

Erazem Novak Čepin^{1*}, Ema Pšeničnik^{2*}, Eva Bitežnik³, Boštjan Rituper⁴,
Uroš Kovačič⁵

Avtonomna disfunkcija pri odraslih hospitaliziranih bolnikih s težko obliko akutne okužbe dihal s SARS-CoV-2

*Autonomic Dysfunction in Adult Hospitalized Patients with Severe
Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: SARS-CoV-2, avtonomna disfunkcija, variabilnost srčnega utripa

IZHODIŠČA. Avtonomna disfunkcija je lahko zaplet akutne okužbe z betakoronavirusom sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), ki vpliva na potek in izid bolezni. Najustreznejša metoda za oceno avtonomne disfunkcije pri hudo prizadetih bolnikih z zapleteno patologijo je variabilnost srčnega utripa. Cilj raziskave je bil opredeliti, ali lahko s pomočjo parametrov variabilnosti srčnega utripa napovemo potek hospitalizacije pri odraslih s težko, vendar ne kritično obliko akutne okužbe s SARS-CoV-2. **METODE.** V retrospektivni raziskavi smo analizirali podatke 30 odraslih s četrto stopnjo akutne okužbe dihal s SARS-CoV-2, ki so bili hospitalizirani na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik v obdobju med 11. 10. 2021 in 21. 2. 2022. Potek bolezni smo opredelili skladno s smernicami Ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje, pri čemer smo upoštevali izboljšanje oz. poslabšanje dihalne odpovedi po štirih dneh zdravljenja, pojav trombomboličnih zapletov in potrebo po intenzivni terapiji kadar koli med zdravljenjem. **REZULTATI.** Med 30 vključenimi bolniki je bilo 22 moških in 8 žensk. Srednja starost vključenih je znašala 50 let (minimalna: 29, maksimalna: 70). Primerjava parametrov variabilnosti srčnega utripa v akutni fazi bolezni in ob kontrolnem pregledu po letu in pol je pokazala statistično značilno višje vrednosti ob kontroli. Skupina z nezapletenim potekom bolezni ($n = 22$) je imela ob sprejemu statistično značilno višje vrednosti parametrov variabilnosti srčne frekvence kot skupina z zapletenim potekom ($n = 8$). **RAZPRAVA.** Rezultati kažejo, da je variabilnost srčnega utripa lahko pomemben dopolnilni napovedni kazalnik lažjega poteka bolezni pri odraslih z akutno okužbo s SARS-CoV-2. Zgodnje prepoznavanje avtonomne disfunkcije lahko pomaga pri razvrščanju bolnikov glede na tveganje za zaplete in pri optimizaciji kliničnega vodenja bolnikov.

*Avtorja si delita mesto prvega avtorstva

¹ Erazem Novak Čepin, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Ema Pšeničnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana;
ep1001@student.uni-lj.si

³ Eva Bitežnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Boštjan Rituper, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik;
Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

⁵ Izr. prof. dr. Uroš Kovačič, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: SARS-CoV-2, autonomic dysfunction, heart rate variability

BACKGROUND. Autonomic dysfunction may occur as a complication of acute infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and may influence disease course and outcome. The most suitable method for assessing autonomic dysfunction in severely ill patients with complex pathology is heart rate variability. This study evaluates whether heart rate variability parameters can predict the course of hospitalization in adults with severe but non-critical acute SARS-CoV-2 infection. **METHODS.** In this retrospective study, we analyzed data from 30 adults with stage IV acute respiratory infection with SARS-CoV-2 who were hospitalized at the University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik between October 11, 2021, and February 21, 2022. The disease severity was classified according to the United States National Institutes of Health guidelines. Disease course was assessed based on the trend of respiratory failure improvement or deterioration after four days of treatment, the occurrence of thromboembolic complications, and the need for intensive care at any time during treatment. **RESULTS.** Of the 30 included patients, 22 were male and 8 were female. The median age was 50 years, with a range of 29 to 70 years. Comparison of heart rate variability parameters during the acute phase of illness and at follow-up 1.5 years later showed statistically significantly higher values at follow-up. Patients with an uncomplicated disease course ($n = 22$) had significantly higher heart rate variability values at admission compared to patients with a complicated course ($n = 8$). **DISCUSSION.** The results suggest that heart rate variability may serve as an important complementary predictive marker of a more favorable disease course in adults with acute SARS-CoV-2 infection. Early recognition of autonomic dysfunction may assist in risk stratification for complications and contribute to optimization of clinical management.

