

„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД

КЛИНИКА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

Д-Р ПЪРВОЛЕТА КРЪСТЕВА ЯКОВА-КРЪСТЕВА

**МЯСТО И РОЛЯ НА СПЕШНО ОТДЕЛЕНИЕ НА
МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ В
ПРИЛАГАНЕТО НА ДИАГНОСТИЧНО – ТЕРАПЕВТИЧЕН
АЛГОРИТЪМ ПРИ ПАЦИЕНТИ НАД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ,
ЗАРАЗЕНИ С ВИРУСА НА SARS-CoV-2 ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ПРОФ. Д-Р МИЛЕНА СТАНЕВА, Д.М.

СОФИЯ, 2023

Дисертационният труд е написан на 171 страници и е онагледен с 31 таблици, 23 фигури и 4 приложения. Библиографската справка съдържа 273 литературни източници, от които 18 на български автори, от тях 14 на кирилица и 4 на латиница. Чуждестранните автори са 255.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по Вътрешни болести към „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Публичната защита ще се състои на 13.12.2023 г. от 13,00 ч. в аулата на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, 9 етаж на заседание на Научното жури в състав:

Вътрешни членове за „АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ЕАД:

1. Доц. Д-р Лъчезар Боянов Лозанов, д.м.
2. Доц. Д-р Валери Любенов Гелев, д.м.

Външни членове за „АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ЕАД:

3. Проф.д-р Радка Младенова Аргирова, д.м.н.
4. Проф.д-р Мария Христова Миланова, д.м.н.
5. Проф. д-р Георги Тодоров Попов, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	7
МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО.....	8
1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	8
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	16
ИЗВОДИ.....	68
ПРИНОСИ	71
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ УЧАСТИЯ.....	73

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА:

АЛАТ – аланин аминотрансфераза
АН- артериално налягане
АСАТ – аспартат аминотрансфераза
АСК – Аджибадем Сити Клиник
АХ – артериална хипертония
БАТ – бърз антигенен тест
БИС - болнична информационна система
БТЕ - белодробен тромбемболизъм
ГГТ – гамаглутамил трансфераза
ГДП – горни дихателни пътища
Д-димер- фрагмент на коагулацията
ЕАД - еднолично акционерно дружество
ЕКГ – електрокардиограма
ЗД - захарен диабет
ИБС- исхемична болест на сърцето
и.в. – интравенозно приложение на медикаменти
ИЗ – история на заболяването
ИЗЗД- инсулин зависим захарен диабет
ИНЗЗД- инсулин независим захарен диабет
КП- клинична пътека
КПР – кардиопулмонална ресусцитация
КТ – компютърна томография
ЛПС- лично превозно средство
МАТ – моноклонално антитяло
МВ – изоензим на креатининкиназата
МЗ – Министерство на здравеопазването
МКБ – международна класификация на болестите
МСБ- мозъчно-съдова болест
ОБН- остра бъбречна недостатъчност
ОРЗ - остро респираторно заболяване
ПАБ- периферна артериална болест

ПКК – периферна кръвна картина

РГ- рентгенография

РЗИ – районна здравна инспекция

СЗО - Световна здравна организация

СМ – спешна медицина

СО - Спешно отделение

ССЗ – сърдечно съдови заболявания

УМБАЛ- Университетска многопрофилна болница за активно лечение

ХБН – хронична бърбечна недостатъчност

ХД – хемодиализа

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

ЦСМП- Център за спешна медицинска помощ

СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА:

ARDS – acute respiratory distress syndrome

BMI – Body mass index

CI – confidence interval

COVID-19 – Corona virus disease 2019

CRP - c-reactive protein

GCS – Glasgow coma scale

IgG – immunoglobulin g

IgM – immunoglobulin m

INR – international normalized ratio

IQR- interquartile range

LDH - lactate dehydrogenase

RT-PCR - reverse transcriptase polymerase chain reac

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SpO2 –saturation peripheral oxygen

ВЪВЕДЕНИЕ

През декември 2019г. в китайската област Ухан, е изолиран новопоявил се щам вирус, принадлежащ към сем. Coronaviridae, причинител на непознато до момента остро респираторно заболяване. Новият етиологичен причинител получава името SARS-CoV-2. На 11.02.2020г. СЗО официално преименува заболяването на COVID-19. На 11.03.2020г. СЗО обяви COVID-19 за пандемия, след като случаите на заболелите извън Китай са увеличени 13 пъти, а броя на поразените държави е утроен.

Лавинообразното разпространение на коронавируса и нарастващия брой заразени пациенти в България и най-вече в София, наложи реструктуриране на болничната медицинска помощ и в частност на Спешно отделение (СО), като структура от УМБАЛ за идентифициране на заболелите с COVID-19 и разделянето им от останалите пациентите в СО, потърсили медицинска помощ по повод на други социално значими заболявания. Нововъзникналата пандемия постави най-голямото предизвикателство за медиците в СО, за бърза и навременна адаптация към непрекъснато нарастващия поток заразени пациенти на фона на ограничения кадрови ресурс и състоянието на налична материална база, както и за поддържане на безопасна работна среда за всички здравни служители и недопускане разпространението на инфекцията. COVID-19 изправи спешните медици пред необходимостта да познават и идентифицират рисковите фактори за прогресия на заболяването в хода на разгръщане на пандемията с оглед вземане на правилни и бързи решения за диагностично и терапевтично поведение при всеки конкретен пациент.

Анализът на рисковите фактори, влияещи върху протичането на COVID-19, изхода от заболяването и дългосрочната прогноза след преболедуване, биха послужили за усвършенстване на познанията ни по отношение както на превенцията, така и на лечението за намаляване нивото на смъртност и предотвратяване на дългосрочни неблагоприятни последствия след боледуване от COVID-19.

ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Редица автори съобщават, че рисковите фактори за усложнено протичане на заболяването, са обусловени от демографски (възраст, пол, етност, придружаващи заболявания и др.), социални, епидемиологични, политически и организационни причини. Допълнителни маркери за тежест са клиничните показатели като диспнея; променливите при клиничен преглед - ниска периферна сатурация на кислород, повишена честота на дишане и ускорена сърдечна честота, както и биологични фактори, отразяващи мултиорганна увреда. Последните се обективизират чрез лабораторни изследвания като повишени стойности на лактат дехидрогеназа (LDH), С-реактивен протеин (CRP), Д-димер и др., както и чрез образни изследвания, най-вече рентген и компютърна томография на бял дроб. Изследователите посочват редица организационни показатели като фактори с решаващо значение за еволюцията на заболяването като достъп до здравни грижи, време от началото на симптомите до първа среща с лекар, организация на диагностично-терапевтичния процес и организация за ваксинапрофилактика.

В хода на пандемията в България, МЗ и РЗИ очертаха обща рамка на противоепидемични мерки за борба с инфекцията, но всяка болница я адаптира съобразно специфичната си структура и ресурс. Съществува утвърден стандарт по Спешна медицина, но работещите в спешните отделения не познават в детайли същността на триажа, стоящ в основата на ефективното ръководенето на пациентопотока, особено в условията на пандемия. Няма изработени общи протоколи за триаж на пациентите, няма и единен формуляр за триаж в спешните отделения в България. В хода на разпространението на вируса на SARS-CoV-2, изучавахме факторите, предсказващи за тежко протичане на инфекцията и смърт и адаптирахме стратегиите си за диагностика, лечение и профилактика.

Тези тенденции определиха необходимостта от разработването на настоящия научен труд за анализиране на рисковите фактори за тежест, прогресия и смърт при COVID-19, като база за изработване и прилагане на ефективен алгоритъм за диагностично и терапевтично поведение при първа среща със заразени пациенти в Спешно отделение на многопрофилна болница. Реалното приложение на триажния процес в Спешно отделение по време на пандемия за ръководене на пациентопотока и възможностите за едновременното обслужване на всички спешни и неотложни пациенти също е една от задачите на проучването.

МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящото проучване е да се идентифицират ранни прогностични фактори, влияещи върху заболяемостта и преживяемостта на пациентите, заразени с SARS-CoV-2, с оглед изработването на достатъчно ефективен, лесно достъпен и бърз алгоритъм за първична клинична оценка на заболелите в Спешно отделение, който би могъл да послужи и при други заболявания с епидемичен потенциал за разпространение.

За изпълнение на тази цел са поставени следните **задачи**:

1. Познаване и активно търсене на известните прогностични фактори за усложнено притичане и смъртност при COVID-19 за отдиференциране на високорисковите пациенти при първичната им оценка в Спешно отделение;
2. Оценка на ролята на рутинни клинични характеристики и биомаркери за прогнозиране еволюцията на инфекцията.
3. Създаване на организация за разделяне и ръководене на пациентопотока в Спешно отделение, съкращаване на средния престой на пациентите в СО и поддържане на безопасно работно място за всички здравни служители и пациенти чрез реструктуриране на отделението и ефективен триаж, използвайки наличните човешки ресурси и материална база.
4. Изработване и прилагане на диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациентите с COVID-19 в СО въз основа на текущите ни познания и постоянната му актуализация и усъвършенстване;

2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Основавайки се на собствен организационен опит, е анализирана структурата на СО в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД гр.София и възможностите за реструктурирането му в условията на извънредна пандемична ситуация.

Анализиран е медицинският триаж, като неразделна част от дейността на Спешно отделение и реалното му приложение в условията на пандемично разпространение на инфекциозно заболяване.

Проведен е ретроспективен анализ на всички пациенти над 18 годишна възраст с прояви на остро респираторно заболяване и/или неспецифични оплаквания и телесна

температура над 37,0 градуса по Целзий, потърсили медицинска помощ в Спешно отделение за периода от 11.03.2020г. до 30.11.2021г. Общият брой прегледани пациенти в COVID - зоната на Спешно отделение за посочения период е 6280 на възраст от 18 до 98г., от които 3355 (53,42%) са насочени за домашно-амбулаторно лечение и 2925 (46,58%) са хоспитализирани. От всички прегледани пациенти (n=6280) в СО заразени с вируса на SARS-CoV-2, рисковите фактори за прогресия, тежко протичане на инфекциозното заболяване и смъртен изход, детайлно са проследени при 1256 пациенти. Изходът от СО след първична оценка е 52,3% (657) лекувани амбулаторно и 47,7% (599) хоспитализирани. От приетите за болнично лечение са починали 122 (20,4% от хоспитализираните и 9,7% от всички, преминали през СО). При 171 пациенти са приложени моноклонални антитела амбулаторно, а при 69 от пациентите, насочени за домашно-амбулаторно лечение е реализиран контролен преглед и 37 (53,62%) от тях са хоспитализирани след него. При групата пациенти с контролен преглед са анализирани факторите, водещи до прогресия и последваща хоспитализация.

Пациентите с анализирани показатели в проучването съставляват една пета от всички преминали за периода, като набирането им е случайно, с подборна крачка 5 (модел на проста случайна извадка). Обемът на извадката е определен при 95% гаранционна вероятност, с 80% мощност за показател с форма на относителен дял 50% и допустима грешка от $\pm 2,5\%$ (общ обем 1235 лица, завишен на 1256, заради подборната крачка).

Проследени са някои от дискутираните в литературата прогностични фактори за усложнено протичане и прогресия на COVID-19. Анализирани са демографските фактори възраст и пол, проследено е влиянието на коморбидните заболявания върху протичането на заболяването и върху изхода от него. От придружаващите заболявания е проучено влиянието на съпътстващите COVID-19: артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, наличието на исхемична болест на сърцето (ИБС), мозъчно-съдова болест (МСБ), периферна артериална болест (ПАБ), остра бъбречна недостатъчност/хронична бъбречна недостатъчност (ОБН/ХБН)/хемодиализа, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), онкологично заболяване. Затлъстяването е отбелязано и анализирано само при пациенти с $\text{BMI} \geq 35$. Онкологичното заболяване е отразено като коморбидност както при пациенти на активна в момента на изследването химио- и/или лъчетерапия, така и при пациенти в ремисия.

Проследено е влиянието върху хода на инфекциозния процес на допълнителни фактори като време от началото на симптомите до първо посещение в Спешно отделение, транспорт до СО, време на престой на пациентите в СО до вземане на решение за хоспитализация на пациентите, амбулаторно приложение на моноклонални антитела.

За сравнителния анализ на различните групи болели са използвани клиничните променливи - телесна температура, периферна кислородна сатурация (SpO₂) и сърдечна честота (пулс), променливи, които не изискват високоспециализирана апаратура и които са използвани за триаж и първична оценка на заразените пациенти в СО.

Анализирани и сравнени са резултати от образна диагностика при първичния преглед в СО - рентген на бял дроб и компютърна томография (КТ). В зависимост от интерпретацията на радиологичното изследване, пациентите с конвенционален рентген на бял дроб са разделени на четири групи: с нормален рентгенов образ; с лека степен на засягане на белодробния паренхим; със средно тежка степен на засягане и с тежка степен на засягане на белодробния паренхим. Пациентите с осъществена КТ са диференцирани с лека степен на засягане; средно тежка степен на засягане и с тежка степен на засягане на белия дроб.

За проследяване в проучването са избрани първоначални стойности на лабораторни показатели при първична оценка в СО, а именно стойности на левкоцити, лимфоцити, стойностите на маркерите за възпалителна активност - CRP, LDH, феритин и стойностите на Д-димер като маркер за хиперкоагулобилитет. Тези маркери са избрани с цел проследяването им в хода на развитие на COVID-19 както при пациенти без придружаващи заболявания, така и при пациенти с коморбидни заболявания, независимо от лабораторните показатели, доказващи остро и/или хронично увреждане на съответните органи и системи.

Анализираните показатели са обединени в **категорийни променливи**: пол, придружаващи заболявания, транспорт до СО, рентген/КТ на бял дроб и **количествени променливи**: възраст, брой придружаващи заболявания, температура, SpO₂, сърдечна честота, брой дни със симптоми, стойности левкоцити, лимфоцити, CRP, LDH, феритин, Д-димер.

Тези променливи са анализирани като:

- **Рискови фактори за усложнено протичане** на COVID-19 и необходимост от хоспитализация - проследени при 1256 пациенти и сравнени между две групи пациенти:
 - **Първа група** – след преглед в СО са насочени за домашно-амбулаторно лечение;
 - **Втора група** – след преглед в СО са насочени за хоспитализация в отделение или реанимация;
- **Рискови фактори за прогресия** - сравнени при 69 пациенти, насочени за домашно лечение и преоценени след контролен преглед като:
 - **Първа група** – след контролен преглед в СО, насочени за продължаване на лечението в домашно-амбулаторни условия;
 - **Втора група** – след контролен преглед в СО насочени за продължаване на лечението в болнични условия.
- **Рискови фактори за смърт** при COVID-19 - при 599 хоспитализирани пациенти след преглед в СО и сравнени между:
 - **Първа група** - изписани (оздравяли) след болнично лечение;
 - **Втора група** - починали по време на болничното лечение.

Средно време на престой в СО е сравнено само при хоспитализирани пациенти в COVID-отделения и хоспитализирани пациенти в неCOVID-отделения след преглед в СО на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Проследено е времето на престой на пациентите, насочени за болнично лечение като организационен показател, влияещ на удовлетвореността на пациентите от получената медицинска помощ в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД по време на пандемията COVID-19. Средният престой на пациенти в СО е проследен при хоспитализираните болни във всички клиники/отделения след преглед в СО. За начален час е приет часът на регистрация на пациента за преглед в СО. За краен час на престоя в спешно отделение е приет часът на издаване на История на заболяването /ИЗ/ на пациента. Средното време на престой на 1 пациент в СО преди хоспитализация е изчислено по формулата: общото време за хоспитализация в часове/общия брой хоспитализирани пациенти в съответното отделение. Не е проследено времето на престой в СО на пациенти, насочени за домашно-амбулаторно лечение.

При пациентите с приложени амбулаторно моноклонални антитела в СО е анализирана прогресията на заболяването след приложението им и необходимостта от последваща хоспитализация.

Включените в проучването заболели пациенти са кодирани в медицинската документация с нововъведените от СЗО кодове в МКБ-10 - U07.1 - COVID 19, идентифициран вирус и U07.2 COVID-19, неидентифициран вирус.

Код U07.1 COVID-19, идентифициран вирус е използван, когато пациентите са дали положителен резултат от тестове за SARS-CoV-2 - обратна транскриптазна полимеразна верижна реакция (RT-PCR) или бърз антигенен тест (БАТ), независимо от тежестта на клиничните признаци и симптоми, извършени в лабораториите (вирусологична, клинична, микробиологична) на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Включени са и пациенти, посетили Спешно отделение с положителни специфични COVID-19 – тестове, извършени в други сертифицирани лаборатории.

Код U07.2, COVID-19, неидентифициран вирус е използван, когато пациентите са с отрицателен резултат от изследване на RT-PCR или БАТ, но са диагностицирани клинично или епидемиологично.

Периодът на изследването (11.03.2020г. - 30.11.2021г.), обхваща пациенти, инфектирани с първоначалния вариант на SARS-CoV-2 до доминиращият към момента на изготвяне на анализа вариант Делта, класифициран от СЗО на 11 май 2021 г., разпространяващ се по-лесно от по-ранните варианти на вируса и отговорен за повече случаи, включително и смъртни случаи в световен мащаб.

Всички пациентите с горепосочените характеристики и идентифициращи тестове са прегледани от лекар в новоизградена COVID- зона на Спешно отделение.

Всички пациенти с COVID-19, хоспитализирани в COVID - структурите на болница Токуда (три COVID- отделения и COVID- реанимация), са прегледани и първоначално оценени в COVID - зоната на Спешно отделение чрез интерпретация на данни от анамнезата, клинични показатели от физикален преглед и резултати от образни и лабораторни изследвания.

1. Анамнеза и статус

С анамнеза от пациентите и/или техни придружители са събрани данни за настоящите оплаквания – телесна температура и нейните стойности и колебания в денонощието, наличие на задух, кашлица, хрема, болки в гърлото, болки по мускули и стави, главоболие, повръщане и разстройство, неспецифични и нетипични симптоми

като обща отпадналост, безапетитие, колабиране, обърканост и др. Отбелязани се времето в дни от началото на оплакванията и техният ход до момента на преглед в СО, както и дали заболяването е потвърдено или не със специфичен тест за COVID-19.

Уточнено е наличието на придружаващи заболявания – затлъстяване, АХ, сърдечно-съдови болести (ИБС, МСБ, ПАБ), захарен диабет, белодробна хронична болест (ХОББ), бъбречни увреждания (ОБН/ХБН, хронична диализа), онкологични заболявания или други, както и данни за приеманите рутинно медикаменти и приеманите лекарства и хранителни добавки от началото на настоящото вирусно заболяване, ваксинационен статус - след м. януари 2021г.

При всеки пациент са измерени и проследени телесна температура, кислородна сатурация и сърдечна честота с пулсоксиметър.

На всички хоспитализирани пациенти е направена електрокардиограма (ЕКГ) и е измерено артериално налягане. ЕКГ е направена и на пациенти, споделили при прегледа за болка и тежест в гърдите, сърцебиене, необяснимо колабиране. Не са анализирани резултати от ЕКГ-промените, защото изследването не е извършено при всички прегледани болни.

При първичната оценка на пациентите в СО не е използван метода аускултация на бял дроб, поради физическата невъзможност от носенето на защитно облекло.

2. Лабораторни изследвания

Триажът и диагностичният процес при всички пациенти в СО започва с уточняване на наличието на специфичен верифициращ тест за COVID-19. На всички пациенти без лабораторно потвърждение за COVID-19, е взет назофарингеален секрет с тампон за изследване чрез бърз антиген тест и/или RT-PCR. При част от пациентите с негативен резултат от назофарингеален секрет, е направен кръвен тест за наличие на специфични IgM и IgG антитела при клинична констелация за COVID – инфекция.

