱/۳-۹/۲۱)۶/۷	۴	۶۱	مرد	جنسیت
۰/۰۰۴	۱ (۶/۳-۴/۷۷۶)۵۲/۶	<۰۰۰۰۱	۱ (۴/۵-۷/۷۹)۲۰/۸	۱۴	۳۲	زن	بیماری زمینه‌ای همراه
۰/۰۳۹	۱ (۱/۱-۸/۲۶۱)۱۷/۳	<۰۰۰۰۱	۱ (۶/۳-۸/۷۷)۱۶/۸	۳	۷۵	ندارد	دارد
۰/۰۰۳	۱ (۶/۴-۶/۲۰۷)۹۶/۵	<۰۰۰۰۱	۱ (۸/۱۲-۵/۸۵۴)۱۰۴/۶	۲	۶۳	ندارد	دارد
				۱۶	۳۰	ندارد	دارد
				۱	۸۰	ندارد	CRP بالا
				۱۷	۱۳	دارد	دارد

بحث

در این مطالعه، ۱۱۱ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان ولیعصر شهرستان بیرجند که به تأیید آزمایشگاه رسیده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در میان بیماران مورد مطالعه، بیشتر بیماران تب، سرفه و تنگی نفس داشتند. با این حال، علائم دستگاه تنفسی فوقانی و علائم گوارشی در آنها به ندرت گزارش شده بود. اکثریت بیماران مورد مطالعه ترخیص شدند و کمتر از یک سوم بیماران وضعیت بیماری در آنها وخیم‌تر شد.

آن دسته از بیماران با شدت بیماری وخیم‌تر، بیماران مرد مسن‌تر با بیماری‌های زمینه‌ای بیشتر، تنگی نفس، تعداد نوتروفیل بالاتر، تعداد لنفوسیت پایین‌تر، اختلال عملکرد کبد بیشتر و تعداد لوب ریوی بیشتر در تصاویر CT قفسه سینه بودند.

نتایج رگرسیون لجستیک چند متغیره، عوامل خطری از قبیل: جنسیت مرد، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای، لنفوپنی و CRP بالا را به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های معناداری از پیش‌آگهی شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نشان داد.

مطالعات دیگر نیز همسو با این یافته مطالعه حاضر، CRP را به‌عنوان نشانگر برای شدت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ معرفی کردند (۵ و ۱۷).

فشار خون بالا، به‌عنوان بیماری زمینه‌ای همراه در اکثریت بیماران این مطالعه گزارش شد. نتایج این مطالعه نشان داد که نسبت بیماران کووید-۱۹ مبتلا به فشار خون بالا در کسانی که پیش‌آگهی ضعیف دارند به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. مدل‌سازی مولکولی نشان می‌دهد که دامنه اتصال گیرنده SARS-CoV-2(RBD) با آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) تعامل قوی‌تری دارد. بنابراین، افزایش ورود ویروس‌های کرونا به سلول‌های میزبان ممکن است در بیماران کووید-۱۹ شدید، با فشار خون بالا با مصرف ACEI یا ARB و در نتیجه پیش‌آگهی ضعیف، مشاهده شود (۱۱).

با وجود حمله مستقیم ویروس، آسیب التهابی پیشرونده به‌عنوان مکانیسم احتمالی در بیماران کووید-۱۹ قابل انتظار است (۱۸).

CRP به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد، به‌دلیل افزایش سنتز سیتوکین‌های پیش‌التهابی، برای فعال‌سازی پاسخ ایمنی تولید می‌شود. بنابراین، سطح CRP سرم، اغلب به‌عنوان نشانگر آزمایشگاهی التهاب استفاده می‌شود. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که CRP یک عامل پیش‌بینی‌کننده برای پیشرفت بیماری در MERS-CoV-است (۱۹ و ۲۰).

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که CRP می‌تواند پیش‌بینی‌کننده‌ای جهت پیشرفت بیماری کووید-۱۹ باشد.

همچنین، نتایج این مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به کووید-۱۹، که در شدت بیماری پیشرفت کردند، تعداد لنفوسیت پایه کمتری داشته و NLR و CRP بالاتری داشتند. ویروس SARS-CoV-2 ممکن است بر روی لنفوسیت‌ها نیز مانند SARS-CoV عمل کند، که ممکن است، باعث ایجاد یک سری پاسخ‌های ایمنی در بیماران شود. لنفوپنی به‌عنوان یک عامل بالقوه مرتبط با شدت بیماری و مرگ و میر در کووید-۱۹ تأیید شده است (۲۱). بنابراین، آسیب به لنفوسیت‌ها و در نتیجه ناهنجاری ایمنی ممکن است به‌عنوان یک عامل مهم، منجر به تشدید بیماری در بیماران باشد. پاسخ التهابی کنترل نشده همچنین می‌تواند تولید نوتروفیل‌ها را تحریک کند جدا از سرعت بخشیدن به آپوپتوز لنفوسیت‌ها NLR، به‌عنوان یک نشانگر زیستی ساده برای ارزیابی وضعیت التهابی سیستمیک، به‌طور گسترده‌ای برای پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماران مبتلا به ذات‌الریه (سینه پهلو) استفاده می‌شود (۲۲).