IZHODIŠČA

Koronavirusno bolezen (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) povzroča betakoronavirus sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), ki ima značilno obliko krone (1). Konec decembra 2019 so v Vuhanu, v provinci Hubei na Kitajskem, poročali o prvih primerih virusnega obolenja dihal, nato pa se je SARS-CoV-2 hitro razširil po vsem svetu. Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je 11. marca 2020 razglasila pandemijo (2).

Z mutacijami so nastale številne različice in podrazličice SARS-CoV-2, med katerimi je pomembno izpostaviti različice α ,

β , n , γ , δ in θ . V času izvajanja raziskave je bila v Sloveniji dominantna različica θ , podrazličice BA.1.1, BA.1 in BA.2, v ostalih primerih pa je prevladovala različica δ . Različice n , β in γ so bile potrjene le v manjšem številu primerov, ki so bili večinoma vneseni iz tujine (3).

S SARS-CoV-2 se lahko okužijo vsi, ne glede na starost, vendar imajo bolniki s pridruženimi boleznimi in starejši od 50 let večje tveganje za hujši potek okužbe. Prenos virusa med ljudmi je kapljičen, prenašalci so lahko tako simptomatske kot tudi asimptomatske osebe. Redkejša, a možna, sta tudi aerogen prenos in prenos z dotikanjem okuženih površin (2).

Simptomi in razvrstitev v kategorije glede na težo koronavirusne bolezni

Najpogostejši simptomi okužbe s SARS-CoV-2 so povišana telesna temperatura, kašelj, utrujenost in dispneja (4). Pogosti simptomi so tudi hemoptize, glavobol, bolečine v mišicah, boleče grlo anosmija, slabost in driska (4, 5). Ameriški nacionalni inštitut za zdravje (National Institutes of Health, NIH) je izdal smernice, v katerih na podlagi kliničnih simptomov, laboratorijskih in radioloških odstopanj, hemodinamskih značilnosti in ocene okvare organskih sistemov, okužbo s SARS-CoV-2 razvršča v pet kategorij, ki so opisane v tabeli 1 (6).

Koronavirusna bolezen in avtonomna disfunkcija

Mehanizmi nastanka avtonomne disfunkcije pri okužbi s SARS-CoV-2 še niso povsem pojasnjeni. Predlagani mehanizmi vključujejo vstop virusa v možgansko deblo, vezavo na endotelijske receptorje z nastankom vnetja in dolgotrajno vnetje ter hipo-

ksijo, ki lahko povzročita prekomerno aktivacijo simpatičnega živčnega sistema (7).

Pri akutni okužbi s SARS-CoV-2 so najpogostejše opisani simptomi, povezani z avtonomnim živčnim sistemom, tahikardija, nestabilen krvni tlak, mišična in splošna utrujenost ter dispneja (8, 9). Avtonomna disfunkcija je izrazitejša v postakutni fazi oz. pri dolgem COVID-19, kjer so v ospredju sindromi ortostatske intolerance, in sicer ortostatska hipotenzija, vazovagalna sinkopa in sindrom posturalne ortostatske tahikardije (10).

Ocena avtonomne disfunkcije s parametri variabilnosti srčnega utripa

Variabilnost srčnega utripa (angl. *heart rate variability*, HRV) je variabilnost časa med dvema srčnima utripoma (12). Predstavlja merilo avtonomnega uravnavanja srca in odraža povezavo med avtonomnim živčnim sistemom in sinusatrialnim vozlom (13). Pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je značilna nizka HRV in obratno (14).

Določanje HRV temelji na neinvazivnem merjenju srčnega ritma. Najpogostejše

Tabela 1. Kategorije težavnosti COVID-19 glede na smernice Ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje (6). SARS-CoV-2 – betakoronavirus sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), COVID-19 – koronavirusna bolezen (angl. *coronavirus disease 2019*), SpO₂ – nasičenost arterijske krvi s kisikom, PaO₂/FiO₂ – razmerje med parcialnim tlakom kisika v arterijski krvi in deležem vdihanega kisika, ARDS – sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*).