В началото на обявената пандемия, при суспектните пациенти са извършени лабораторни изследвания, включващи само ПКК и CRP. С натрупване на познанията ни за новия вирус и клиничния ни опит, минималният пакет от лабораторни изследвания е разширен. На всички пациенти в COVID-зоната на Спешно отделение е взета венозна кръв за основен или разширен пакет лабораторни изследвания. Основният пакет лабораторни изследвания при всички прегледани пациенти включва: ПКК, CRP, LDH, феритин, Д-димер. Разширеният пакет лабораторни изследвания включва основния, допълнен с протромбиново време, глюкоза, креатинин, урея, калий и натрий, АСАТ,

АЛАТ, ГГТ. По преценка на спешния лекар, при клинични данни на част от пациентите са назначени и допълнителни изследвания като маркери за миокардна некроза и други лабораторни показатели.

На пациенти с кислородна сатурация на атмосферен въздух, измерена с пулсоксиметър $SpO_2 < 90\%$ е взета и артериална кръв за кръвно-газов анализ. Стойностите на този показател е и критерий за хоспитализация на пациент в COVID – отделение или COVID – реанимация, но не е проследен в статистическия анализ, защото не е изследван при всички пациенти, прегледани в СО.

В проучването ни са проследени лабораторните показатели в основния пакет, а именно – показатели от ПКК: левкоцити и лимфоцити; възпалителни маркери: CRP, LDH и феритин и маркер на коагулацията: Д-димер.

3. Образни изследвания

Назначаването на образно изследване се основава на клиничната симптоматика и срока на боледуване. Възприето е, че назначаването на образно изследване е медицински оправдано след 5-тия ден от появата на първите симптоми. Направеното образно изследване в по-ранен етап на вирусната инфекция може да бъде негативно т.е без изменения и да допринесе за фалшиво спокойствие у пациента и неговия лекар. Не се препоръчва използването на рентгенография (РГ) на белите дробове и компютърна томография (КТ) на гръдния кош като методи за доказване или изключване на COVID-19 при асимптомни индивиди, както и при безсимптомни пациенти, контактни на COVID-19 индивиди.

Поради бързото разпространение на инфекциозния процес, едновременното и тежко засягане на много хора, нарастващата паника у пациентите и страха от пропуски в първичната оценка от страна на лекарите, на всички пациенти при първичния преглед и при контролен преглед в СО на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД е изискано образно изследване, независимо от срока на изява на първите симптоми отнесен към датата на първо посещение за преглед и/или срока на контролния преглед.

Най-честото и достъпно образно изследване, назначено в COVID - зоната на СО е рентген на бял дроб. При клинични показания и недостатъчна информативност на рентгеновото изследване, при част от пациентите е назначена нативна компютърна томография (КТ) или пулмоангиография на бял дроб при съмнение за БТЕ. Радиологичните изследвания са осъществени в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в деня на първичен преглед. Използвани са и образни изследвания, направени в друго лечебно

заведение отново в деня на преглед или с давност на изследването най-късно от предхождащия прегледа ден. Образни изследвания с по-голяма давност не са приемани за интерпретация поради бързата динамика в развитието на заболяването и опасност от пропускане на прогресия в хода на инфекцията.

4. Събиране на данни

Използвана е възприетата в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД процедура за набиране и съхранение на пациентски данни в електронна база данни система - Болничната информационна система (БИС). Цялата клинична информация за пациентите, включваща демографски данни, епидемиологични особености, лабораторни параметри, радиологични характеристики, клинични данни и данни за лечението и резултатите, е получена чрез преглед на пациентските медицински досиета в БИС.

За набиране на данните за статистическият анализ е изработен технически фиш за проследяване на пациент с COVID-19, прегледан в СО на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

От изследването са изключени бременни жени с COVID-19 инфекция поради особеностите при тяхното медицинско обслужване и невъзможност за рутинно провеждане на радиологични изследвания. В СО са обслужвани и бременни жени без оплаквания, но с положителен резултат при изследване на БАТ или RT-PCR при необходимост от проследяване с акушерски монитор и консултация с акушер-гинеколог, както и жени със започващо раждане или планирано оперативно родоразрешение.

Смъртността и факторите с прогностична стойност за нея са проследени само при хоспитализираните пациенти в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД след преглед в СО.

Данните са анализирани ретроспективно и анонимно.

Статистически методи

Данните на изследваните пациенти са обработени със специализирания статистически пакет IBM SPSS(Stastical Packade for the Social Sciences) версия 22.

Използвани са следните статистически методи:

1. Категорийните променливи са представени като абсолютен брой и относителен дял на пациентите в отделните категории, а количествените като медиана и интерквартилен размах IQR (25-ти и 75-ти персентили), тъй като разпределението им се различава от нормалното.
2. Формата на разпределението е проверена с теста на Колмогоров-Смирнов.
3. За търсене на връзка между категорийни променливи е приложен хи квадрат анализ (екзактен тест на Фишер, когато е приложим).

4. При сравняване на средни от две групи е използван тест на Ман-Уитни.
5. За търсене на фактори при бинарен изход е приложен бинарен логистичен регресионен анализ, като значимите при единичните модели фактори са включени в множествен модел с възможност за елиминиране (по метода на последователното включване – forward). Показателят рисково отношение (hazard ratio HR) е даден с неговия 95% доверителен интервал (CI).
6. За определяне на кът оф нива на количествени и ординални променливи е използван метода на ROC - кривите. За най-добър кът оф са избрани онези стойности, при които индексът на Юден е минимален (sens+spec-1).

Всички резултати при $p < 0,05$ са приети за значими. Ниво на значимост между 0,05 и 0,10 ($0,05 < p < 0,10$) е прието за гранично.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Структура на Спешно отделение в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

Техническата единица за провеждане на проучването е Спешно отделение в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД - структура на многопрофилна болница, обслужваща разнородни пациенти. Диапазонът варира от полиморбидни и тежко болни пациенти с различна патология с остро начало на заболяването, хронично персистиращо и/или хронично прогресиращо протичане до пациенти с оплаквания, неоснователни за посещение на спешно отделение. Основната му роля като критична инфраструктура в многопрофилна болница е в ранното идентифициране на пациенти с/или със съмнение за коронавирусна инфекция, така че да се обслужат всички пациенти със спешни състояния и да се запази функционалността на лечебното заведение.

Организация на процеса:

За обезпечаване на увеличения поток пациенти със симптоми от ГДП и фебрилитет и едновременното медицинско обслужване на пациенти с други симптоми и социално значими заболявания, Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, е структурно преустроено на две отделни зони: зона с висок риск, накратко наричана COVID– зона в СО и зона с нисък риск за COVID-19, наричана чиста зона в СО.

2. Процедура за триаж на пациенти в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в условията на пандемия

Основна дейност и приоритет в СО е триажът на пациенти. В условията на пандемия той се осъществява на входа на спешно отделение, последван от ретриаж с определяне на триажна категория на пациентите и в двете зони на Спешно отделение при спазване на основните му принципи.

3. Специфика на пациентския триаж в условията на извънредна пандемична обстановка

В условията на пандемия, чрез триаж пациентите първоначално се разделят от входа на болницата в зависимост от резултат от верифициращ тест (PCR/БАТ) и чрез ретриаж в двете зони се диференцират по тежест на заболяването в съответните категории.

Първоначално стартирахме с изнесен триаж, осъществяван във временен фургон, разположен пред входа на СО извън сградата на болницата, но се отчетоха редица недостатъци: пациентите изчакват за триаж пред вратата на фургона, на болничния паркинг, изложени на лоши метеорологични условия; затруднен достъп до триажната зона на трудноподвижните пациенти в инвалидни колички; ограничен достъп до триажната зона на пациенти, транспортирани с линейки, наложило извършването на триаж в самите линейки и невъзможност пациенти да бъдат прехвърлени от носилка на линейка върху носилка на СО; пространствена отдалеченост на триажната зона от залата за ресусцитация; невъзможност до триажната зона да бъде разположена регистратура, а регистрацията на пациентите е неразделна част от предоставянето на медицинските услуги. Забавянето в регистрирането доведе до забавяне в медицинското обслужване и до изчакване на пациентите и/или техните близки на различни локации; фургонът се оказва пространствено недостатъчен за обслужване на пациентите; отдалеченост от зоната за образни изследвания и клинична лаборатория; недостатъчен помощен персонал за моментно транспортиране на взетите назофарингеални проби до лаборатория, довело до удължаване времето за получаване на резултати.

Отчетените недостатъци на изнесената във фургон триажна зона, наложи, триажът на пациенти, потърсили медицинска помощ в СО, независимо от начина им на пристигане да се осъществява в прилежащия към СО коридор, до регистратура на СО в отделена с временни преградни стени зона, с възможност за изчакване на резултат от тестването.

При триажа на пациентите в Спешно отделение в условията на пандемия се наложиха специфичните верифициращи COVID-19 тестове: полимеразна верижна

реакция с обратна транскрипция (RT-PCR) на проби от назофарингеален тампон на пациенти със съмнение за COVID-19 и бързи антигенни тестове, също от назофарингеален тампон. На фиг. 1 схематично е представено сортирането на пациентите в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД.



Фиг.1 Тriage на пациенти в Спешно отделение в условията на COVID-19 пандемия

В COVID-зоната се осъществява ретриаж и определяне на триажна категория, като пациентите с нестабилни хемодинамични показатели се насочват веднага за преглед, а стабилните пациенти се настаняват в зоната за изчакване на преглед и се преоценяват през 30 мин. от медицинска сестра.

4. Контингент на проучването. Обща характеристика

За проследения в проучването период от 11.03.2020г. до 30.11.2021г. в СО на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД са прегледани общо 35 802 пациенти от тях 29 522 пациенти с оплаквания и заболявания, различни от COVID-19, които съставляват 82,46% от всички пациенти, потърсили медицинска помощ в СО и 6280 (17,54%) пациенти с COVID-19, кодирани с диагноза U07.1 и U07.2 по МКБ. От прегледаните 6280 пациенти с COVID-19, 2925 (46,57%) пациенти са лекувани в болница, а 3355 (53,43%) пациенти са насочени за домашно - амбулаторно лечение (Табл.1).

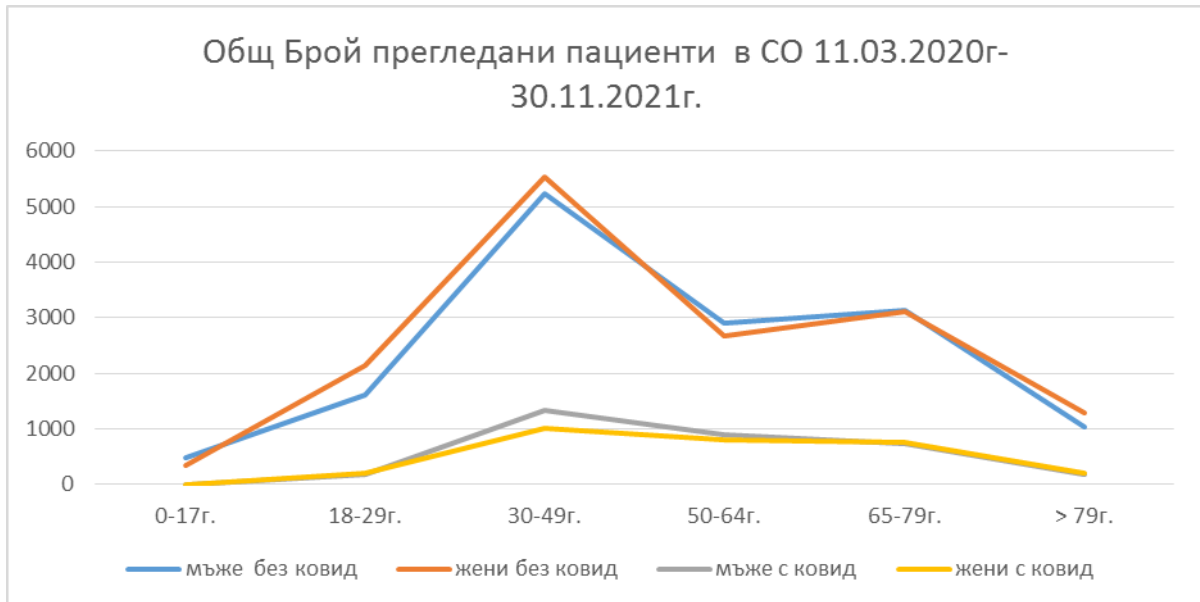
Табл. 1 Общ брой прегледани пациенти в СО с всички диагнози за период 11.03.2020г.-30.11.2021г.

	мъже	жени	общо
общо прегледани	17771	18031	35802
0-17г.	488	345	833
18-29г.	1802	2337	4139
30-49г.	6580	6528	13108
50-64г.	3812	3485	7297
65-79г.	3863	3865	7728
> 79г.	1226	1471	2697
с COVID-19	3330	2950	6280 (17,54%)
0-17г.	0	0	0
18-29г.	183	206	389
30-49г.	1334	1003	2337
50-64г.	901	803	1704
65-79г.	730	745	1475
> 79г.	182	193	375
Без COVID-19	14441	15081	29522 (82,46%)
0-17г.	488	345	833
18-29г.	1619	2131	3750
30-49г.	5246	5525	10771
50-64г.	2911	2682	5582
65-79г.	3133	3120	6253
> 79г.	1044	1278	2322
Хосп.с COVID-19			2925 (46,57%)
Хосп.без COVID-19			4538
Дом.-амб.лечение с COVID-19			3355 (53,43%)
Дом.-амб.лечение без COVID-19			24984

За проследения в проучването ни период в СО са прегледани пациенти с разнородни клинични оплаквания, като тези с различни от COVID-19 диагнози, числено превъзхождат заразените с COVID-19 (n=29522, 82.46%). Анализът на данните показва, че жените (n=18031) търсят по-често спешна медицинска помощ в сравнение с мъжете (n=17771), но прегледаните мъже с COVID-19 (n=3330; 53,02%) са малко повече от прегледаните жени с COVID-19 (n=2950; 46,97%).

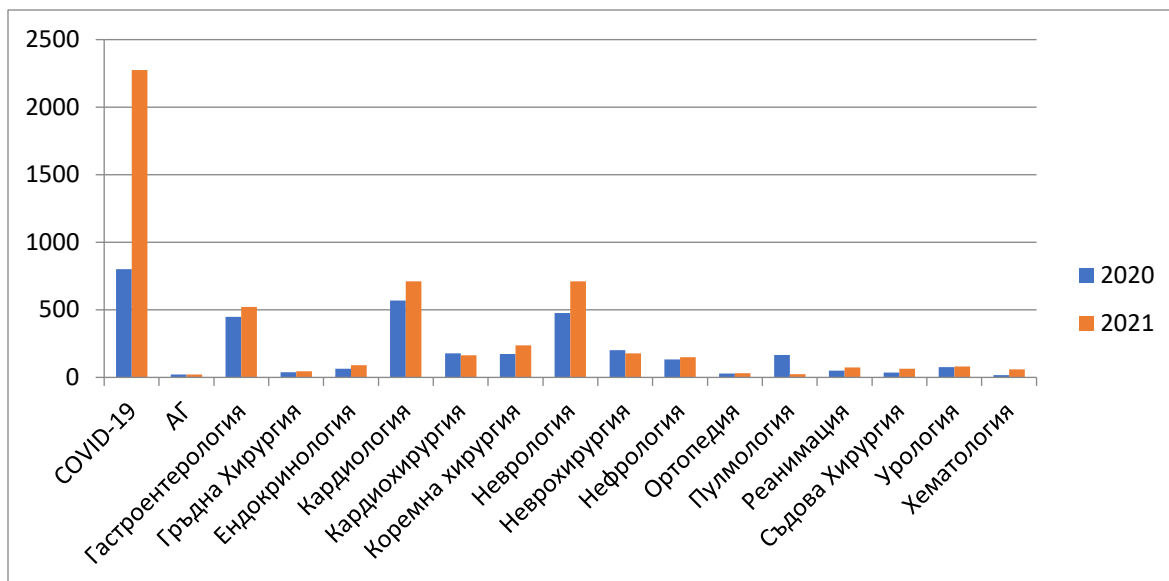
Най-много пациенти, потърсили медицинска помощ в СО са на възраст от 30г. до 49г., като тенденцията във възрастта се запазва както за пациентите без COVID-19 (n=10771; 30,08%), така и за пациентите с COVID-19 (n=2337; 6,53%). Следвани са от

възрастовата група 65-79г.(n=6253; 17,47%) при пациенти с други заболявания и възрастовата група 50-64г.(n=1704; 4,76%) при болелите с COVID-19. Прегледаните пациенти с диагноза COVID-19 са на възраст от 18 до 98г. В СО не са преглеждани пациенти с COVID-19 на възраст под 18г. Графично данните са визуализирани на фиг. 2



Фиг. 2 Общ брой прегледани пациенти в СО с всички диагнози за период 11.03.2020г.-30.11.2021г., по пол и възраст

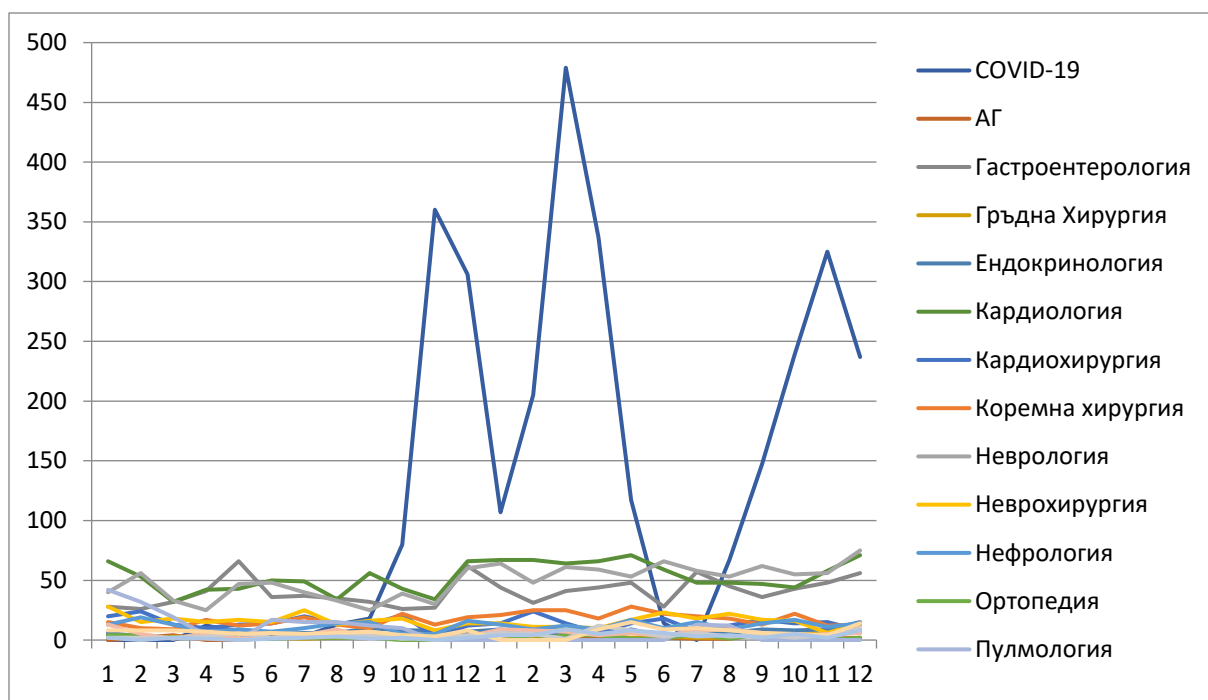
По-голяма част от прегледаните пациенти са насочени за домашно-амбулаторно лечение и само (n=4538; 12,68%) са хоспитализираните пациенти със заболявания без COVID-19 и (n=2925; 8,17%) пациенти са хоспитализирани в COVID-структурите на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД (фиг. 3).



Фиг. 3 Общ брой хоспитализирани пациенти в различните клиники и отделения на УМБАЛ Токуда след първичен преглед в СО за периода 11.03.2020г-30.11.2021г.