لیو و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که CRP ممکن است پیش‌بینی‌کننده شدت بیماری در بیماران کووید-۱۹ باشد. همچنین مهرمحمد ایمران و همکاران نیز در مطالعه خود به این نتیجه دست یافتند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به‌عنوان یک نشانگر برای شدت پنومونی کووید-۱۹ می‌باشد (۲۳). نتایج این مطالعه نشان داد که بیماران با سطح التهاب بالاتر در هنگام پذیرش، خطر بیشتری برای ابتلا به کووید-۱۹ شدید دارند. برای کشف ارزش پیش‌بینی CT ریه، برای پیشرفت بیماری، تفاوت شاخص CT را در بیماران ترخیص شده و مواجهه‌یافته مقایسه کرده و دریافتیم که بیماران در گروه مواجهه، نمره شدت CT بالاتری دارند. از

تحقیقات بالینی دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند جهت مشاوره و راهنمایی تشکر می‌نماییم.

مطالعه فوق مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی بیرجند بررسی و با شناسه اخلاق IR.BUMS.REC.1399.344 می‌باشد.

References

- Wilson ME, Chen LH. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV). Oxford University Press; 2020. doi:10.1093/jtm/taaa015
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;73:e4208-13. doi:10.1093/cid/ciaa270
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of COVID-19 disease. MedRxiv 2020.
- Zhang H, Wang X, Fu Z, Luo M, Zhang Z, Zhang K, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. Med Rxiv 2020;doi:10.1101/2020.03.20.20039818
- Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Duan J, Yan Z, et al. Early prediction of disease progression in 2019 novel coronavirus pneumonia patients outside Wuhan with CT and clinical characteristics. MedRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.02.19.20025296
- Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. Clin. Infect. Dis. 2020;71:1393-9. doi:10.1093/cid/ciaa414
- Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol 2021;31:1-10.
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020;181:281-92. doi:10.1002/rmv.2146 e6
- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020;146:110-8. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
- Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. MedRxiv 2020.
- Wu G, Yang P, Xie Y, Woodruff HC, Rao X, Guiot J, et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study. Eur Respir J 2020;56. doi: 10.1183/13993003.01104-2020
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res 2020;25:1-10. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3
- Fazal M. C-Reactive protein a promising biomarker of COVID-19 severity. Korean J Clin Lab Sci 2021;53:201-7. doi:10.15324/kjcls.2021.53.3.201
- Wang Q, Xie S, Wang Y, Zeng D. Survival-convolution models for predicting COVID-19 cases and assessing effects of mitigation strategies. Front. Public Health 2020;8:325. doi: 10.3389/fpubh.2020.00325
- Ko J-H, Park GE, Lee JY, Lee JY, Cho SY, Ha YE, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients. Journal of Infection 2016;73:468-75. doi: 10.1016/j.jinf.2016.08.005

نمره شدت CT برای برآورد کمی درگیری ریوی استفاده می‌شود، که هم با تعداد لوب‌های درگیر و هم با میزان ضایعه مرتبط است.

همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، یک مطالعه اخیراً در مورد MERS ارزش پیش‌بینی نمره شدت CT را برای پیش‌آگهی و مرگ و میر کوتاه مدت برای این بیماری نشان داده بود. نتایج ما همچنین نشان داد که سن، NLR و شدت CT در هنگام بستری می‌توانند پیش‌بینی‌کننده‌های معناداری برای پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در فاز متوسط بیماری بودند، باشد (۲۴).

اخیراً، لیانگ و همکاران پیشنهاد نمره خطر بالینی شامل ده متغیر بالینی برای پیش‌بینی خطر ورود به فاز بحرانی در بیماران کووید-۱۹ بستری را داده‌اند. بدین صورت که، بیمارانی که بیش از ۴ روز پس از شروع علائم بستری شدند، نمرات شدت CT بالاتری داشته و احتمالاً گسترش دوره بیماری سبب پیشرفت درگیری ریه می‌شود (۱۳).

CT ریه، توانایی پیش‌بینی زودرس خطر پیشرفت و انعکاس شدت بیماری را نیز دارد، همچنین ممکن است به راهنمایی زمان بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کمک کند (۲۵).

مطالعه فوق شامل یکسری محدودیت‌هایی بود: اول، اینکه مطالعه حاضر، یک نوع مطالعه، تک مرکزی با حجم نمونه تقریباً کمی بود. همچنین، نسبت شانس و فاصله اطمینان برآورد متغیرها نسبتاً زیاد به‌دست آمده است.