Kategorija	Težavnost bolezni	Klinične ugotovitve
I	asimptomatska ali presimptomatska okužba	Pozitiven test za SARS-CoV-2 brez simptomov COVID-19.
II	blaga bolezen	Prisotni simptomi COVID-19 (vročina, kašelj, boleče grlo, slabo počutje, glavobol, bolečine v mišicah, slabost, bruhanje, driska, anosmija ali disgevizija), vendar brez dispneje ali nepravilnosti v slikovni diagnostiki prsnega koša.
III	zmerna bolezen	Klinični simptomi ali radiološki dokazi o bolezni spodnjih dihalnih poti in SpO ₂ ≥ 94 % na sobnem zraku.
IV	težka bolezen	SpO ₂ < 94 % na sobnem zraku, PaO ₂ /FiO ₂ < 300, izrazita tahipneja s frekvenco dihanja > 30 vdihov/min ali pljučni infiltrati, ki presegajo 50 % celotne prostornine pljuč.
V	kritična bolezen	Akutna dihalna odpoved, septični šok ali večorganske motnje. Lahko razvoj ARDS.

se pri tem uporablja EKG, obstaja pa tudi več pletizmografskih načinov zajemanja srčnega utripa, s pomočjo pametnih ur in/ali prsnih trakov (15). Zaradi neinvazivnosti in zanesljivosti se uporablja tudi za oceno avtonomne disfunkcije pri kritično bolnih (16). HRV se pri teh bolnikih spreminja obratno sorazmerno s klinično resnostjo in prognozo bolezni, ne glede na osnovno patologijo (17).

V tabeli 2 so opisani različni matematični pristopi k analizi HRV.

Kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N (angl. *root mean square of successive differences*, RMSSD) je povezan predvsem s parasimpatično (kardiovagalno) modulatorno aktivnostjo, standardni odklon intervalov med zobcema N (angl. *standard deviation of normal-to-normal intervals*, SDNN) pa odraža celokupno modulatorno aktivnost simpatičnega in parasimpatičnega živčevja na sinuatritalni vozli. Frekvenčna spektralna analiza meri spremembe srčnega utripa v frekvenčni domeni in omogoča prikaz rit-

mov in komponent, ki tvorijo celoten ritem srčne dejavnosti. Visokofrekvenčni (angl. *high frequency*, HF) pas odraža kardiovagalni modulatorni učinek na aktivnost sinuatritalnega vozla in je povezan predvsem z aktivnostjo parasimpatičnega živčnega sistema. Na nizkofrekvenčni (angl. *low frequency*, LF) pas vpliva zlasti simpatični živčni sistem, vključuje pa tudi parasimpatično komponento in je povezan z aktivnostjo barorefleksne funkcije. Pas zelo nizkih frekvenc (angl. *very low frequency*, VLF) je povezan z deaktivacijo parasimpatika, vplivi termične in visceralne regulacije ter aktivnostjo renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema.

Analiza variabilnosti srčnega utripa pri bolnikih s koronavirusno boleznijo

Na temo analize HRV pri bolnikih s COVID-19 je bilo opravljenih veliko raziskav, vendar se rezultati med njimi razlikujejo. Tabela 3 povzema glavne ugotovitve izbranih raziskav o povezavi med HRV in okužbo s SARS-CoV-2.

Tabela 2. Matematični pristopi za analizo variabilnosti srčne frekvence (19–21).

Kazalniki časovne domene
- NN (srednja vrednost intervalov med zobcema N, angl. <i>normal-to-normal interval</i>) - SDNN (standardni odklon intervalov med zobcema N, angl. <i>standard deviation of normal-to-normal intervals</i>) - SDANN5 (standardni odklon povprečnih intervalov med zobcema N, izračunanih iz petminutnih intervalov, angl. <i>standard deviation of the average of normal-to-normal intervals in intervals of 5 minutes</i>) - RMSSD (kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N, angl. <i>root mean square of successive differences</i>) - SDNN5 (standardni odklon intervalov med zobcema N, izračunanih iz petminutnih intervalov, angl. <i>standard deviation of normal-to-normal intervals in intervals of 5 minutes</i>) - SDSD (standardni odklon razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N, angl. <i>standard deviation of successive differences</i>) - pNN50 (odstotek sosednjih intervalov med zobcema N, ki se razlikujejo za več kot 50 ms, angl. <i>percentage of successive normal-to-normal intervals exceeding 50 ms</i>)
Kazalniki frekvenčne domene
- Visokofrekvenčni pas (angl. <i>high frequency</i>, HF; 0,15–0,4 Hz) - Nizkofrekvenčni pas (angl. <i>low frequency</i>, LF; 0,04–0,15 Hz) - Pas zelo nizkih frekvenc (angl. <i>very low frequency</i>, VLF; 0,003–0,04 Hz) - Skupna varibilnost srčnega utripa (angl. <i>heart rate variability</i>, HRV)

Pandemija COVID-19 je opozorila na številne sistemske zaplete bolezni. Avtonomna disfunkcija je čedalje bolj prepoznan prognostični dejavnik slabšega izida, vendar njen pomen pri napovedovanju poteka bolezni ostaja nejasen. Dosedanje raziskave kažejo, da so nižje vrednosti parametrov HRV povezane z večjo umrljivostjo bolnikov s težko okužbo s SARS-CoV-2, medtem ko je njihova povezava z nadaljnjim potekom zdravljenja in dolžino hospitalizacije slabše raziskana. Namen raziskave je bil oceniti napovedni pomen parametrov HRV za izboljšanje in potek bolezni pri odraslih s težko, vendar ne kritično obliko akutne okužbe dihal s SARS-CoV-2 ter ugotoviti njihovo povezanost z dolžino hospitalizacije in pojavom zapletov.