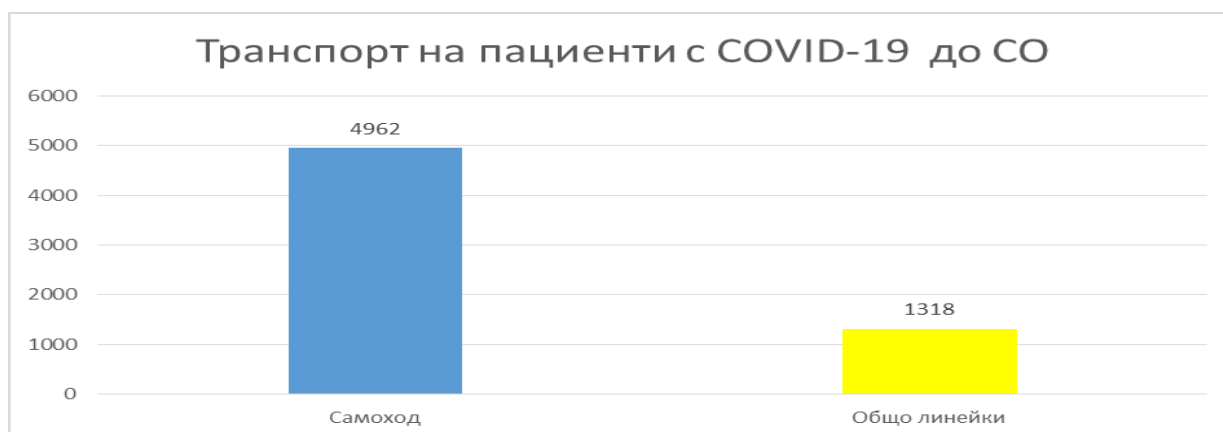
Най-много пациенти са хоспитализирани в COVID - отделенията, а от пациентите без COVID, най-често хоспитализация след преглед в СО са имали пациенти със социално значимите кардиологични и неврологични заболявания, следвани от пациенти със заболявания на стомашно-чревния тракт.

Броят хоспитализации в разкритите COVID-19 структури (COVID-отделения и COVID-реанимация) на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД след преглед в СО следват периодичните вълни в разпространението на вируса на SARS-CoV-2, докато хоспитализациите на пациентите с други спешни и хронично-обострени заболявания остават константна величина.



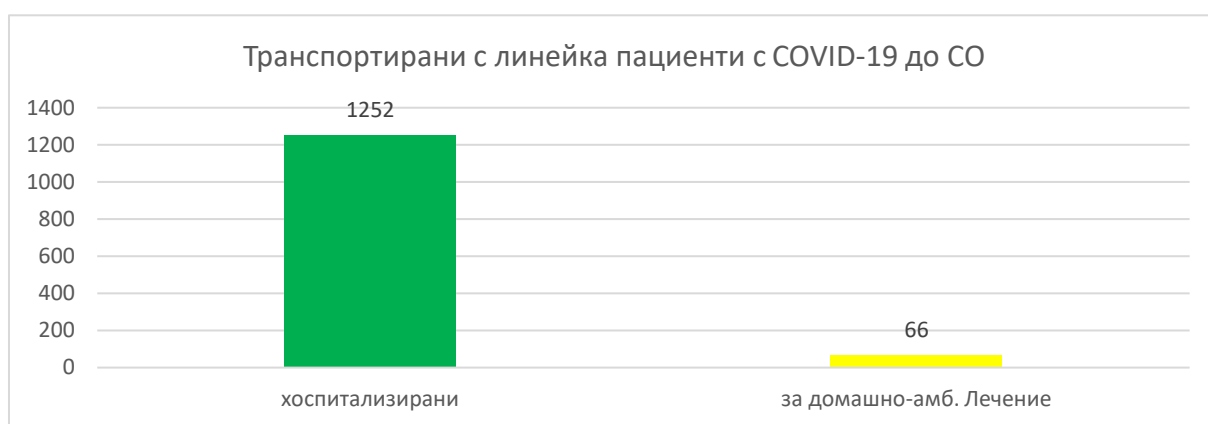
Фиг. 4 Периодичност в хоспитализациите при пациенти с COVID-19 11.03.20г.-30.11.2021г. На абсцисата са нанесени месеците от годините (2020-2021г.), на ордината са посочени броя хоспитализирани пациенти

От пациентите с COVID-19, потърсили медицинска помощ в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, 79% (n=4962), са пристигнали на самоход, със собствен транспорт. Останалите 21% (n=1318) са транспортирани до СО с линейка. В пиковите на пандемията, екипите на ЦСМП гр. София се оказаха недостатъчни да се отзоват на всички повиквания и голяма част от транспортирането на пациентите с COVID-19 до болнично заведение е поето от частни линейки без медицински екип (Фиг. 5).



Фиг. 5 Транспорт на заразени с SARS-CoV-2 до Спешно отделение за първичен преглед

Транспортираните пациенти с линейка са имали по-тежка клинична изява на инфекцията и са с показания за неинтензивно и интензивно лечение в болница. След първичен преглед в СО са хоспитализирани 1252 (95%) пациенти и едва 66 (5%) от транспортираните с линейка след преглед в СО са били насочени за домашно-амбулаторно лечение. Пациентите на самоход пристигат по-бързо в СО, но имат по-леки симптоми и протичане на заболяването. Пациентите, транспортирани с линейка, имат по-дълго чакане в дома за транспорт, пристигат в СО по-бавно, но са в по-тежко клинично състояние, с прояви на дихателна недостатъчност и необходимост от хоспитализация и интензивно лечение (Фиг. 6).



Фиг. 6 Насочени за лечение пациенти, транспортирани с линейка до спешно отделение

5. Рискови фактори за хоспитализация при пациенти с COVID-19 по данни от първичния преглед в Спешно отделение

Сравнени са две групи пациенти:

- **Първа група:** насочени за домашно-амбулаторно лечение 657 (52,3%) след преглед в СО;
- **Втора група:** насочени лечение в болнични условия 599 (47,7%) след преглед в СО.

Двете групи пациенти са значимо различни по всички сравнявани показатели (Табл. 2 и Табл. 3).

Табл. 2 Разпределение на двете групи пациенти по категорийните променливи в анализа

Категорийни променливи		Изход след преглед в СО				p
		За домашно-амбулаторно лечение		За хоспитализация		
		n	%	n	%	
Пол	мъж	346	46,8%	394	53,2%	<0,001
	жена	311	60,3%	205	39,7%	
Хипертония	не	450	66,9%	223	33,1%	<0,001
	да	207	35,5%	376	64,5%	
Захарен диабет (не, ИН, ИЗ)	не	614	55,8%	486	44,2%	<0,001
	ИНЗЗД	41	27,7%	107	72,3%	
	ИЗЗД	2	25,0%	6	75,0%	
Захарен диабет (да/не)	не	614	55,8%	486	44,2%	<0,001
	да	43	27,6%	113	72,4%	
Затлъстяване	не	650	53,7%	561	46,3%	<0,001
	да	7	15,6%	38	84,4%	
ИБС	не	617	56,6%	473	43,4%	<0,001
	да	40	24,1%	126	75,9%	
МСБ	не	646	54,1%	548	45,9%	<0,001
	да	11	17,7%	51	82,3%	
ПАБ	не	647	53,6%	559	46,4%	<0,001
	да	10	20,0%	40	80,0%	
ХБН/ОБН	не	653	54,2%	551	45,8%	<0,001
	ХБН	4	10,5%	34	89,5%	
	Хрониодиализа	0	0,0%	14	100,0%	
Бъбречно заболяване (да/не)	не	653	54,2%	551	45,8%	<0,001
	да	4	7,7%	48	92,3%	
ХОББ	не	632	53,5%	550	46,5%	0,001
	да	25	33,8%	49	66,2%	
Онкологично заболяване	не	636	54,8%	524	45,2%	<0,001
	да	21	21,9%	75	78,1%	
Придружаващи заболявания (да/не)	не	376	74,9%	126	25,1%	<0,001
	да	281	37,3%	473	62,7%	
Транспорт до СО	самоход	647	56,2%	504	43,8%	<0,001
	с линейка	10	9,5%	95	90,5%	
Рентген на БД	норма	388	91,1%	38	8,9%	<0,001
	лека степен на засягане	242	62,4%	146	37,6%	
	средно тежка степен на засягане	25	7,5%	308	92,5%	
	тежка степен на засягане	2	1,8%	107	98,2%	
КТ	лека степен на засягане	11	39,3%	17	60,7%	0,005
	средно тежка степен на засягане	4	9,1%	40	90,9%	
	тежка степен на засягане	0	0,0%	3	100,0%	

Табл. 3 Сравнение на двете групи пациенти по количествените променливи в анализа

Количествени променливи	Изход след преглед в СО						p
	Домашно-амбулаторно лечение			Хоспитализация			
	Median	Percentile 25	Percentile 75	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Възраст	49	40	64	61	51	72	<0,001
Брой придружаващи заболявания	0	0	1	2	1	2	<0,001
Температура	36,7	36,5	36,9	36,8	36,6	37,4	<0,001
SpO2	97	96	98	91	87	95	<0,001
Пулс	80	78	90	90	80	103	<0,001
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	6	4	7	7	5	9	<0,001
Левкоцити	5,64	4,51	7,04	7,14	5,26	10,38	<0,001
Лимфоцити	1,3	1,0	1,8	1,0	0,7	1,3	<0,001
CRP	15,07	5,22	40,76	98,66	40,31	163,91	<0,001
LDH	221,0	185,0	282,0	351,0	272,0	485,5	<0,001
Феритин	203,1	96,7	373,4	689,3	363,0	1397,0	<0,001
Д-димер	0,4	0,2	0,6	0,7	0,4	1,5	<0,001

Литературните данни сочат, че мъжете и жените имат почти еднакви шансове да се заразят с вируса на SARS-CoV-2, но потърсилите медицинска помощ в СО мъже (n=740; 58,92%) са статистически значимо по-голям брой в сравнение с жените (n=516; 41,08%; p< 0,001). Мъжкият пол преобладава сигнификантно и сред хоспитализираните пациенти (n=394; 53,2% от всички заболели мъже), сравненен с хоспитализираните пациенти от женски пол (n=205, 39,7% от всички заболели жени; p< 0,001).

По-възрастните пациенти (p<0.001) са със значимо по-висок риск за тежко протичане на заболяването и по-често биват хоспитализирани. Медианна възраст на хоспитализираните пациенти в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД е 61г. (IQR 51-72) спрямо средната възраст от 49г. (IQR 40-64) на пациентите, насочени за домашно-амбулаторно лечение.

Наличието на съпътстващи заболявания значимо сигнификантно увеличава риска за хоспитализация (p<0,001). От пациентите с COVID-19 и поне едно съпътстващо заболяване (медиана 2; IQR 1-2; p<0,001), 62,7% (n=473) са имали необходимост от болнично лечение. Влиянието за прогресия на инфекцията и необходимостта от хоспитализация на всички проследени коморбидности в анализа е значимо (p<0,001).

Всички пациенти са потърсили медицинска помощ в СО по повод на температурно състояние с различна продължителност (p<0,001), но средната

температура при пациентите, насочени за домашно лечение (медиана 36,7; IQR 36,5-36,9) не се различава сигнификантно от температурата на хоспитализираните след преглед в СО пациенти (медиана 36,8; IQR 36,6-37,4).

Средната стойност на кислородната сатурация при първичния преглед в СО при хоспитализираните пациенти е статистически значимо по-ниска (медиана 91%; IQR 87-95; $p < 0,001$), сравнена със средната стойност на кислородната сатурация (медиана 97%; IQR 96-98) при лекуваните в домашни условия. Пациенти с по-висока пулсова честота в момента на първичния преглед в СО, са имали сигнификантно повече необходимост от болнично лечение (медиана 90/мин; IQR 80-103/мин; $p < 0,001$).

Пациентите са хоспитализирани средно на 7-я ден от началото на заразяването с вируса на SARS-CoV-2 (медиана 7; IQR 5-9 дни; $p < 0,001$), докато пациентите, насочени за домашно-амбулаторно лечение са имали оплаквания от по-малко дни (медиана 6; IQR 4-7 дни).

От транспортираните с линейка до СО статистически значимо повече пациенти ($n=95$; 90,5%), са насочени за болнично лечение в сравнение с нехоспитализираните ($n=10$; 9,5%), ($p < 0,001$).

Прогресията в измененията в белия дроб, установена с образните изследвания РГ ($p < 0,001$) и КТ ($p = 0,005$) сигнификантно увеличава дела на хоспитализираните пациенти. Описаните изменения в белия дроб от рентгенографиите, показват, че с нормална рентгенография са хоспитализирани 8,9%, $n=38$ от всички пациенти с нормална рентгенография. Хоспитализираните с описана лека степен на засягане на белия дроб рентгенография са 37,6%, $n=146$ пациента; с описана среднотежка степен на засягане са 92,5%, $n=308$, а с тежка степен на засягане са 98,2%, $n=107$ от пациентите със съответно описаните изменения.

Анализираните избрани лабораторни показатели, характеризиращи наличието на възпалителна активност, следват установената динамика в публикуваните доклади. COVID-19 протича с предимно с левкопения и при нашето проучване - пациентите са хоспитализирани при средни стойности на левкоцитите $7,14 \cdot 10^9/L$ (IQR 5,26-10,38 $\cdot 10^9/L$), което е в референтните граници ($3,5 \cdot 10^9/L$ - $10,5 \cdot 10^9/L$) на изследвания показател. Повисоките стойности на възпалителните маркери при първичния преглед в СО, характеризират по-тежка степен на инфекцията и водят до по-често до вземане на решение за хоспитализация на пациентите. Средната стойност на CRP е 98,66 mg/l (IQR 40,31mg/l-163,91mg/l) спрямо медианата на CRP 15,07mg/l (IQR 5,22mg/l-40,76mg/l) при

нехоспитализираните болни. Пациентите, насочени за домашно-амбулаторно лечение са имали средна стойност на LDH 221,0 U/l (IQR 185,0 U/l– 282,0 U/l), докато средна стойност на LDH при хоспитализираните болни е значимо по-висока 351,0 U/l (IQR 272,0 U/l - 485,5 U/l). Средните стойности на феритина, като възпалителен маркер, свързан с развитието на цитокиновата буря, също са по-високи при хоспитализираните пациенти 689,3 ng/ml (IQR 363,0 ng/ml-1397,0 ng/ml) спрямо 203,1ng/ml (IQR 96,0 ng/ml -373,4 ng/ml) при насочените за амбулаторно лечение заболели. По-високите стойности на серумния феритин са свързани с по-тежко клинично протичане, по-висок риск от прогресия и необходимост от интензивно лечение. Д-димерът като маркер за увеличена тромбогенна активност е по-висок при хоспитализираните болни 0,7 µg /ml (IQR 0,4 µg /ml-1,5µg/ml) спрямо 0,4 µg/ml (IQR 0,2/ µg ml-0,6µg /ml) при амбулаторно лекувани пациенти. Стойностите на всички включени в проучването лабораторни показатели показват статистически значима разлика в двете групи пациенти- хоспитализирани и насочени за амбулаторно –домашно лечение (p<0,001).

Различията в изследваните показатели при двете групи сравнявани пациенти са онагледени чрез резултатите от логистичният регресионен анализ (Табл.4).

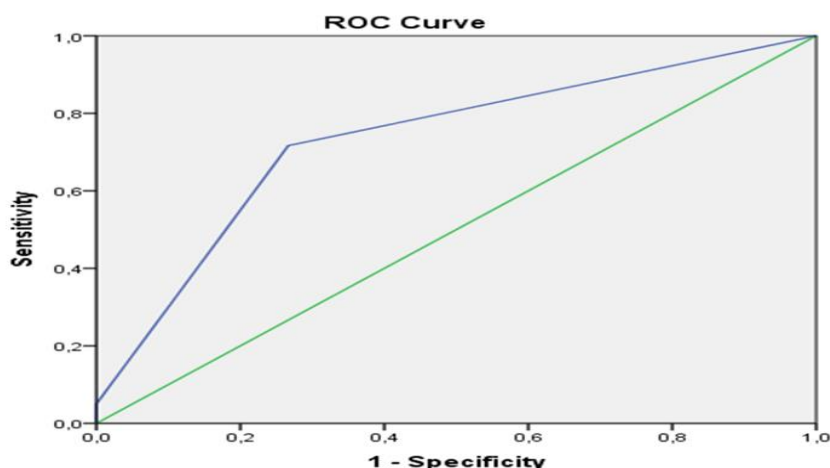
Табл. 4 Значими рискови фактори за хоспитализация (единични и множествен модели на бинарен логистичен регресионен анализ)

	Единични модели (univariate)				Множествен модел (multivariate)			
	p	HR	95% C.I.for HR		p	HR	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Възраст	<0,001	1,042	1,034	1,050				
Пол	<0,001	0,579	0,461	0,727				
Артериална хипертония	<0,001	3,665	2,902	4,630	0,018	6,597	1,384	31,456
Захарен диабет (да/не)	<0,001	3,320	2,291	4,810				
Затлъстяване	<0,001	6,290	2,787	14,196				
ИБС	<0,001	4,109	2,823	5,981				
МСБ	<0,001	5,465	2,821	10,590				
ПАБ	<0,001	4,630	2,294	9,343				
Бъбречно заболяване (да/не)	<0,001	14,221	5,096	39,687				
ХОББ	0,001	2,252	1,373	3,695				
Онкологично заболяване	<0,001	4,335	2,636	7,129				
Други	<0,001	2,308	1,634	3,258				
Придружаващи заболявания (да/не)	<0,001	5,023	3,912	6,450				
Брой придружаващи заболявания	<0,001	2,316	2,051	2,615				
Транспорт до СО	<0,001	12,195	6,291	23,641				
Температура	<0,001	2,480	2,001	3,073				

SpO2	<0,001	0,584	0,547	0,623				
Пулс	<0,001	1,042	1,033	1,051				
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	<0,001	1,114	1,073	1,157				
Рентген на БД	<0,001	10,743	8,394	13,751				
КТ	0,003	6,671	1,903	23,386	0,063	4,410	0,923	21,071
Верифициращ тест	<0,001	0,504	0,394	0,645				
Левкоцити	<0,001	1,194	1,149	1,241	0,048	1,555	1,004	2,409
Лимфоцити	<0,001	0,644	0,533	0,780				
СРП	<0,001	1,021	1,019	1,024				
ЛДХ	<0,001	1,011	1,009	1,012				
Феритин	<0,001	1,003	1,002	1,003				
Д-димер	<0,001	1,944	1,622	2,330				

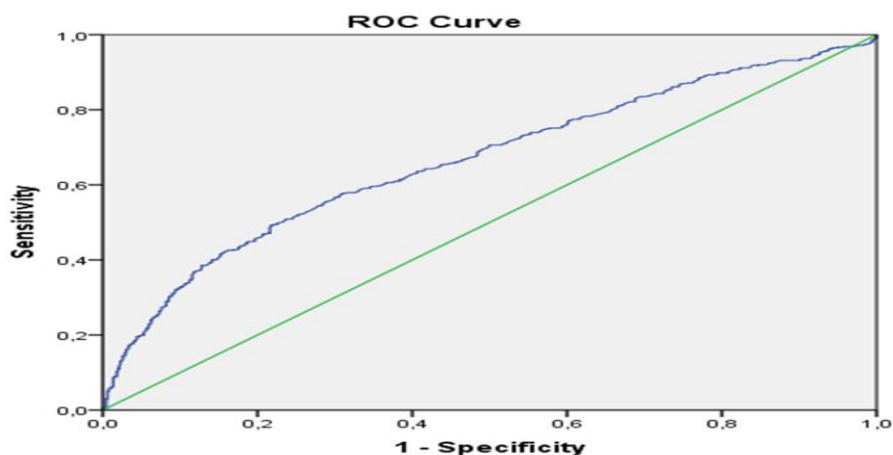
При единичните модели всички проследени рискови фактори са значими за хоспитализация. В множествения модел като значими са останали само 3 от факторите: артериална хипертония (АХ), резултата от КТ и броя на левкоцитите. Нивото на значимост на резултата от КТ е гранично ($p=0,063$).