دوم اینکه، هدف ما بررسی عوامل خطر پیش‌آگهی بود، اما اندازه نمونه در گروه بیماران در فاز شدید اندک بود.

علاوه بر این، ما قادر به تجزیه و تحلیل تفاوت در ویژگی‌های بالینی بیماران در این گروه به‌دلیل اندازه کم نمونه نبودیم.

به‌علاوه، موارد بدون علامت و خفیف را که در خانه درمان شدند را از دست دادیم؛ از این‌رو، گروه مورد بررسی در این مطالعه، ممکن است نمایانگر جمعیت بیماران شدیدتر کووید-۱۹ باشد. همچنین، چند عامل خطر مانند بار ویروسی، تیتراژ آنتی‌بادی ویروسی و علت مرگ در این مطالعه در دسترس نبود.

در نتیجه، جنسیت مرد، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای، لنفوپنی و افزایش CRP از جمله عوامل خطر پیش‌آگهی شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌دست آمد. یافته‌های این مطالعه می‌تواند در شناسایی زودرس بیماران کووید-۱۹ با خطر بالا کمک‌کننده باشد. معاینه CT می‌تواند به طبقه‌بندی ریسک بیماران کمک کند و زمان بستری بیماران را تا حدودی پیش‌بینی کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری پرسنل بیمارستان ولیعصر بیرجند جهت جمع‌آوری داده‌ها کمال تشکر و قدردانی را دارد. همچنین از واحد توسعه

17. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect* 2020;81:647-79.
18. Osmani F. Problems with reporting accuracy in COVID-19 statistics in Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020;13:275-77.
19. Yang M, Li CK, Li K, Hon KLE, Ng MH, Chan PK, et al. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms. *Int. J Mol Med* 2004;14:311-5. doi:10.3892/ijmm.14.2.311
20. Imran MM, Ahmed U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Authorea Preprints* 2020. doi:10.1111/ijcp.13698
21. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406-7. doi:10.1001/jama.2020.2565
22. Frediansyah A, Nainu F, Dhama K, Mudatsir M, Harapan H. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. *Clin Epidemiology Glob Health* 2020;9:123-7. doi:10.1016/j.cegh.2020.07.011



Risk Prediction of Progression to the Severe Stage of Covid-19 in Patients Admitted to Valiasr Hospital in Birjand

Freshteh Osmani (Ph.D.)^{3*}, Mohamad Osmani (B.Sc.)², Masood Ziaee (Ph.D.)³

1- Dentistry Clinical Research Development Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2- Bachelor's Degree in Health Services Management, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

3- Infectious Disease Research center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Received: 9 August 2021, Accepted: 22 November 2021

Abstract:

Introduction: Early diagnosis and treatment are crucial for the survival of severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients. Various studies have shown the clinical characteristics of patients admitted to COVID-19 hospital. However, the predictors of the results are still unclear. Our objective was to investigate the presence of potential risk factors associated with disease severity progression in the natural history of COVID-19.

Methods: The present study is a retrospective monocentric study. In which part of patients with Covid-19 South Khorasan who are hospitalized in Valiasr Hospital in Birjand (except for patients who are in the very first stage of triage, in a very severe stage of the disease). They were examined and their symptoms were recorded. The information of patients who enter a very severe and critical stage of the disease and are transferred to intensive care units will be separated and patients will be divided based on clinical indicators. Finally, clinical, laboratory and therapeutic data from 111 patients admitted to Valiasr Hospital in Birjand were collected and analyzed with the approval of COVID-19 laboratory and the data collected from discharged and critically ill patients were compared.

Results: Of these 111 patients, 93 were discharged and 18 entered the acute phase of the disease. The number of lymphocytes (0.56 G / L vs. 1.3 G / L) was lower in the exacerbated group than in the discharged group. The number of involved lung lobes was 5 vs. 4). Multivariate analysis showed that comorbidity [(OR) 52.6, 95% confidence interval (CI) 3.6–776.41], Sex (OR 24.8, 95% CI 1.8–342.1) were independent risk factors for disease severity in COVID-19 patients. Our results also show that CT intensity score is associated with the level of inflammation, and older age, higher neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and CT intensity score at the time of hospitalization are other independent risk factors affecting the short-term progression of the Covid virus. 19 are in these patients.

Conclusion: The results of this study facilitate the early identification of high-risk COVID-19 patients. These findings can be useful in predicting the risk of progression in patients with COVID-19 at the time of admission. A CT scan may help classify the risk.

Keyword: Covid-19, Risk prediction, Inpatients.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: F. Osmani, Email: fereshteh.osmani@gmail.com

Citation: Osmani F, Osmani M, Ziaee M. Risk prediction of progression to the severe stage of covid-19 in patients admitted to valiasr hospital in birjand. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;17(1):1-8.