С ROC-криви са определени кът оф стойности на левкоцитите и резултатите от КТ. Нивото на левкоцити в кръвта има добра диагностична стойност за определяне риска от хоспитализация (area under the curve 0,664 95% CI 0,634-0,694, $p<0,001$). Cut off е определен при 7,265.109/L и нагоре, с чувствителност 49,2% и специфичност 78,2%. Интересен извод е, че броят на левкоцитите 7,265.109/L е нормална стойност в референтни граници 3,5-10,5.109/L, но вирусната инфекция COVID-19 протича с левкопения, с което може да се обясни получения резултат (Фиг. 7).



Фиг. 7 ROC-крива на стойностите на левкоцитите при пациенти с COVID-19

Резултатите от КТ имат също добра диагностична стойност за определяне на риска от усложнено протичане на COVID-19 и необходимостта от болнично лечение (area under the curve 0,732 95% CI 0,591-0,873, p=0,006). Cut off е определен при пациенти с резултат от КТ на бял дроб със среднотежка степен на засягане и повече, с чувствителност 71,7% и специфичност 73,3% (Фиг.8).



Фиг. 8 ROC-крива на резултатите от КТ на бял дроб при пациенти с COVID-19

Двете променливи са рекодирани съобразно получените кът оф стойности и трите установени като значими фактори в множествения логистичен регресионен анализ са тествани отново (Табл. 5).

Табл. 5 Значими рискови фактори за хоспитализация (множествен модел на бинарен логистичен регресионен анализ)

Показатели	Множествен модел (multivariate)			
	p	HR	95% C.I.for EXP(B)	
Lower			Upper	
Артериална хипертония	0,035	4,165	1,102	15,748
КТ (лека спрямо средно тежка и тежка степен на засягане)	0,049	4,086	1,009	16,553
Левкоцити (под 7,265 спрямо 7,265+)	0,076	7,376	0,811	67,096

Анализираните данни показват че,

- Наличието на АХ води до 4,165 пъти по-висок риск от прогресия на заболяването и необходимост от хоспитализация;
- Средно тежка или тежка степен на засягане на белия дроб от вируса на SARS-CoV-2, установена с КТ, води до 4,086 пъти по-висок риск от болнично лечение;

- Нива на левкоцитите от $7,265.10^9/L$ и повече водят до 7,376 пъти по-висок риск от хоспитализация. Нивото на значимост на фактора брой левкоцити е гранично ($p=0,076$).

Доказа се, че наличието на придружаващо заболяване е рисков фактор, както и мъжкият пол, но не се доказва зависимост между мъжкия пол и наличието на придружаващо заболяване като показател за значимо по-честата хоспитализация сред мъжете. Подтвърждава се, че мъжкият пол е независим рисков фактор за усложнена клинична изява на COVID-19. И сред пациентите с поне едно придружаващо заболяване, и сред тези без нито едно, мъжете са хоспитализирани значимо по-често ($p<0,001$) (Табл. 6).

Табл. 6 Решение за терапевтично поведение в зависимост от пола и наличието на придружаващи заболявания

	Изход от СО след терапевтично решение				p			
	Домашно-амбулаторно лечение		Хоспитализация					
	п	%	п	%				
Придружаващи заболявания (да/не)	не	пол	мъж	216	67,9%	102	32,1%	<0,001
			жена	160	87,0%	24	13,0%	
	да	пол	мъж	130	30,8%	292	69,2%	
			жена	151	45,5%	181	54,5%	

Сравнени са клиничните и лабораторни показатели при пациенти с поне едно придружаващо заболяване, насочени за домашно-амбулаторно или болнично лечение с показателите при пациенти без придружаващо заболяване (Табл. 7).

Табл. 7 Сравнявани показатели при пациенти с/без придружаващи заболявания, насочени за домашно-амбулаторно лечение

	Домашно-амбулаторно лечение						p
	Придружаващи заболявания (да/не)						
	не			да			
	Median	Percentile 25	Percentile 75	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Температура	36.7	36.5	36.9	36.7	36.5	36.9	0.510
<i>SpO2</i>	97	96	98	97	95	97	<0,001
Пулс	82	80	90	80	77	90	0.332

Брой дни със симптоми до прегледа в СО	6	5	7	6	4	7	0.841
Левкоцити	5.78	4.50	7.11	5.54	4.52	6.97	0.545
Лимфоцити	1.41	1.08	1.80	1.23	0.90	1.62	<0,001
CRP	12.03	3.39	32.07	21.57	7.83	51.28	<0,001
LDH	206.5	178.0	269.0	239.0	202.0	299.0	<0,001
Феритин	176.1	80.9	343.1	234.7	116.4	423.0	0.001
Д-димер	0.35	0.20	0.54	0.43	0.29	0.70	<0,001

При пациентите, насочени за домашно амбулаторно лечение в зависимост от наличието на коморбидност или не, се установява значима разлика в средните нива на кислородна сатурация. При пациентите с коморбидности тя е по-ниска (макар да са с еднаква медиана), $p < 0,001$. Насочените за амбулаторна терапия болни с коморбидности имат статистически значимо по-ниски нива на лимфоцитите $1,23 \cdot 10^9/L$ (0.90-1.62), $p < 0,001$; по-високи стойности на възпалителните маркери CRP 21.57 mg/l (7.83-51.28), $p < 0,001$; LDH 239.0 U/l (202.0-299.0), $p < 0,001$; феритин 234.7 ng/ml (116.4-423.0), $p = 0,001$ и по-висок Д-димер 0.43 $\mu\text{g/ml}$ (0.29-0.70), $p < 0,001$ в сравнение с насочените за домашно –амбулаторни лечение пациенти без придружаващи заболявания.

При насочените за болнично лечение пациенти с придружаващи заболявания се установява по-малък брой дни със симптоми до влошаване на клиничното състояние и преглед в СО (макар медианите да са еднакви) 7(5-8) в сравнение с тези без коморбидности, $p < 0,001$, както и сигнификантно по-високо нивото на Д-димер 0,82 $\mu\text{g/ml}$ (0.45-1.61); $p = 0,001$) (Табл. 8).

Табл. 8 Сравнявани показатели при пациенти с/без придружаващи заболявания, насочени за болнично лечение

	Хоспитализация						p
	Придружаващи заболявания (да/не)						
	не			да			
	Median	Percentile 25	Percentile 75	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Температура	37.0	36.7	37.5	36.8	36.6	37.4	0.209
SpO2	92	88	96	91	86	95	0.167
Пулс	95	80	105	90	80	102	0.181
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	7	6	10	7	5	8	<0,001
Левкоцити	6.97	5.28	10.71	7.24	5.26	10.26	0.839

Лимфоцити	1.04	0.78	1.41	1.00	0.73	1.30	0.147
CRP	92.49	39.75	145.45	99.20	41.30	170.82	0.148
LDH	378.5	268.0	500.0	343.5	274.0	474.0	0.532
феритин	845.9	445.0	1518.3	675.1	346.6	1343.0	0.010
Д-димер	0.58	0.40	0.99	0.82	0.45	1.61	0.001

Според клиничните характеристики на двете групи пациенти, първоначално насочени за домашно-амбулаторно или болнично лечение след преглед в СО:

- Мъжете са хоспитализирани значимо по-често ($p < 0,001$), независимо от наличието или не на придружаващо заболяване;
- Пациентите с коморбидности, насочени за домашно амбулаторно лечение имат по-ниски лимфоцити ($p < 0,001$), по-високи стойности на възпалителните маркери ($p < 0,001$; $p = 0,001$) и Д-димер ($p < 0,001$) при първичен преглед в СО в сравнение с насочените за домашно лечение болни без придружаващи заболявания.
- При пациентите с коморбидности, COVID-19 прогресира по-бързо в сравнение с пациентите без придружаващи заболявания, отчетено като брой дни от началото на симптоматиката до хоспитализация с еднаква медиана, но различен размах 7 (5-8), $p < 0,001$ и има по-висок риск от тромбемболични инциденти (Д-димер 0,82 (0,45-1,61), $p = 0,001$).

6. Рискови фактори за прогресия на COVID-19 и хоспитализация при амбулаторно лекувани пациенти по данни от първичен и контролен преглед в СО.

На 69 (10,5%) от всички анализирани пациенти, лекувани в домашно-амбулаторни условия, е направен контролен преглед след средно 5 дни (4-6). 37 (53,6%) от тях са хоспитализирани поради влошаване на клиничното състояние, а двама (0,3%) от приетите в болница са починали след хоспитализацията.

Потърсени са предикторите за влошаване състоянието на амбулаторно лекуваните пациентите.

Първоначалните показатели са сравнени между две групи:

- **Първа група** - пациенти, които след реализиран контролен преглед в СО отново са насочени за продължаване на терапията в домашно-амбулаторни условия;

- **Втора група** - пациенти, при които има прогресия на заболяването и след контролния преглед са хоспитализирани (табл. 9 и табл. 10).

Табл. 9 Сравнение на двете групи пациенти след контролен преглед по категорийните променливи

Категорийни променливи		Хоспитализирани след контролен преглед в СО				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Пол	мъж	19	43,2%	25	56,8%	0,480
	жена	13	52,0%	12	48,0%	
Артериална хипертония	не	22	59,5%	15	40,5%	0,019
	да	10	31,3%	22	68,8%	
Захарен диабет (не, ИНЗЗД, ИЗЗД)	не	28	47,5%	31	52,5%	0,864
	ИНЗЗД	3	37,5%	5	62,5%	
	ИЗЗД	1	50,0%	1	50,0%	
Захарен диабет (да/не)	не	28	47,5%	31	52,5%	0,662
	да	4	40,0%	6	60,0%	
Затлъстяване	не	30	45,5%	36	54,5%	0,471
	да	2	66,7%	1	33,3%	
ИБС	не	28	49,1%	29	50,9%	0,319
	да	4	33,3%	8	66,7%	
МСБ	не	31	47,0%	35	53,0%	0,643
	да	1	33,3%	2	66,7%	
ПАБ	не	30	45,5%	36	54,5%	0,471
	да	2	66,7%	1	33,3%	
ХБН/ОБН	не	32	46,4%	37	53,6%	
	да	0	0,0%	0	0,0%	
ХОББ	не	30	46,9%	34	53,1%	0,767
	да	2	40,0%	3	60,0%	
Онкологично заболяване	не	29	46,0%	34	54,0%	0,852
	да	3	50,0%	3	50,0%	
Други	не	30	47,6%	33	52,4%	0,503
	да	2	33,3%	4	66,7%	
Придружаващи заболявания (да/не)	не	16	61,5%	10	38,5%	0,050
	да	16	37,2%	27	62,8%	
Транспорт до СО	самоход	32	46,4%	37	53,6%	
	с линейка	0	0,0%	0	0,0%	
Рентген на БД	норма	16	53,3%	14	46,7%	0,394
	лека степен на засягане	13	38,2%	21	61,8%	
	средно тежка степен на засягане	3	60,0%	2	40,0%	
	тежка степен на засягане	0	0,0%	0	0,0%	
КТ	лека степен на засягане	1	50,0%	1	50,0%	0,386

	средно тежка степен на засягане	0	0,0%	1	100,0%	
	тежка степен на засягане	0	0,0%	0	0,0%	
Рентген на БД при контролния преглед	норма	14	93,3%	1	6,7%	<0,001
	лека степен на засягане	16	64,0%	9	36,0%	
	средно тежка степен на засягане	2	7,7%	24	92,3%	
	тежка степен на засягане	0	0,0%	3	100,0%	

Табл. 10 Сравнение на двете групи пациенти след контролен преглед по количествените променливи от първоначалния преглед и при контролния преглед

Количествени променливи	Хоспитализирани след контролен преглед						p
	не			да			
	медиана	IQR		медиана	IQR		
Възраст	53	43	69	62	54	72	0,060
Брой придружаващи заболявания	1	0	2	1	0	2	0,110
Температура	36,70	36,50	36,85	36,80	36,70	37,80	0,123
SpO2	97	96	98	96	95	98	0,607
Пулс	82	80	90	90	80	104	0,086
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	7	5	8	5	3	7	0,103
Левкоцити	5,52	4,64	7,20	5,47	4,55	6,22	0,512
Лимфоцити	1,36	1,11	1,66	1,00	0,87	1,24	0,015
CRP	21,81	11,76	52,60	40,79	19,30	92,18	0,085
LDH	266,00	213,00	348,00	240,00	219,00	310,00	0,971
Феритин	261,50	141,00	644,60	355,80	237,80	583,60	0,248
Д-димер	0,41	0,22	0,81	0,42	0,28	0,72	0,892
Контролен преглед след дни	5	5	8	5	3	6	0,044
SpO2 контролен преглед	97	96	98	91	90	93	<0,001
Левкоцити контролен преглед	8,44	6,47	10,27	7,72	5,43	9,74	0,274
Лимфоцити контролен преглед	1,47	1,19	2,48	0,96	0,80	1,21	<0,001
CRP контролен преглед	15,44	7,54	37,43	103,73	54,22	164,10	<0,001
LDH контролен преглед	246	219	288	331	262	421	<0,001
Феритин контролен преглед	377,20	195,00	516,30	582,90	378,70	1386,90	0,001
Д-димер контролен преглед	0,61	0,34	1,10	0,64	0,32	1,26	0,518

Доказа се отново връзка между влошаване на клиничното състояние, последващата хоспитализация след контролен преглед и наличието на артериална

хипертония преди заболяването ($p=0,019$), като сред хоспитализираните хипертониците са 68,8%, докато сред лекуваните амбулаторно са едва 31,3%.

Рентгенографията при контролния преглед е очаквано значимо различна при сравняваните групи пациенти. На всички пациенти при контролния преглед за оценка на обективното състояние е направена контролна рентгенография на белия дроб. Прогресията по площ на рентгенологичните изменения при контролния преглед е индикация за хоспитализацията на пациентите и съответно с нарастване количеството на измененията, се увеличава дела на хоспитализираните ($p<0,001$).

Насочените за болнично лечение пациенти след контролен преглед са с по-висока възраст 62 (54-72), но значимостта на фактора възраст е гранична ($p=0,06$). Хоспитализираните пациенти след контролен преглед са с влошена сатурация 91% (90-93), $p<0,001$ и с по-висок пулс 90/мин (80-104), но значимостта на сърдечната честота е гранична ($p=0,086$). Значимо по-ниски са лимфоцитите 0,96 (0,80-1,21), $p<0,001$ при хоспитализираните след контролен преглед пациенти., а възпалителните маркери са значимо по-високи, указващи прогресия на заболяването и съответно водещи до преоценка терапевтичното решение за продължаване на лечението в болнични условия: CRP 103,73 (54,22-164,10), $p<0,001$; LDH 331 (262-421); $p<0,001$ и феритин 582,90 (378,70-1386,90); $p=0,001$.

Пациентите с необходимост от хоспитализация след контролен преглед са се влошили по-бързо и са дошли по-рано за вторичен преглед (еднаква медиана, но по-нисък 75-ти перцентил) 5 дни (3-6); разликата е значима ($p=0,044$).

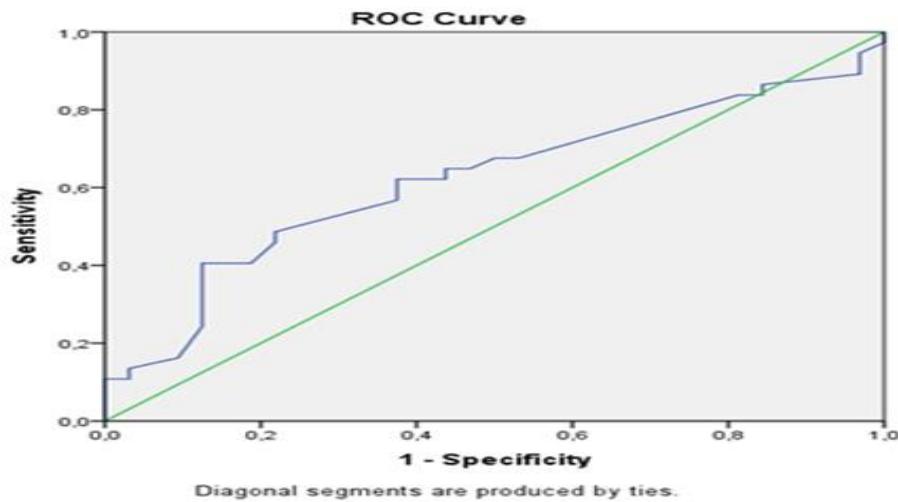
Със значимите показатели в единичните модели на логистичния регресионен анализ е направен множествен модел (Табл. 11).

Табл. 11 Единичен и множествен модел на значимите фактори за хоспитализация след контролен преглед

	Единични модели (univariate)				Множествен модел (multivariate)			
	p	HR	95% CI		p	HR	95% CI	
Възраст	0,081	1,029	0,996	1,064				
Артериална хипертония	0,021	3,227	1,193	8,725	0,019	3,448	1,230	9,661
Придружаващи заболявания (не/да)	0,052	2,700	0,990	7,364				
Пулс при първоначалния преглед	0,065	1,035	0,998	1,074	0,055	1,038	0,999	1,078
Лимфоцити при първоначалния преглед	0,107	0,498	0,213	1,162				
CRP	0,065	1,012	0,999	1,025				

В множествения модел като значим фактор остава наличието на АХ като коморбидност, увеличаващ рискът от прогресия при амбулаторно лекуваните пациенти с 3,448 пъти. Ускореният пулс при първичен преглед има гранична значимост за прогресията на инфекцията ($p=0,055$; HR 1,038). Изводът от анализа е, че тези два фактора (наличието на АХ и висока сърдечна честота) трябва да се вземат под внимание при първоначалната оценка на състоянието на пациента, като допълнителни предиктори за усложнено протичане на COVID-19, при вземане на правилно последващо решението за терапевтично поведение.

С ROC-крива е определена кът оф стойност на сърдечната честота, като не се доказва значимостта ѝ, $p=0,088$ (Фиг.9).



Фиг. 9 ROC-крива за диагностичната стойност на сърдечна честота

При сравняване на показателите на пациентите от първичен и контролен преглед в СО е установено, че :

- Наличието на АХ като придружаващо заболяване е рисков фактор за прогресия на заболяването (0,019, HR 3,448), при амбулаторно лекувани пациенти;
- По-високата сърдечна честота на пациентите при първичен преглед в СО е фактор с гранична значимост ($p=0,055$, HR 1,038) за усложна еволюция на COVID-19;
- Основни клинични характеристики, насочващи към прогресия на заболяването и необходимост от продължаване на лечението в болнични условия при амбулаторно лекувани пациенти след контролен преглед са понижена кислородна сатурация, повишени възпалителни маркери и прогресия на измененията, установени с рентген и/или КТ на бял дроб.

7. Рискови фактори за летален изход при хоспитализираните пациенти с COVID-19 по данни от първичния преглед в СО

Прогностичните фактори за смърт са проследени при 599 пациенти, насочени за болнично лечение след преглед в СО (Табл. 12), разделени в две групи:

- **Първа група** – изписани (оздравяли) пациенти след хоспитализация;
- **Втора група** - починали пациенти по време на хоспитализация.

Табл. 12 Разпределение на двете сравнявани групи пациенти по категорийните променливи в анализа

Категорийни променливи		Изход от заболяването (само сред хоспитализираните пациенти)				p
		Изписан след хоспитализация		Починал по време на хоспитализация		
		п	%	п	%	
Пол	мъж	312	79,2%	82	20,8%	0,708
	жена	165	80,5%	40	19,5%	
Артериална хипертония	не	191	85,7%	32	14,3%	0,005
	да	286	76,1%	90	23,9%	
Захарен диабет (не, ИН, ИЗ)	не	390	80,2%	96	19,8%	0,571
	ИНЗЗД	86	80,4%	21	19,6%	
	ИЗЗД	1	16,7%	5	83,3%	
Захарен диабет (да/не)	не	390	80,2%	96	19,8%	0,439
	да	87	77,0%	26	23,0%	
Затлъстяване	не	450	80,2%	111	19,8%	0,175
	да	27	71,1%	11	28,9%	
ИБС	не	388	82,0%	85	18,0%	0,005
	да	89	70,6%	37	29,4%	
МСБ	не	441	80,5%	107	19,5%	0,094
	да	36	70,6%	15	29,4%	
ПАБ	не	453	81,0%	106	19,0%	0,001
	да	24	60,0%	16	40,0%	
ХБН/ОБН	не	453	82,2%	98	17,8%	<0,001
	ХБН	16	47,1%	18	52,9%	
	Хрониодиализа	8	57,1%	6	42,9%	
Бъбречно заболяване (да/не)	не	453	82,2%	98	17,8%	<0,001
	да	24	50,0%	24	50,0%	
ХОББ	не	444	80,7%	106	19,3%	0,026
	да	33	67,3%	16	32,7%	
Онкологично заболяване	не	427	81,5%	97	18,5%	0,003
	да	50	66,7%	25	33,3%	
Придружаващи заболявания (да/не)	не	105	83,3%	21	16,7%	0,246
	да	372	78,6%	101	21,4%	
Транспорт до СО	самоход	425	84,3%	79	15,7%	<0,001
	с линейка	52	54,7%	43	45,3%	
Рентген на БД	норма	35	92,1%	3	7,9%	<0,001
	лека степен на засягане	132	90,4%	14	9,6%	
	средно тежка степен на засягане	245	79,5%	63	20,5%	

	тежка степен на засягане	65	60,7%	42	39,3%	
КТ	лека степен на засягане	17	100,0%	0	0,0%	0,132
	средно тежка степен на засягане	34	85,0%	6	15,0%	
	тежка степен на засягане	2	66,7%	1	33,3%	

При анализиране на данните от първичния преглед в СО на сравняваните две групи пациенти, се установява, че починалите по време на хоспитализацията мъже са повече (n=82; 20,8% от всички хоспитализирани мъже), сравнени с починалите жени (n=40; 19,5% от хоспитализираните жени), като няма значима статистическа разлика (p=0,708).

Доказа се връзка между изхода (оздравели/починали болни) след болнично лечение и наличието на някои придружаващи заболявания. Статистически значимо по-висок е дялът на починалите пациенти с АХ (23,9%, отнесен към 14,3% починали без АХ, p=0,005). В групата на починалите пациенти с коморбидности е значимо по-висок дялът на починалите с придружаващи ИБС (29,4%, p=0,005), ПАБ (40,0%, p=0,001), ХБН (52,9%, p<0,001), ХООБ (32,7%, p=0,026) и онкологично заболяване (33,3%, p=0,003). Онкологично заболяване е посочено като придружаващо заболяване както при пациенти, които към момента на първичния преглед в СО провеждат химиотерапия и/или лъчетерапия, така и пациенти, съобщаващи в анамнезата си изобщо за злокачествено заболяване.

Пациентите с летален изход от болничното лечение са сигнификантно повече сред транспортираните с линейка болни до СО (45,3% спрямо 15,7% от пристигналите на самоход до СО) (p<0,001).

Данните от рентгенологичните изследвания показват пропорционална зависимост между степента на установеното увреждане и смъртността. По-тежкото засягане на белия дроб, установено с рентген е свързано със сигнификантно нарастване дела на починалите (p<0,001). Починалите пациенти с нормален рентгенов образ при приемането са 7,9%, с лека степен на засягане на белия дроб са 9,6%; със средно тежка степен на засягане 20,5% и с тежка степен на засягане 39,3%. Тази тенденция се запазва и при пациентите, изследвани с КТ, но броят им е малък и не се доказва значима връзка (p=0,132) (Табл. 12).

Подтвърдено е, че починалите пациенти от COVID-19 са по-възрастни 67 г. (50-77) спрямо 61 г. (51-70), p=0,003 при изписаните пациенти и имат повече коморбидности

2 (1-3; $p < 0,001$). При първичния преглед в СО, пациентите с летален изход след хоспитализация, са били с по-бързо влошаване на клиничното състояние, отчетено в дни от началото на първите симптоми до преглед в СО, средно 6 дни (4-7; $p = 0,002$). При тях е регистрирана по-ниска кислородна сатурация $SpO_2 = 86\%$ (77-92), $p < 0,001$ спрямо $SpO_2 = 92\%$ (89-95) при изписаните и по-висока сърдечна честота в покой 100/мин (88-110) спрямо пулс 90/мин (80-101) при оздравелите болни ($p < 0,001$) (Табл. 13).

Табл. 13 Сравнение на двете групи пациенти по количествените променливи в анализа

Количествени променливи	Изход от заболяването (само сред хоспитализираните)						p
	Оздравял след хоспитализация			Починал по време на хоспитализация			
	Median	Percentile 25	Percentile 75	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Възраст	61	51	70	67	50	77	0,003
Брой придружаващи заболявания	1	1	2	2	1	3	<0,001
Температура	36,80	36,60	37,40	36,80	36,60	37,20	0,779
SpO₂	92	89	95	86	77	92	<0,001
Пулс	90	80	101	100	88	110,00	<0,001
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	7	5	10	6	4	7,0	0,002
Левкоцити	6,9	5,1	9,7	8,8	6,5	13,80	<0,001
Лимфоцити	1,0	0,8	1,3	0,9	0,6	1,29	0,006
CRP	88,5	37,0	155,0	132,6	61,7	238,56	<0,001
LDH	329	264	437	514	349	706	<0,001
Феритин	643,30	354,30	1251,10	1211,25	496,90	2128,55	<0,001
Д-димер	0,66	0,41	1,07	1,52	0,86	3,16	<0,001

Изходните лабораторните показатели в СО при починалите пациенти с COVID-19 са сигнификантно различни от изходните показатели на изписаните пациенти. Лекуваните в болница пациенти с летален изход са имали изходни по-високи левкоцити 8,8.10⁹/L (6,5-13,80) спрямо 6,9.10⁹/L (5,1-9,7), $p < 0,001$ и по-ниски лимфоцити 0,9.10⁹/L (0,6-1,29) спрямо 1,0.10⁹/L (0,8-1,3), $p = 0,006$. Сравняваните в проучването изходни възпалителните маркери и Д-димер също са били сигнификантно различни и повишени при починалите пациенти: CRP 132,6 mg/ml (61,7-238,56; $p < 0,001$) спрямо 88,5 mg/ml; LDH 514 U/l (349-706; $p < 0,001$) спрямо 329 U/L; феритин 1211,25 ng/ml (496,90-2128,55; $p < 0,001$) спрямо 643,3 ng/ml и Д-димер 1,52 µg/ml (0,86-3,16; $p < 0,001$) спрямо 0,66 µg/ml (Табл. 13).

В направения множествен модел на бинарен логистичен регресионен анализ като значими прогностични факторите за летален изход от COVID-19 останаха ХБН/ОБН,

брой придружаващи заболявания, SpO2, сърдечна честота, резултат от рентгеново изследване и възпалителният маркер LDH (Табл. 14).

Табл. 14 Значими рискови фактори за смъртност (единични и множествен модели на бинарен логистичен регресионен анализ)

	Единични модели (univariate)				Множествен модел (multivariate)			
	p	HR	95% C.I.for HR		p	HR	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Възраст	0,005	1,021	1,006	1,036				
Артериална хипертония	0,005	1,878	1,206	2,925				
Захарен диабет (да/не)	0,439	1,214	0,743	1,985				
ИБС	0,005	1,898	1,211	2,975				
ПАБ	0,002	2,849	1,462	5,551				
ХБН/ОБН	<0,001	2,682	1,709	4,208	0,035	2,048	1,052	3,985
Бъбречно заболяване (да/не)	<0,001	4,622	2,521	8,477				
ХОББ	0,028	2,031	1,078	3,827				
Онкологично заболяване	0,003	2,201	1,298	3,733				
Брой придружаващи заболявания	<0,001	1,336	1,162	1,535	0,001	1,480	1,179	1,859
Транспорт до СО	<0,001	4,449	2,780	7,118				
SpO2	<0,001	0,909	0,888	0,931	0,001	0,943	0,913	0,973
Пулс	<0,001	1,030	1,016	1,044	0,019	1,021	1,003	1,039
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	0,023	0,925	0,865	0,989				
Рентген на БД	<0,001	2,309	1,723	3,095	0,040	1,542	1,019	2,333
Левкоцити	<0,001	1,123	1,075	1,173				
Лимфоцити	0,867	0,989	0,871	1,124				
CRP	<0,001	1,006	1,004	1,008				
LDH	<0,001	1,005	1,004	1,006	<0,001	1,004	1,002	1,005
Феритин	<0,001	1,000	1,000	1,001				
Д-димер	<0,001	1,090	1,048	1,133				

С ROC-криви са определени кът оф стойности на останалите в множествения анализ параметри, а съобразно тях, променливите са рекодирани и тествани отново в множествен логистичен регресионен анализ (Табл.15, табл. 16).

Табл. 15 Резултати от ROC-кривите и определяне на кът оф стойности

	Площ под кривата (AUC)	Стандартна грешка	p	AUC 95% CI		Кът оф	Чувствителност	Специфичност
брой придружаващи заболявания	0,605	0,030	<0,001	0,546	0,665	3 и повече	39,3%	80,1%

SpO2	0,743	0,025	<0,001	0,694	0,793	89,5 и по-малко	64,8%	71,7%
пулс	0,625	0,028	<0,001	0,570	0,680	91 и повече	64,8%	55,6%
резултат от рентгеново изследване	0,659	0,027	<0,001	0,606	0,713	тежка степен на засягане	86,1%	35,0%
LDH	0,741	0,028	<0,001	0,686	0,796	451 и повече	60,6%	78,4%

Табл. 16 Множествен бинарен логистичен регресионен анализ с рекодираните съобразно избраните кът оф стойности променливи

	p	HR	95% CI	
ХБН/ОБН	0,058	1,816	0,979	3,369
Брой придружаващи заболявания (под 3; 3 и повече)	<0,001	3,695	1,981	6,891
SpO2 (90+; <90)	<0,001	3,267	1,927	5,537
Пулс (<91; 91+)	0,028	1,761	1,063	2,919
рентген на БД (норма, лека, средно тежка степен на засягане; тежка степен на засягане)	0,017	1,984	1,133	3,476
LDH (<451; 451+)	<0,001	3,416	2,034	5,736

Доказа се, че наличието на придружаващи заболявания е рисков фактор за летален изход. Не се доказва значима разлика в смъртността по пол. Не се доказва връзка между пола и изхода от COVID-19 след хоспитализация нито в групата с, нито в групата без проследените придружаващи заболявания АХ, ЗД, ИБС, ПАБ, МСБ, ХБН, ХОББ, онкологично заболяване, затлъстяване. **Не се доказва връзка между пола и изхода от заболяването нито в групата с поне едно, нито в групата без нито едно придружаващо заболяване.**

Сравнени са клиничните променливи и лабораторните показатели на **изписаните и починали пациенти, в зависимост от наличието или не на поне едно придружаващо заболяване.**

Сред хоспитализираните, чието лечение е завършило с оздравяване от болницата, пациентите с коморбидности имат по-кратък период от начало на симптомите до хоспитализация при еднаква медианна стойност 7 (5-9; $p=0,004$) и значимо по-високи нивата на Д-димер $0.70 \mu\text{g/ml}$ (0,42-1,23; $p=0.003$) в сравнение с изписаните пациенти без придружаващи заболявания. Доказа се гранична значимост на различията в SpO2 при двете групи пациенти ($p=0,057$). Интересен резултат в проучването е, че пациентите без придружаващи заболявания, реагират при COVID-19 с по-високи стойности на възпалителния маркер феритин, в сравнение с пациентите с коморбидности 741.2 ng/ml (421.2-1420.7, $p=0,045$) (Табл. 17).

Табл. 17 Сравнявани изходни показатели при пациенти с/без придружаващи заболявания, изписани след болнично лечение.

	Изписан след хоспитализация						p
	Придружаващи заболявания (да/не)						
	не			да			
	Median	Percentile 25	Percentile 75	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Температура	36.9	36.7	37.5	36.8	36.5	37.4	0.377
SpO2	93	90	96	92	88	95	0.057
Пулс	95	80	104	90	80	100	0.309
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	7	6	10	7	5	9	0.004
Левкоцити	6.94	5.13	9.82	6.86	5.08	9.62	0.596
Лимфоцити	1.04	0.85	1.35	1.03	0.77	1.33	0.473
CRP	92.69	39.17	146.36	85.69	36.97	156.92	0.732
LDH	349.0	258.0	450.0	327.9	267.0	429.0	0.328
Феритин	741.2	421.2	1420.7	608.9	341.8	1198.0	0.045
Д-димер	0.52	0.37	0.84	0.70	0.42	1.23	0.003

При починалите в болница, пациентите с коморбидности са със значимо по - бърза прогресия на заболяването от начало на първи симптоми до хоспитализация 5 дни (4-7; $p=0,036$) и значимо по-високи стойности на CRP (162.40 mg/l (61,73-265,42; $p=0,029$). При починалите пациенти без коморбидности установихме по-високи стойности на феритин 1606.8 ng/ml (797,4-2243,0), като показателят е с гранична значимост ($p=0,071$) (Табл. 18).

Табл. 18 Сравнявани изходни показатели при пациенти с/без придружаващи заболявания, починали по време на болнично лечение.

	Починал по време на хоспитализация						p
	Придружаващи заболявания (да/не)						
	не			да			
	Median	Percentile 25	Percentile 75	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Температура	37.0	36.7	37.3	36.8	36.6	37.2	0.219
SpO2	83	73	89	87	78	92	0.193
Пулс	105	91	115	100	88	106	0.090
Брой дни със симптоми до прегледа в СО	7	6	10	5	4	7	0.036
Левкоцити	8.92	6.22	14.39	8.63	6.79	13.07	0.924
Лимфоцити	1.01	0.70	1.60	0.82	0.56	1.28	0.128
CRP	86.43	65.20	125.90	162.40	61.73	265.42	0.029
LDH	500.0	440.0	608.0	522.5	343.0	719.7	0.975
Феритин	1606.8	797.4	2243.0	1035.9	395.3	2075.8	0.071
Д-димер	1.20	0.74	2.11	1.64	0.87	3.62	0.234

Въз основа на анализираниите показатели от първичния преглед в СО при сравняваните групи (изписани и починали) е установено че :

1. При SpO2 < 90%, измерена с пулсоксиметър в покой при първичен преглед в СО, рискът от смърт при хоспитализация е 3,267 пъти по-висок.
2. Сърдечна честота преди приемането ≥ 91 /мин. увеличава риска от смърт при хоспитализираните пациенти с 1,761 пъти.
3. Тежката степен на засягане на белия дроб при рентгенографското изследване в СО увеличава риска от смърт при пациентите, насочени за болнично лечение с 1,984 пъти.
4. Съпътстваща ХБН/ОБН води до 1,816 пъти по-висок риск от смърт при хоспитализираните пациенти. Нивото на значимост на фактора ХБН/ОБН е гранично ($0,05 < p < 0,10$).
5. При 3 и повече придружаващи заболявания рискът от смърт сред хоспитализираните пациенти е 3,695 пъти по-висок.
6. При стойности на LDH ≥ 451 U/L рискът от смърт при лекуваните в болница е 3,416 пъти по-висок.

7. Не се доказва връзка между пола и летален изход при COVID-19 нито в групата с поне едно, нито в групата без нито едно придружаващо заболяване.

Анализирани фактори в проучването са времето на престой на пациентите в Спешно отделение до вземане на решение за терапевтично поведение и влиянието на ранното приложение на моноклонални антитела в СО върху еволюцията на вирусната инфекция.

8. Време на престой на пациентите в Спешно отделение до вземане на решение за терапевтично поведение по време на пандемия

Влиянието на времето за престой на пациентите в СО за изчакване на преглед, диагностично уточняване и вземане на терапевтични решения върху смъртността при COVID-19, не е анализирано в публикуваните доклади. Проследихме времето на престой на пациентите, насочени за болнично лечение като организационен показател, влияещ на удовлетвореността на пациентите от получената медицинска помощ в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД по време на пандемията COVID-19.

Сравнени са две групи пациенти:

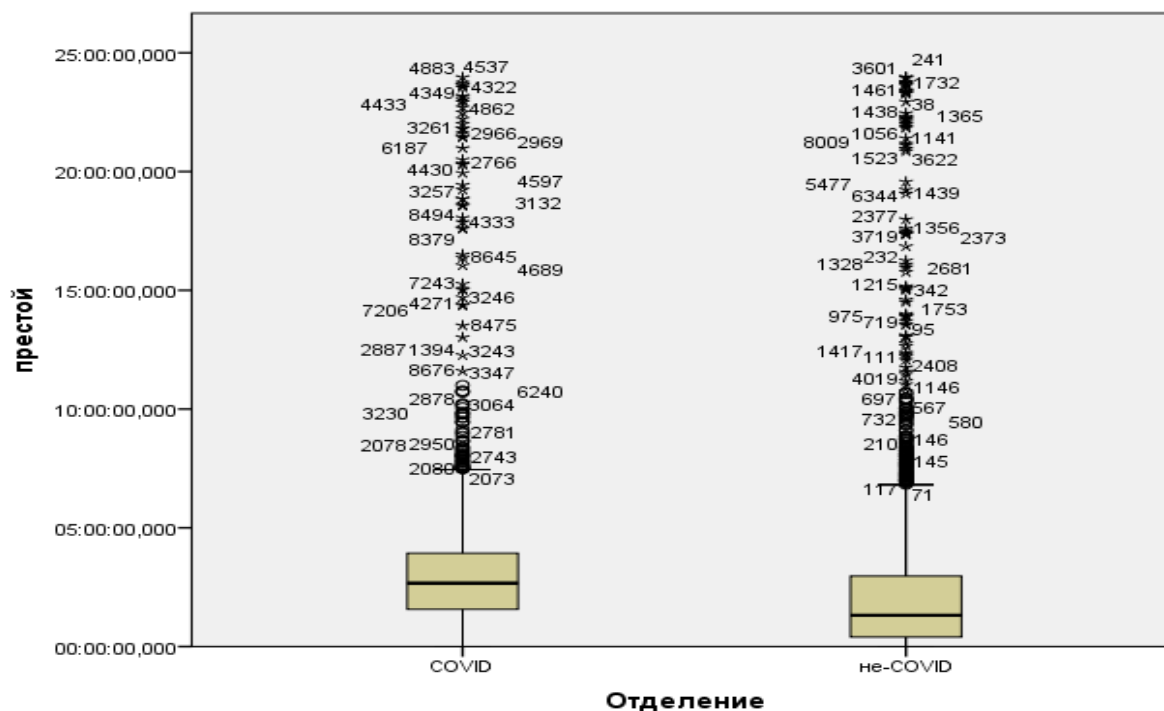
- **Първа група**, хоспитализирани болни във всички COVID-отделения;
- **Втора група**, хоспитализирани болни във всички други не-COVID-отделения.

Сравнявайки времето от постъпване в СО до хоспитализацията на двете съпоставени групи пациенти, е потвърдено, че престоят на пациенти в COVID-зоната е по-дълъг - медиана 02:40 часа (01:34 - 03:56), сравнен с престоя на пациентите преди хоспитализация в чистата зона на СО -медиана 01:19 часа (00:24 – 02:58) (табл. 19, фиг. 10).

Табл. 19 Време на престой в часове на пациенти в СО преди хоспитализация

Период	COVID			He-COVID			p
	Mean/h	Median/h	IQR (25-75)	Mean/h	Median/h	IQR (25-75)	
Общо	03:06	02:40	01:34 03:56	02:05	01:19	00:24 02:58	<0,000
2020г.		02:34	01:09 04:12		01:13	00:20 02:53	<0,001
2021г.		02:41	01:39 03:49		01:23	00:30 03:02	<0,001

Времето на престой на пациентите в СО от постъпването им до вземането на решение за терапевтично поведение не се променило съществено през двете проследени години както в COVID-залата, така и в чистата зала.



Фиг. 10 Време за престой в часове на пациенти в СО преди хоспитализация

Отчетени причини за удължения престой на пациентите в COVID – зоната на СО до хоспитализацията им са: вземане на назофарингеален секрет и изчакване на резултат от RT-PCR или кръвен тест за антитела при отрицателен БАТ/RT-PCR и клинична констелация за налично заболяване; извършване на образни изследвания в регламентирани часови интервали; удължено време за извършване на консултация със специалист; изчакване за освобождаване на болнични легла; затруднена работа в защитни костюми; обслужване от по-малък брой персонал (лекари, мед.сестри, санитарни) на по-голям брой пациенти по едно и също време.

9. Приложение на специфична противовирусна терапия в Спешно отделение

Недостатъчно анализиран и докладван в литературата фактор, влияещ върху преживяемостта при пациенти с COVID-19, е започването на специфична антивирусна терапия при високорискови амбулаторни пациенти, максимално рано или веднага след първичен преглед в Спешно отделение.

Първоначално специфичното антивирусно лечение беше насочено предимно към хоспитализирани болни. В хода на пандемията фокусът се измести към стартиране на ранна специфична терапия при амбулаторни пациенти в Спешно отделение с цел намаляване на вирусния товар и предотвратяване на усложнения. От ноември 2021г. в

СО на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД е започнато приложението на моноклонални антитела. Разполагахме с два медикамента: първоначално с ReGn-CoV2 (Casirivimab/Imdevimab), а в последствие и с Regkirona (regdanvimab).

Моноклоналните антитела (МАТ) са протеини на имунната система, разработени от единична клетъчна линия, която демонстрира висок афинитет към тяхната целева клетка. Моноклоналното антитяло е вид протеин, който е разработен да се свързва с шиповия протеин на SARS-CoV-2, като по този начин се предотвратява навлизането на вируса в клетките. Когато се използват като антивирусна терапия, неутрализиращите антитела играят незаменима роля в постигането на пасивен антивирусен имунитет и също така играят важна роля за предотвратяване или регулиране на много вирусни заболявания.

ReGn-CoV2 е комбинация от две рекомбинантни човешки моноклонални антитела (казиривимаб и имдевимаб). Дозата за един пациент е константна величина и не е зависима от теглото му. Пациентите получават единична интравенозна инфузия 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб.

Другото МАТ- Regkirona с активно вещество Regdanvimab, също е разработено да се свързва с шиповия протеин на SARS-CoV-2, но се дозира спрямо килограмите на пациента. Препоръчителната доза регданвимаб е 40 mg/kg при възрастни в единична интравенозна инфузия.

МАТ в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ЕАД са прилагани само при пациенти без необходимост от болнично лечение, с SpO₂ ≥ 94%, с рискови фактори за прогресия на заболяването, навършили 18г., тегло над 40кг. и отговарящи на следните критерии:

- Лабораторно потвърдена сигурна диагноза COVID-19 чрез PCR-тест и/или БАТ;
- Възраст над 18години;
- До 7 дни максимум от началото на развитието на първите симптоми;
- Тежест на заболяването лека до средно тежка, без прояви на дихателна недостатъчност и не изискваща кислородотерапия. Тежестта на заболяването при пациентите се определя от клиничното проявление, допълнено от резултатите от образна диагностика и лабораторни изследвания;
- Наличие на придружаващи заболявания, предполагащи прогресия на заболяването (онкологични заболявания, хипертония и ссз, диабет, затлъстяване, хбн и /или хемодиализа, след трансплантация на органи и болни на

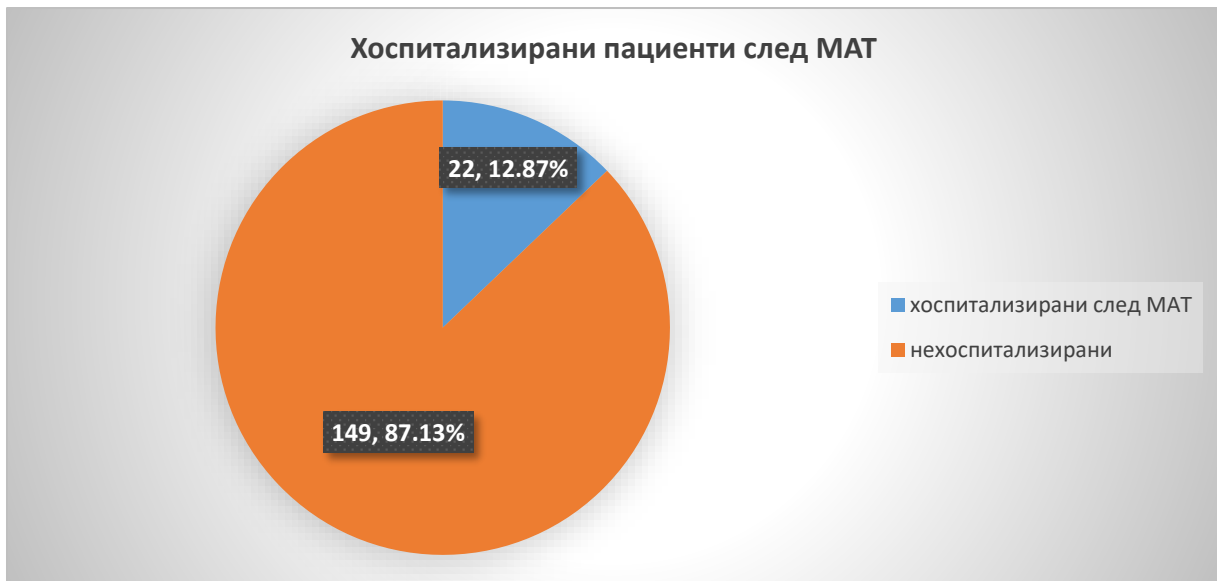
имуносупресивна терапия и др.), както и пациенти с противопоказания за поставяне на ваксина за COVID-19.

Сравнителната характеристика на пациенти с проведено амбулаторно лечение в Спешно отделение с моноклонални антитела (МАТ), показва, че терапията е приложена при малко по-голям брой мъже (n=88), сравнен с жените (n=83). Всички пациенти са с придружаващи заболявания, които предполагат влошаване на клиничната картина и прогресия на заболяването, като по-младите пациенти с възраст под 65г. (n=117) превъзхождат пациентите с възраст над 65г. (n=54) (Табл. 20). Лимитиращи фактори за терапията с МАТ са количествената наличност на медикаментите, убедеността на спешните медици в ползите от приложението им, както и личната информираност и писмено декларирано съгласие за приложението на МАТ от пациентите.

Табл. 20 Приложение на терапия с МАТ в СО за период 01.11.2021г-21.01.2022г

	общ брой	мъже	жени	18- 65г.	> 65г.	хоспит.	починали	риск.факт.
общ брой	171	88	83	117	54	22/12,87%	1/0,58%	171
ReGn-CoV2	132	65	67	92	40	13	0	132
Regkirona	39	23	16	25	14	9	1	39

Проследяването на пациентите след приложението на МАТ показва, че при 12,87% (n=22) заболяването е прогресирало, независимо от приложението им и те са били хоспитализирани, а при 1 (0,58%) пациент е настъпил летален изход (Фиг. 11). При 87,13% (n=149) пациенти, ранното приложение на МАТ е предотвратило развитие на тежко заболяване и необходимост от продължаване на лечението в болнични условия. Специфичната терапия е приложена при 51,46% (n=88) мъже и при 48,54% (n=83) жени с рискови фактори за прогресия на заболяването, като повече МАТ са приложени във възрастовата група от 18г. до 65г.(n=117) в сравнение с по-възрастните пациенти над 65г. възраст.



Фиг. 11 Ход на заболяването след приложение на МАТ

10. Изработени и прилагани в практиката алгоритми при пациенти с COVID-19 в СО на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

Основавайки се на анализираните прогностични фактори, са изработени алгоритми за идентифициране на високорисковите пациенти (триаж в СО); за лабораторна диагностика; за образна диагностика; за поведение при бременни жени, постъпващи за раждане; за амбулаторно приложение на МАТ; за изписване на пациентите от СО и вземане на решение за терапевтично поведение при невъзможност за хоспитализация на всички инфектирани пациенти. Тези алгоритми са променяни динамично, следвайки хода на пандемията и световните стратегии за диагностика и терапия. Приложени реално в практиката ни и тествани ежедневно, от тях отпаднаха някои предложения и останаха само ефективно действащите алгоритми. Тези алгоритми са използвани за изграждане на общата ни стратегия за диагностично-терапевтично поведение при пациентите с COVID-19 при първичен преглед в СО.

10.1 АЛГОРИТЪМ

за триаж в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в условията на пандемията COVID-19

1. Всички пациенти, потърсили медицинска помощ в СО, се триажират на входа на СО преди регистрация.
2. Снема се кратка епидемиологична и обща анамнеза.

3. При анамнестични показания се взема назофарингеален секрет за БАТ или RT-PCR. Пациенти с доказано инфекциозно заболяване се насочват към COVID – зона на СО.
4. Резултат от БАТ/ RT-PCR се изчаква в обособената междинна зона.
5. Насочване към съответната зона в СО за преглед според резултат от висурологичното изследване.
6. При триаж на пациент със съмнителен или потвърден COVID-19 задължително се обелязват и оценяват: начин на пристигане на пациента в СО- с линейка и екип на ЦСМП, друга линейка или на самоход; общо състояние на пръв поглед - наличие на цианоза; стидор; тахипнея; невъзможност за говорене; бледа кожа; увредена походка; обърканост; ажитираност; оценка ниво на съзнание; първоначална оценка на дишане - измерване на кислородна сатурация с пулсоксиметър; първоначална оценка на хемодинамиката - измерване на сърдечна честота с пулсоксиметър, палпиране на пулсации на а. радиалис; изследване на капилярна рефил; наличие на външно кървене и/или анамнеза за кървене; измерване на телесна температура.
7. Определяне на триажна категория
8. Преоценка на пациентите, чакащи за преглед или изследвания през 30 мин.
9. В зависимост от триажната категория пациентите с COVID-19 се разпределят за преглед:
 - Незабавно в COVID-зала с възможности за започване на кислородотерапия и/или реанимационни действия;
 - Настаняват се в чакалнята за изчакване на преглед към обособените кабинети в COVID-зоната на СО.

10.2. АЛГОРИТЪМ

извършване на лабораторна диагностика на COVID-19 в Спешно отделение на „ АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

1. За изследване на RT-PCR-тест задължително се взема материал от две области - нос и фаринкс/гърло/, които се поставят в една обща транспортна среда и се

транспортират веднага до вирусологичната лаборатория в болницата. При необходимост от съхраняване на взетите проби в неработно време на лабораторията, съхранението е в хладилник на 4°C. Наличието на сертифицирана вирусологична лаборатория в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД е изключително предимство в обслужването на пациенти с COVID-19.

2. Времето, необходимо за получаване на резултат, първоначално е 24-72 ч. след постъпване на пробата в лаборатория, а в последствие е сведено до 90-120 мин.
 - Причини за фалшиво негативен резултат могат да бъдат: неправилно вземане на назофарингеален секрет; неподходящ консуматив; неправилно съхранение или транспортиране на пробите; неподходящо време на вземане на пробите-твърде рано или твърде късно/PCR позитивира на 3 ден след заразяване и може да остане позитивен до 20-тина дни/; нисък вирусен товар; инхибиране на амплификацията, наличие на вътрешни контроли при лабораторната диагностика; наличие на вирусни мутанти.
3. За изследване на БАТ задължително се взема материал от две области - нос и гърло, които се поставят в обща суха транспортна среда и се транспортират веднага до лабораторията.
4. Времето за получаване на резултат от БАТ е 15-30 мин. след постъпване на пробата в лабораторията. Отрицателният тест не изключва наличието на инфекция при клинична констелация!
5. БАТ позитивира при лица, чиито симптоми са с начало 5-7 дни преди изследването.
6. При вземане на биологичен материал за изследване са спазват задължително всички необходими предпазни мерки за работа с потенциално инфекциозен материал и се носят лични предпазни средства-защитно облекло, очила/шлем, високопротективна маска (N95, FFP2, FFP3), ръкавици.
7. Бърз тест за определяне на IgM/IgG антитела в цяла кръв, серум, плазма.
 - Критерии за назначаване на бърз тест за антитела: персонал с грипоподобна клинична симптоматика с давност поне 7 дни и отрицателни БАТ или PCR-тест; пациент, клинично и рентгенологично съмнителен за COVID-19, с отрицателен БАТ или PCR-тест с давност на оплакванията поне 7 дни; пациент с висок епидемиологичен риск в предходните 14-21 дни и поява на слабо изразени клинични симптоми.

8. Материал за изследване на антитела е капка пълна кръв/ венозна или капилярна/, серум или плазма. При пациенти с взета кръв до 6 часа за други лабораторни изследвания в лабораторията на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, не е необходимо вземането на нова кръв.
9. Тестът дава надеждни резултати за IgM антитела минимум 7 дни след възможен контакт с COVID-19. До 3-та седмица след заразяването се появяват и антитела от типа IgG.
 - Резултатите от теста са ориентировъчни: налични само IgM антитела говори за скорошна инфекция, най-вероятно пациентът е заразен; наличието само на IgG дава информация за преминала във времето среща с вируса; при едновременното позитивиране на IgM и IgG, най-вероятно се касае за инфекция с давност повече от 3 седмици.
10. На всички пациенти се назначава лабораторно изследване по предварително уточнен основен пакет с показатели, включващи: ПКК, CRP, LDH, феритин, Д-димер.
11. При по-възрастни пациенти и/или при анамнеза за придружаващи заболявания, както и при клинични белези за усложнено заболяване, се назначава разширен пакет лабораторни изследвания, допълващ основния пакет с протромбиново време, глюкоза, креатинин, урея, калий и натрий, АСАТ, АЛАТ, ГГТ.
12. Лекуващият лекар може да назначи и други лабораторни показатели в зависимост от клиничните показания при всеки конкретен пациент.
13. В COVID-зоната на СО се извършват и лабораторни изследвания на амбулаторни пациенти, назначени от друг лекар, включително и с направления по здравна каса от личен лекар.
14. Пациентите посочени в т.13 се регистрират на COVID-регистратура и изчакват за вземане на кръв от медицинска сестра на СО. Резултатите се получават онлайн.

10.3. АЛГОРИТЪМ

извършване на образни изследвания при пациенти, суспектни и/или с COVID-19 в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

1. Препоръки за адекватно назначаване на образни изследвания, основани на препоръките на европейската асоциация по радиология:

- **За скрининг не се препоръчва** използването на конвенционалната рентгенография на бял дроб и КТ на бял дроб като методи за доказване или изключване на заболяване от COVID-19 при безсимптомни пациенти. Негативната находка от рентгенографията не изключва заболяване; **не се препоръчва** провеждането на РГ и КТ на бял дроб при безсимптомни пациенти, контактни на COVID-19 индивиди; **не се препоръчва** провеждане на РГ и КТ на гръден кош при безсимптомни, лабораторно потвърдени пациенти; **препоръчва се** провеждане на РГ на бял дроб при симптомни, лабораторно непотвърдени пациенти; **препоръчва се** провеждане на РГ или КТ на бял дроб при симптомни лабораторно потвърдени пациенти; **препоръчва се** провеждане на КТ на бял дроб при потвърдени лабораторно симптомни пациенти с неубедителен резултат от РГ или при пациенти с белези на усложнение; **не се препоръчва** ежедневен контрол с образни изследвания в хода на проследяване на пациентите.
2. Всички рентгенографии на бял дроб при суспектни или лабораторно потвърдени пациенти се извършват в COVID - зоната на СО с отделен мобилен рентгенов апарат.
 3. Рентгеновият лаборант изпълнява изследването на място, облечен със защитно облекло по предписание, почиства апарата и го подготвя за следващ пациент.
 4. Заявки за извършване на РГ на бял дроб се подават в БИС с обозначение на вероятността за инфекциозно болен. Всяка заявка се съпровожда и с телефонно обаждане до клиниката по образна диагностика.
 5. Образните изследвания с мобилен рентгенов апарат в COVID – зоната на СО се извършват в определени часови интервали в денонощието по предварително одобрен график: 10-12ч.; 14-16ч.; 18-20ч. Този график осигурява възможност за извършване на образни изследвания и на пациенти с други заболявания, без COVID-19.
 6. При пациенти с COVID-19 и налично спешно състояние, образно изследване с мобилен рентгенов апарат се извършва по всяко време в COVID-зоната, след налична заявка за спешно изследване в БИС и обаждане по телефона.
 7. На пациенти от СО, нуждаещи се от рентгенография в условия на спешност по различни индикации от инфекциозно заболяване и при невъзможност за

транспортиране до клиниката по образна диагностика, се провежда изследване с мобилен апарат в неCOVID-зоната на СО.

8. В COVID-зоната на СО се извършват РГ на бял дроб/ КТ на бял дроб и на пациенти, с назначение от друг лекар само за образно изследване, включително и с направление по здравна каса.
9. Пациенти от т.8 се регистрират на COVID-регистратура и изчакват за извършване на изследването съобразно утвърдения график. Резултатът от изследването се получава от COVID-регистратура.
10. Пациенти със самоназначение без медицинска документация, обосноваваща провеждането на образно изследване, предварително се консултират с лекар-рентгенолог или лекар от спешно отделение в болницата. Назначението от тях следва утвърдения алгоритъм.
11. Пациенти, високосуспектни или с потвърдено лабораторно инфекциозно заболяване, нуждаещи се от компютъртомографско или в много редките случаи от магнитно-резонансно изследване, се транспортират до клиниката по образна диагностика след осигуряване на коридор, свободен от други пациенти и персонал.
12. В утвърдените часови интервали по график за образни изследвания на COVID-пациенти, не се извършват образни изследвания на пациенти с други, различни от инфекциозното заболяване. Осигурен е свободен коридор за достъп до КТ и МР както за амбулаторни, така и за хоспитализирани пациенти с COVID-19. Този коридор е свързан директно с COVID-зоната на СО, с новообособения вход за достъп на амбулаторни пациенти до COVID-зоната и с достъп до COVID-отделенията.
13. Заявката за КТ или МР, трябва да бъде маркирана с висока вероятност за наличие на инфекциозен процес.
14. Рентгеновият лаборант, работещ с апаратите е облечен със защитно облекло по предписание. След приключване на изследването, залата, всички прилежащи части към апаратите и прилежащата част от коридара се почистват по предписание. Следващ пациент се приема за преглед 20 мин. след приключване на почистването.
15. При всички пациенти, изследвани с обозначение за „висока клинична вероятност“ за инфекциозно заболяване, лекарите рентгенолози отбелязват в заключенето си

рентгенологичната вероятност за такава находка. При всички пациенти, изследвани по друг клиничен повод и при които се открива находка, вероятна за COVID-изменения, се известява лекуващия лекар, назначил изследването.

10.4. АЛГОРИТЪМ

за обслужване на лабораторно потвърдени с COVID-19 жени, постъпващи за раждане в COVID-зона на Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

1. Бременни пациентки с лабораторно доказан COVID-19 и постъпващи за раждане, се хоспитализират в Родилен сектор, през COVID-зона на Спешно отделение.
2. При необходимост бременните жени могат да бъдат проследени с акушерски монитор за детски тонове в COVID-залата на СО. Мониторингът се осъществява от акушерка или акушер-гинеколог.
3. Издава се ИЗ на пациентката с МКБ Z33.0 по Клинична пътека 5.2 в БИС от лекар в COVID-СО.
4. Хартиен носител на ИЗ и всички информирани съгласия се издават в Родилен сектор.
5. Постава се периферен венозен път (абокат № 18G/ зелен/) по възможност на дясна ръка на пациентката.
6. Взема се венозна кръв за изследване по пакет, включващ: ПКК, хемостаза, кръвна група, общ белтък, албумин, билирубин-общ и директен, асат, алат, LDH, CRP.
7. Започва се венозна инфузия на 500мл 0.9% NaCl.
8. При готови резултати и свободна родилна зала, пациентката се превежда чрез COVID - асансьор със специална транспортна количка, изпратена от родилен сектор. На входа на родилен сектор пациентката се поема от анестезиологичен и акушерски екип.
9. След родоразрешение пациентката се превежда в COVID отделение, а новороденото - в неонатология.

10.5. АЛГОРИТЪМ

за амбулаторно приложение на моноклонални антитела в COVID-зала на Спешно отделение в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

1. Всички пациенти, на които ще се прилагат МАТ в амбулаторни условия, трябва да бъдат прегледани от лекар в Спешно отделение.
2. Всички пациенти трябва да имат резултати от лабораторни и образни изследвания с давност < 24 часа преди приложението на МАТ с оглед известната възможност за бърза прогресия на заболяването .
 - **Пациентите, подходящи за приложение на МАТ трябва да отговарят на следните критерии:** лабораторно потвърден COVID-19 с БАТ и/или RT-PCR от референтна лаборатория; възраст ≥ 18 г. (приложението на МАТ е разрешено при възраст ≥ 12 г.); не се прилага на бременни жени поради недостатъчни проучвания до момента; начало на първите симптоми на заболяване ≤ 7 дни; тежест на заболяването - лека до средно-тежка, неналагаща кислородотерапия; МАТ се прилагат единствено и само на пациенти, насочени за домашно-амбулаторна терапия, чието състояние не изисква болнично лечение; МАТ се прилагат единствено на пациенти с коморбидни заболявания, при които има висок риск от прогресия на заболяването;
 - **Наличие на рискови фактори:** хемодиализа; онкологично заболяване; след трансплантация на органи; СПИН; имunosупресивна терапия; сърповидно-клетъчна анемия; таласемия; пациенти с медицински противопоказания за имунизация с ваксина за COVID-19; наднормено тегло и затлъстяване; артериална хипертония; захарен диабет; хронично бъбречно заболяване; хронично чернодробно заболяване.
3. Пациенти, отговарящи на някои от горепосочените критерии, се консултират задължително с пулмолог.
4. Приложението на МАТ се отчита по клинична процедура № 33.1 към НЗОК.
5. Медикаментите са безплатни за пациентите и се изписват от болничната аптека по клинична процедура № 33.1 от лекар-пулмолог.
6. Налични в болнична аптека са два лекарствени продукта: ReGn-CoV2 (Casirivimab/Imdevimab) и Regkirona.

7. Две МАТ Casirivimab/Imdevimab се прилагат едновременно на един пациент в съотношение 600мг:600мг, независимо от теглото на пациентите.
8. Дозата от един флакон Casirivimab и един флакон Imdevimab се прилага на двама пациенти по предварително планиран график.
9. Задължително към планираните за деня четен брой пациенти се планира и още един „резервен пациент“, който е предупреден, че може да бъде извикан на планирания или следващия ден. Това е необходимо в случай, че някой от планираните пациенти се откаже от процедурата.
10. Casirivimab/Imdevimab се прилагат разтворени в 100мл 0,9% NaCL интравенозна инфузия в продължение на 30 мин., с премедикация 8 мг дексаметазон и.в.
11. Regkirona се прилага в доза 40мг/кг + 250 мл 0,9% NaCL интравенозна инфузия в продължение на 60 мин., с предварителна премедикация с 8 мг дексаметазон.
12. Разтворът и на двата вида МАТ се приготвя в болнична аптека, етиkira се с имената на съответния пациент и се предоставя в COVID-зоната на СО.
13. Готовият за приложение разтвор е годен до 48ч. след разтварянето, при съхранение при температура 2-8 градуса по Целзий.
14. Пригответният разтвор на МАТ се прилага и.в задължително със система за инфузия“Inline“.
15. След инфузията пациентите остават за наблюдение 60 мин. в COVID-зала за наблюдение за изява на странични реакции след вливането.
16. По време на инфузията всички пациенти се монитират с артериално налягане, пулс, кислородна сатурация, температура, ЕКГ.
17. Преди инфузията пациентите се чекират с лична карта по клинична процедура №33.1 и съответно се дечекират след приключване на манипулацията.
18. Преди начало на инфузията всеки пациент попълва информирано съгласие за съответната инфузия. Информираният съгласия са за съответните антители и с кратка характеристика на медикамента.
19. Информираният съгласия и ЕКГ на пациентите се съхраняват в COVID-зоната на СО по установения ред.
20. Дежурният пулмолог попълва протокол за приложение на медикаментите и информира болнична аптека за приготвянето на МАТ.

21. Ако пациент се откаже от приложение, приготвеният разтвор не се връща в аптеката. Съхранява се в хладилник в COVID-зоната на СО и може да се приложи на друг подходящ пациент до 48час.
22. В деня на инфузията, към СО се насочва заявка за инфузия на медикаментите, а към дежурен пулмолог - заявка за консултация.
23. При всички пациенти е желателно да се направи контролен преглед с лабораторни изследвания на 5 ден след инфузията, по преценка на лекар и контролно образно изследване.

10.6.АЛГОРИТЪМ

за изписване на пациентите от COVID-Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД след първична оценка

1. Пациенти с положителен бърз антигенен тест (БАТ) и/или PCR и безсимптомно протичане се насочват за домашно-амбулаторно проследяване.
2. Пациенти с лека степен на заболяването, без абнормности или с минимални отклонения в лабораторни и образни изследвания, без коморбидности или с придружаващи заболявания с нисък риск от прогресия на заболяването, се насочват за домашно-амбулаторно лечение.
3. Пациенти с лека и умерена тежест на заболяването, без необходимост от кислородотерапия, с клинична изява на симптомите по-малко/или 7 дни, с висок риск от прогресия на заболяването поради рискови фактори, се насочват за терапия с моноклонални антитела амбулаторно в COVID-Спешно отделение. Пациентите с леко заболяване и висок риск от прогресия на заболяването е препоръчително да получат лечение с моноклонални антитела, дори ако първоначалните лабораторни и радиологични данни са незабележими, независимо от техния ваксинационен статус. Терапия с МАТ се прилага само при пациенти, насочени за домашно-амбулаторно лечение след писмено потвърдено информирано съгласие от страна на пациентите/ алгоритъм приложение на МАТ в амбулаторни условия/.
4. Пациенти със среднотежка степен на изява на заболяването, абнормни образни и лабораторни изследвания с $SpO_2 \leq 94\%$ в покой или с $SpO_2 \geq 94\%$ в покой и

десатурация при раздвижване, се насочват за хоспитализация в COVID-отделение.

5. При липса на свободни легла в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, пациентите се пренасочват към други лечебни заведения. Допуска се пациентите да изчакат за хоспитализация в COVID-залата на Спешно отделение с максимален престой до 24 часа при незапълнен капацитет на леглата в залата и потвърдено изписване на пациенти от COVID-отделенията.
6. Изработване на листа на чакащи за хоспитализация пациенти и ежедневното им проследяване по телефона.
7. Пациенти с тежка клинична изява на заболяването с респираторен дистрес ($Sp \leq 90\%$), шок, полиорганна недостатъчност се насочват за хоспитализация в COVID-реанимация.
8. При липса на свободни реанимационни легла в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, пациентите се пренасочват към други интензивни COVID-отделения със съдействието на екипите на ЦСМП и COVID-координационен център. При отказано съдействие от координационната централа, терапията на пациентите се провежда съобразно наличния болничен ресурс.

10.7. ПЪРВОНАЧАЛЕН АЛГОРИТЪМ

път на пациенти, суспектни и с доказан COVID-19, потърсили медицинска помощ в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в отсъствието на разкрити COVID - отделения в болницата

1. Всички пациенти с температура и прояви на ОРЗ се насочват за преглед и първична оценка към Спешно отделение.
2. На входа на СО се извършва триаж от м.с. и/или лекар на всички пациенти, потърсили медицинска помощ в СО / *Алгоритъм триаж на пациенти*/.
3. В чиста зала на СО не се преглеждат пациенти със симптоми, съмнителни за COVID-19 и неизследвани с специфичните вирусверифициращи тестове.
4. Прегледи на посочените лица в т.3 се извършват от лекар от СО в обособената COVID-зона.
5. Взема се назофарингеален секрет за RT- PCR и/или венозна кръв при пациенти без потвърдена диагноза /*Алгоритъм Лабораторна диагностика на COVID-19*/.

6. Взема се венозна кръв от м.с. на СО за изследване на лабораторни показатели по основен или разширен предварително уточнен пакет.
7. Рентгенография на бял дроб се извършва само и единствено в COVID-зоната на СО с мобилна рентгенова уредба, след подаване на заявка в БИС и предварително обаждане до клиниката по образна диагностика */Алгоритъм Образна диагностика при COVID-19/*.
8. При необходимост от извършване на КТ при пациент със съмнителна и неподтвърдена диагноза COVID-19, се спазват противоепидемичните мерки като при пациент с потвърдена диагноза, като се осигурява достъп до клиниката по образна диагностика с коридор без други пациенти.
9. След преглед и по преценка на лекаря от СО, при необходимост пациентите се консултират с пулмолог, реаниматор или друг специалист.
10. Пациенти в стабилно хемодинамично състояние, без необходимост от кислородотерапия, след готови и интерпретирани резултати от лабораторна и образна диагностика и след реализирани консултации, са насочват със симптоматична терапия за домашно-амбулаторно лечение, до получаване на резултат от RT-PCR тест. Резултатите от вирусологичното изследване се проверяват онлайн.
11. При позитивен резултат пациентите се уведомяват по телефона от лекар в СО и следват инструкции, къде и как да се обърнат за последващо лечение и проследяване, следвайки инструкциите на РЗИ.
12. Пациенти с нестабилно хемодинамично състояние и необходимост от кислородотерапия се настаняват за изчакване на резултати от RT-PCR тест, лабораторни изследвания и консултации в COVID-залата на СО.

- **Критерии за оценка на пациенти в нестабилно хемодинамично състояние и нуждаещи се от интзивно лечение при позитивен тест за COVID-19:** Пациенти без хронични белодробни заболявания с наличие на диспнея и тахипнея (дихателна честота >30/мин.) и SpO₂ ≤ 90% на фона на добавъчен кислород бл/мин или повече или променени показатели от кръвно-газов анализ; наличие на шок или хемодинамична нестабилност с АН < 90/60 и/или на допаминова поддръжка; при пациенти с хронични белодробни заболявания и хронична дихателна недостатъчност се използва следният критерий - наличие на диспнея и тахипнея с дихателна

честота >30 /мин. и $SpO_2 \leq 85\%$ на фона на добавъчен кислород бл/мин. или повече.

13. Пациентите от т.12 и изискващи престой 12 часа или повече до уточняване на диагнозата се хоспитализират. Отваря се ИЗ с код на отделение пулмология по КП 104 с диагноза U07.2, като се започва необходимата терапия.
14. Хоспитализирани пациенти в клиниките/отделенията на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, при позитивиране на резултат от RT-PCR COVID-19 тест, се пренасочват към COVID-зоната на СО.
15. Близки и придружители на suspectните пациенти, изчакващи диагностичното уточняване не се допускат в COVID-зона на СО за избягване на струпването от много хора.

- **Поведение при пациенти, изчакващи резултат от RT-PCR COVID-19 тест в COVID-зона на СО:** Пациенти с отрицателен резултат от RT-PCR COVID-19 тест, но нуждаещи се от болнично лечение, се хоспитализират в клиника по пулмология или друга клиника/отделение на УМБАЛ Токуда, според клиничните показания. Пациенти с положителен резултат от RT-PCR COVID-19 тест и нуждаещи се от болнично лечение се менажират според клиничното им състояние, както следва:

а/ Пациенти, които не се нуждаят от интензивни медицински грижи, се пренасочват към други болници с разкрити отделения за лечение на COVID- пациенти, съгласно действаща към момента заповед на РЗИ. За тези пациенти се уведомява болничния епидемиолог и дежурен епидемиолог в РЗИ или на телефон 112. Те изпращат екип на ЦСМП за транспортиране на пациентите, съгласно указанията на РЗИ.

б/ Пациенти, които се нуждаят от интензивна медицинска грижа и отговорят на критериите, изброени по-горе за пациенти в нестабилно състояние, остават за лечение в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в COVID-залата на СО. Лечението се ръководи от екип на клиниката по анестезиология и интензивно лечение в COVID - залата на СО. Лечението започва по клинична пътека 104, и за всеки ден се отчита клинична процедура 3 (с механична вентилация) или клинична процедура 4 (без механична вентилация).

16. При налични хоспитализирани пациенти в COVID - залата на СО, изчакващите резултати пациенти в нестабилно състояние се настаняват в прилежащи към COVID - зоната на СО помещения. Пациенти със стабилно хемодинамично състояние изчакват резултати в COVID - чакалня или в дома си.

10.8. ОКОНЧАТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ

път на пациенти, суспектни и с доказан COVID-19, потърсили медицинска помощ в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД при разкрити COVID- отделения в болницата

1. Всички пациенти с температура и прояви на ОРЗ се насочват за преглед и първична оценка към Спешно отделение.
2. На входа на СО се извършва триаж от м.с. и/или лекар на всички пациенти , потърсили медицинска помощ в СО/ *Алгоритъм триаж на пациенти/*.
3. В чиста зала на СО не се преглеждат пациенти със симптоми, съмнителни за COVID-19 и неизследвани с специфичните вирусверифициращи тестове пациенти.
4. Прегледи на посочените лица в т.3 се извършват в обособената COVID-зона на СО.
5. В COVID-зоната на СО се извършва ретриаж на пациентите със суспектна или вече доказана инфекция и те се обслужват според триажна им категория.
6. Периодично се триажират и пациентите, изчакващи преглед или резултати. Тriage-категорията е динамична величина в условията на COVID – 19.
 - В COVID-зоната на СО се извършват всички необходими лабораторни и образни изследвания, следвайки диагностичния алгоритъм: вземане на тестове за определяне на заразеност с вируса на SARS-CoV-2 и изчакване на резултат; вземане на венозна кръв за лабораторни изследвания, включени в основен пакет: ПКК, CRP, LDH, феритин, Д-димер или в разширен пакет, допълващ основния с протромбиново време, кръвна захар, креатинин, урея, калий и натрий, АСАТ, АЛАТ, ГГТ; извършване на

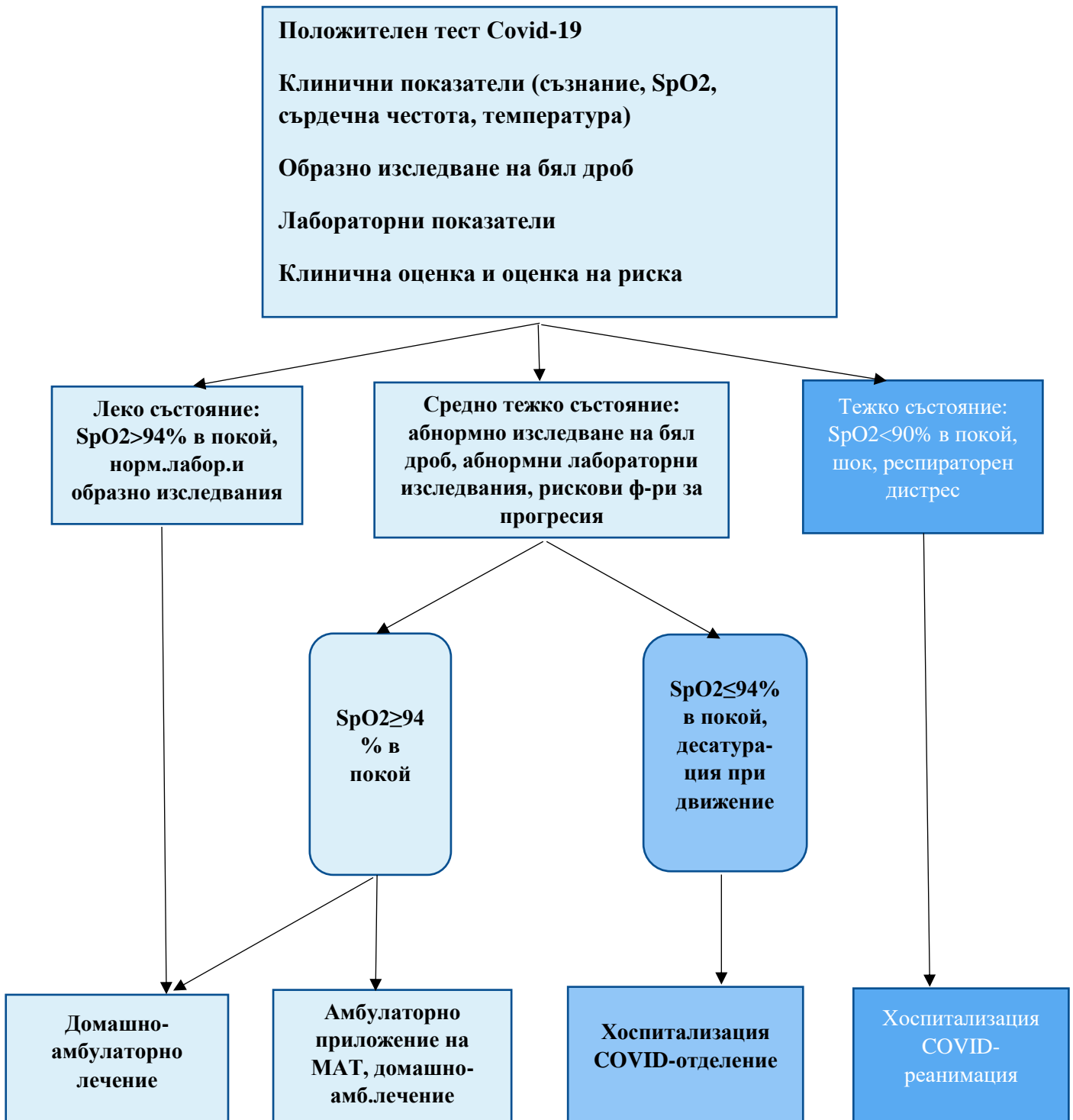
радиологични изследвания- рентген на бял дроб или КТ на бял дроб при показания.

7. След интерпретация на готови лабораторни и образни изследвания и в зависимост от клиничните показатели на заразените болни се преценява от лекар в СО необходимостта от консултации с реаниматор, пулмолог или друг тесен специалист. Тези консултации се провеждат на място в COVID - зоната или онлайн със съответния специалист.
8. Съобразно клиничната констелация, пациентите са насочват за домашно-амбулаторно лечение или за хоспитализация в COVID-реанимация или COVID-отделения.
9. Всички пациенти с положителен RT-PCR или БАТ за COVID-19 и необходимост от болнично лечение, независимо от водещата патология в момента на преглед в СО, се хоспитализират в COVID-структурите на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, където се осъществява комплексното им терапевтично или хирургично лечение.
10. Хоспитализирани пациенти в други клиниките/отделенията на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, при позитивиране на резултат от RT-PCR или БАТ COVID-19 тест, се пренасочват към COVID-зоната на СО.
11. Пациенти от т.11, които са хоспитализирани за диагностично уточняване и/или не се нуждаят от спешно болнично лечение, след оценка в СО, се насочват за домашно-амбулаторно лечение.
12. Пациенти от т.11, които се нуждаят от спешно болнично лечение, включително и оперативно, се превеждат в COVID- структурите за завършване на терапевтичния процес.
13. Пациенти с положителен RT-PCR или БАТ COVID-19 тест, нуждаещи се спешно оперативно лечение, започващо раждане, планирано оперативно родоразрешение */алгоритъм позитивни пациентки за раждане/* или пациенти на хронична диализа, след първична оценка в СО, се хоспитализират в COVID-реанимация. В COVID-реанимация е обособена и стая за диализа.
 - Поведение при пациенти с необходимост от спешно болнично лечение, но в условия на липса на свободни легла в COVID-структурите на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Критично болни пациенти, изискващи интензивна терапия, транспортирани с екипи на ЦСМП, се пренасочват със същия екип към друго лечебно заведение още на входа на COVID - зоната на СО

след триаж. Критично болни пациенти, изискващи интензивна терапия, транспортирани до СО със собствен превоз или частни линейки без медицински екип, се настаняват в COVID- залата на СО. Стартира се кислородотерапия и всичко необходимо за стабилизиране на състоянието. За тези пациенти се търси съдействието на ЦСМП за пренасочване и транспортиране към друго лечебно заведение с налични свободни легла за интензивно лечение. Не се допуска отказването на първична спешна помощ на самонасочил се към СО пациент в нестабилно клинично състояние; Пациенти в стабилно клинично състояние, но нуждаещи се от болнично лечение с кислородотерапия се настаняват в COVID - залата на СО със започната симптоматична терапия и лечение с кислород до освобождаване на легло в COVID-отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Това изчакване за хоспитализация в СО е възможно до запълване на капацитета от налични 6 легла и при предварителна информация за предстояща дехоспитализация на пациенти от COVID-отделенията. При тези пациенти се отваря ИЗ по клинична пътека 104 и лечението се провежда в СО до преместването им в COVID-отделение; Пациенти в стабилно клинично състояние, нуждаещи се от болнично лечение, без необходимост от кислородотерапия, се насочват за домашно-амбулаторно лечение и/или се включват в листа на чакащи хоспитализация.

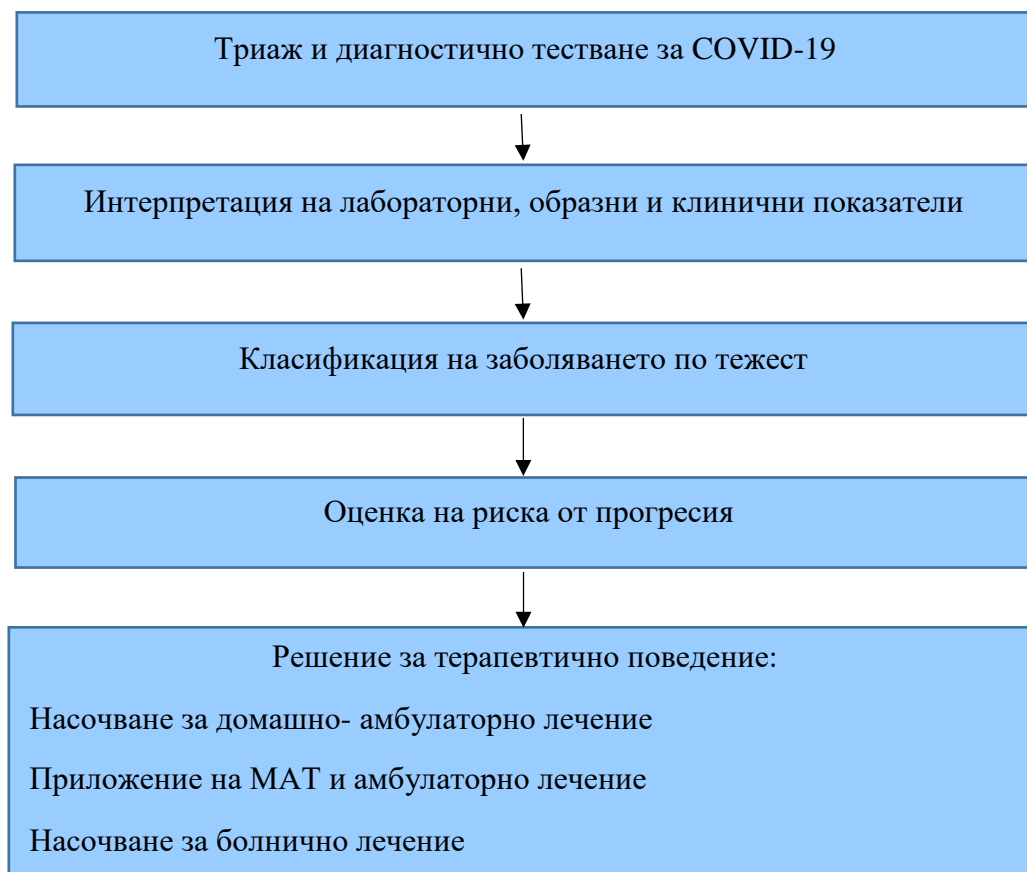
14. При амбулаторни пациенти с рискови фактори за прогресия на заболяването и без необходимост от кислородотерапия, в COVID-залата на СО се стартира терапия с моноклонални антитела */алгоритъм приложение на MAT в СО/*.
15. В COVID - зоната на СО се реализират контролни лабораторни и образни изследвания и контролни прегледи на пациенти с COVID-19.
16. В COVID - зоната на СО се обслужват и пациенти само за лабораторни и образни изследвания, назначени от личен или друг лекар. Тriage медицинска сестра или доброволец ръководи този пациентопоток. Те се регистрират на COVID-регистратура и изчакват за образното изследване и/или за вземане на венозна кръв за лабораторни изследвания от медицинска сестра в СО. Резултати от изследванията се получават онлайн или на COVID-регистратура.

На фиг. 12 схематично е представен използваният окончателен алгоритъм за първична оценка на пациентите в COVID-Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, адаптиран към спецификата на отделението.



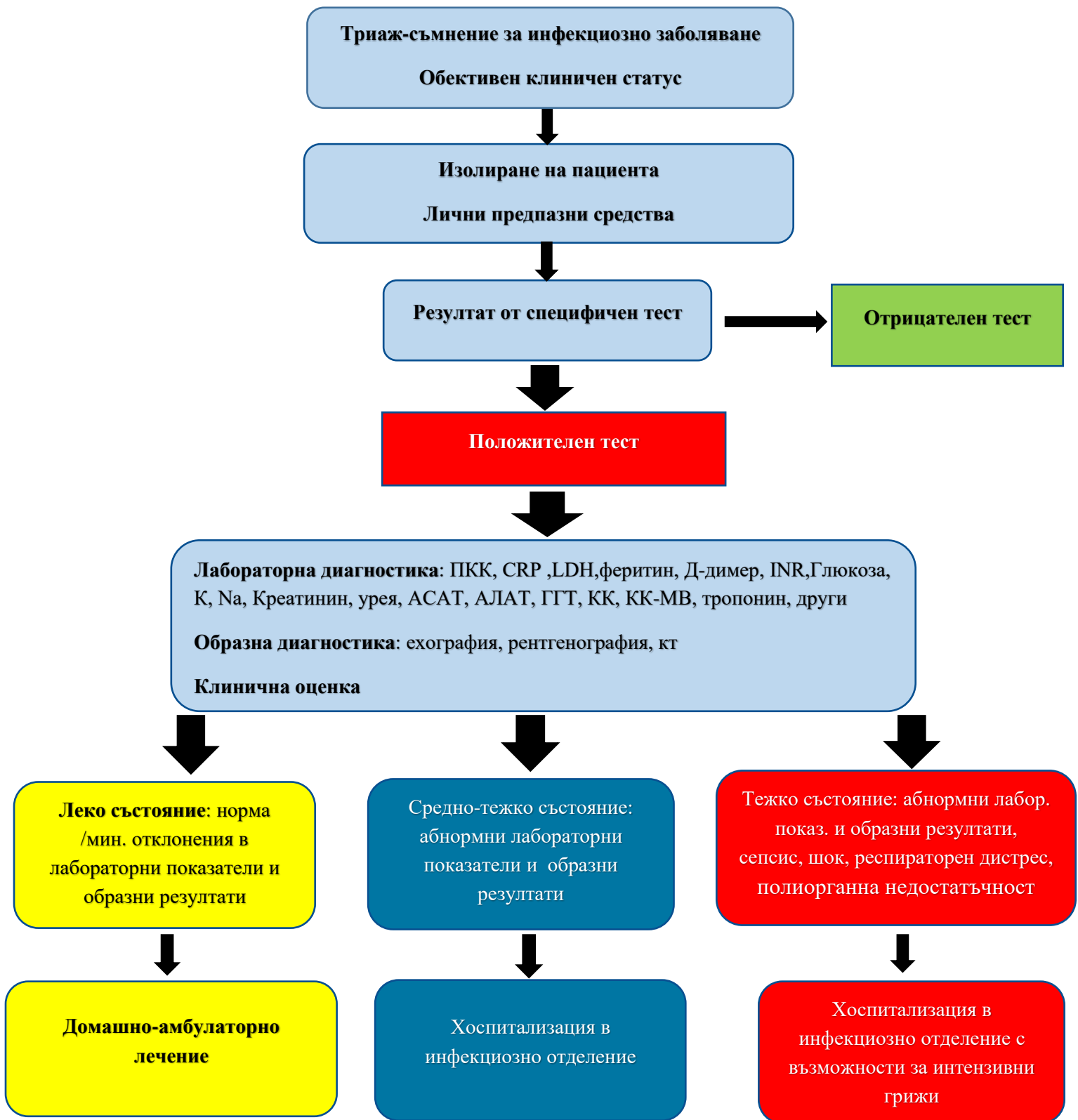
Фиг. 12 Адаптиран алгоритъм за първична оценка на пациенти с COVID-19 в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД

В многопрофилна болница за активно лечение в условията на пандемия, спешното отделение е мястото, където се филтрира и направлява потокът пациенти с цел запазване на цялостната болнична дейност, осигуряване на безопасна работна среда за персонала, сигурност и спокойствие у пациентите. Основната роля на спешните медици в общия диагностично - терапевтичен алгоритъм при COVID-19 се заключава в диагностично тестване, интерпретация на лабораторни и образни изследвания в контекста на клиничната картина за диференциране на пациентите по тежест на заболяването и приблизителното прогнозиране на риска за прогресия, за да се вземе правилното решение за терапевтично поведение. Най-голямото предизвикателство пред медиците в СО са пациентите с лека и средно тежка изява на инфекциозното заболяване, при които трябва допълнително да се оцени и определи техния риск за прогресия. Предизвикателство пред спешните медици е и на кои пациенти да бъде предложена амбулаторна терапия с МАТ поради невъзможност тя да се приложи при всички пациенти, насочени за амбулаторно лечение (Фиг.13).



Фиг. 13 Място и роля на СО в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в общия диагностично-терапевтичен алгоритъм COVID-19

Създаденият и апробиран в практиката диагностичен алгоритъм за COVID-19, насочи клиничната ни мисъл към възможността за модифициране на този алгоритъм и за приложението му при всяко съмнение за наличие на специфичен инфекциозен причинител. Друг най-често и ежегодно разпространяващ се вирус е грипният, протичащ също с усложнения при пациенти с рискови фактори. Анализираният рискови фактори за прогресия при COVID-19 могат да се посочат и като рискови фактори за прогресия при други вирусни/инфекциозни заболявания. Модифицираният диагностичен алгоритъм, който предлагаме при съмнение за инфекциозно заболяване в СО на МБАЛ е представен схематично на фиг. 14.



Фиг. 14 Модифициран алгоритъм за поведение при съмнение за инфекционно заболяване в СО на МБАЛ

ИЗВОДИ:

1. При анализирането на **демографските фактори** за усложнено протичане и повишена смъртност при COVID-19 се установява, че **характеристиките, определящи по-висок риск са :**
 - **По-високата възраст** 61 години (51-72; $p < 0,001$) при хоспитализираните болни и 67 години (50-77; $p = 0,003$) при починалите пациенти, като тя е с гранична значимост както рисков фактор за прогресия при амбулаторно лекуваните пациенти, проследени с контролен преглед ($p = 0,06$).
 - **Мъжете** са хоспитализирани значимо по-често ($p < 0,001$) в сравнение с жените, както при пациентите с поне едно придружаващо заболяване, така и при тези без нито едно. По отношение на смъртността не се установява значима разлика в разпределението по пол ($p = 0,708$).
 - **Наличието на придружаващо заболяване**, като артериалната хипертония като коморбидност при COVID-19 ($p = 0,019$), повишава риска от прогресия 4,165 пъти, а при 3 и повече съпътстващи заболявания рискът от смърт е 3,695 пъти по-висок.
2. Достъпни и лесно измерими обективни показатели при първичния преглед в СО с прогностична стойност за изхода от заболяването са:
 - **Кислородна сатурация**, като при $SpO_2 < 90\%$ при първичен преглед в СО, рискът от смърт е 3,267 пъти по-висок.
 - **Сърдечна честота**, като пулс ≥ 91 удара в минута при първичен преглед в СО увеличава рискът от смърт с 1,761 пъти.
3. **Образните изследвания** са значим прогностичен фактор ($p < 0,001$). Средно тежка или тежка степен на засягане на белия дроб от SARS-CoV-2, установена с КТ, води до 4,086 пъти по-висок риск от болнично лечение. При тежка степен на засягане на белия дроб при рентгенографското изследване в СО рискът от смърт е 1,984 пъти по-висок.
4. При анализ на **лабораторните показатели** от първичния преглед в СО, се установяват следните предиктори за усложнено протичане и смърт при COVID-19:
 - **Лимфопения**, с $p = 0,015$ при хоспитализираните пациенти и с $p = 0,006$ при починалите пациенти.

- **Повишени възпалителните маркери CRP, LDH, феритин и Д-димер**, като при стойности на $LDH \geq 451$ U/L рискът от смърт е 3,416 пъти по-висок.
5. Проучените пациентски характеристики при първичния преглед в СО и използването на леснодостъпните, бързи и евтини лабораторни показатели (ПКК, CRP, LDH, феритин, Д-димер) могат да се използват за прогнозиране на еволюцията на COVID-19, риска от смърт, вероятната необходимост от по-агресивен терапевтичен подход и хоспитализация.
 6. Ранното приложение на моноклонални антитела при пациенти с рискови фактори в амбулаторни условия, ускорява оздравителния процес и намалява прогресията на заболяването и смърт.
 7. Създадените и прилагани алгоритми за първична клинична, лабораторна и радиологична оценка в СО намаляват вероятността за пропуски. Алгоритмите подлежат на непрекъснато усвършенстване и могат да бъдат модифицирани за приложение и при други инфекциозни заболявания в спешно отделение на многопрофилна болница.
 8. Анализираните демографски, клинични и организационни фактори, потвърждават, че последните са тези, които могат да се променят в реално време и да се използват за контрол при възникване на извънредна епидемична ситуация.
 9. В общия диагностично-терапевтичен алгоритъм COVID-19 при пациенти над 18г. в многопрофилна болница:
 - Спешно отделение е основна и единствена структура за първична оценка на пациенти със суспектно и/или лабораторно потвърдено инфекциозно заболяване, включително и COVID-19.
 - Спешно отделение трябва да разполага с възможности за структурното преустройство, изолация на заразените пациенти и за преразпределение на кадровия ресурс за едновременното обслужване на всички пациенти.
 - Процесът на триаж (диференциране на пациентите) по време на пандемия е незаменим инструмент за бързо диагностициране и предотвратяване на разпространението на инфекциозния причинител.
 - Активното взаимодействие между спешно отделение и всички структури в МБАЛ, е гаранция за качествена медицинска грижа и комплексна борба с пандемията.

- Основната роля на спешните медици по време на пандемия се заключава в:
 - ✓ диагностично тестване;
 - ✓ оценка обективен статус;
 - ✓ интерпретация на лабораторни и образни изследвания в контекста на клиничната картина;
 - ✓ диференциране на пациентите по тежест на заболяването;
 - ✓ прогнозиране на риска за прогресия;
 - ✓ вземане на навременно решение за необходимото терапевтично поведение.

ПРИНОСИ:

С личното участие на автора и като началник на Спешно отделение в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД в условията на пандемия, се оформиха следните приноси от настоящия дисертационен труд:

I. Оригинални приноси с научно-приложен характер:

1. Проследените и анализирани рискови фактори, влияещи върху заболяемостта и преживяемостта при пациенти с COVID-19 над 18 г. в Спешно отделение, се очертават като подходящи потенциални клинични предиктори за активно търсене и наблюдаване с оглед контрол на прогресията на заболяването.
2. Изработените и приложени в практиката алгоритми за ефективна първична оценка на пациентите с COVID-19 са с висока практическа стойност, подходящи са за гъвкаво модифициране при промяна на пандемичната ситуация и са подходящи ръководства за работещите в спешни отделения медици.
3. Предложеният диагностичен алгоритъм за поведение в спешно отделение, основан на опита от преминалата пандемия, е важен организационен инструмент за овладяване на ситуации с масов епидемичен характер.
4. Създадените алгоритми за работа в пандемична ситуация в Спешно отделение в „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, намаляват пропуските в дейността и осигуряват високо качество на медицинските грижи при съмнение за инфекциозно заболяване с пандемичен характер.
5. Алгоритмите са подходяща база за стартиране на процедура за изработване на диагностично-терапевтични алгоритми за най-честите спешни състояния и за тяхното приложение в ежедневната практика на всяко спешно отделение

II. Оригинални приноси с научно-организационен характер:

1. Доказана е важната роля на Спешно отделение като организационна критична болнична инфраструктура за ранно идентифициране на пациенти с/или със съмнение за коронавирусна инфекция и обслужване на всички пациенти със спешни състояния при запазване функционалността на лечебното заведение.
2. Предложени са критерии, на които трябва да отговаря едно многопрофилно спешно отделение, така че да може да бъде действено и с възможност за бързо реструктуриране в условията на извънредна ситуация и/или пандемия за

създаване на безопасни и ефективни условия за обслужване на всички пациенти, както и за медицинския персонал.

3. Рутинно прилаганите формуляри за триаж на пациенти и сестринска оценка на пациентите в Спешно отделение на „АСК УМБАЛ Токуда“ ЕАД, могат да послужат за изработване и утвърждаване на унифицирани формуляри за триаж и първична оценка на пациентите във всички спешни отделения в България.
4. Използването на прогностични фактори е важен момент за адаптиране и разработване на стратегии за управление при евентуални бъдещи заболявания с епидемичен характер на разпространение. .

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Кръстева, П.** Триаж на пациенти в Спешно отделение в условията на COVID-19, Спешна медицина 2022, (25)1, 5-12
2. Насева, Е., **П. Кръстева.** Фактори за удължен болничен престой при дехоспитализирани пациенти с COVID-19, Медицински преглед 2023, 59(4), 30-37
3. Насева, Е., **П. Кръстева,** Допълнително натоварване на болниците вследствие на COVID-19 - оценка от гледна точка на спешно отделение, Здравна политика и мениджмънт, 2023, 23, 1, 26-30
4. **Кръстева, П.,** Е. Насева. Прогностични фактори за смърт при пациенти с COVID-19 през погледа на спешния лекар, Медицински журнал на УМБАЛ"Св.Анна" брой 1-3/2023г., под печат
5. **Кръстева, П.,** М. Станева, Р. Аргирова. Алгоритъм при съмнение за COVID-19 в спешно отделение на многопрофилна болница, Презентация на III научна конференция COVID-19 до 2023г., ранни и късни усложнения, гр. София, 8-10.09.2023г.
6. **Кръстева, П.,** М. Станева, Р. Аргирова. Възможности за модифициране на диагностичен алгоритъм за COVID-19 в общ алгоритъм на поведение при съмнение за инфекциозно заболяване в спешно отделение на многопрофилна болница. Девети национален конгрес на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика с международно участие. Парк хотел „Москва“. гр. София, 27-29 октомври 2023. Невросонология и мозъчна хемодинамика, 2023, 19(1), приложение, 128-129