METODE

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS) je dne 18. 5. 2021 izdala soglasje za izvedbo raziskave (0120-152/2021/9).

Vzorec bolnikov, vključitveni in izključitveni kriteriji

V raziskavo smo vključili 30 bolnikov, ki so bili zaradi okužbe s SARS-CoV-2 hospitalizirani na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik v obdobju med 11. 10. 2021 in 21. 2. 2022.

Vključitveni kriteriji so obsegali:

- od bolnika ali njegovega pooblaščenca oz. zakonitega zastopnika podpisano soglasje,
- s testom verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) potrjena okužba s SARS-CoV-2,
- starost ≥ 18 let in ≤ 70 let,
- hospitalizacija zaradi RTG potrjene COVID-19-pljučnice z akutno dihalno odpovedjo,
- ≤ 14 dni od pričetka simptomov,
- sinusni ritem na posnetku EKG in
- posnet vsaj en posnetek EKG v trajanju 10–20 minut v roku 48 ur po sprejemu.

Izključitveni kriteriji so obsegali:

- potrebo po takojšnjem zdravljenju v enoti intenzivne terapije (EIT),

Tabela 3. Pregled raziskav o povezavi med HRV in okužbo s SARS-CoV-2. COVID-19 – koronavirusna bolezen (angl. *coronavirus disease 2019*), HRV – variabilnost srčnega utripa (angl. *heart rate variability*), SARS-CoV-2 – betakoronavirus sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), VLF – pas zelo nizkih frekvenc (angl. *very low frequency*), SDNN5 – standardni odklon intervalov med zobcema N, izračunanih iz petminutnih intervalov (angl. *standard deviation of normal-to-normal intervals in intervals of 5 minutes*) (glej tabelo 2).

Avtorji	Vzorec preiskovancev	Glavne ugotovitve
Kurtoğlu et al. (22)	50 prebolewnikov COVID-19 (nezapleten potek), 50 kontrol	Znižani parametri časovnih in frekvenčnih domen HRV pri prebolewnikih.
Salem et al. (23)	28 prebolewnikov COVID-19 (nezapleten potek), 31 kontrol	Nižje vrednosti HRV pri prebolewnikih, vendar razlika ni bila statistično značilna.
Osailan et al. (24)	141 mladih odraslih (18–24 let)	Ni značilne povezave med HRV in preteklo okužbo s SARS-CoV-2.
Milovanović et al. (25)	bolniki z različno težko COVID-19	Zmerne, statistično neznailne spremembe parametra VLF glede na težavnost bolezni.
Komaenthammasophon et al. (18)	bolniki s hudo COVID-19-pljučnico	Nižje vrednosti vseh parametrov HRV pri umrlih. 24-urni SDNN5 < 70 ms je napovedoval umrljivost.
Lin et al. (46)	bolniki s COVID-19	Nižje vrednosti SDNN5 so bile povezane z večjo umrljivostjo.

- motnje srčnega ritma, razen atrioventrikularnega (AV) bloka 1. stopnje in intermitentnih motenj (npr. prehodnega AV-bloka višje stopnje, paroksizmalne atrijske fibrilacije itd.),
- vgrajen aktivni srčni spodbujevalnik,
- zdravljenje z visokimi odmerki bronhodilatatorjev in vazopresorjev,
- dodajanje zdravil, ki vplivajo na srčni ritem (zaviralcev adrenergičnih receptorjev β (angl. *beta-blockers*, BB), nedihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ivabradina itd.), pri bolnikih, ki teh zdravil do sedaj niso prejeli,
- spreminjanje odmerkov zdravil, ki vplivajo na srčni ritem,
- znano avtonomno disfunkcijo (zaradi demence, parkinsonizma, napredovale sladkorne bolezni z zapleti),
- dokazano oz. zelo verjetno pomembno prizadetost srca med prebolevanjem COVID-19 (npr. perikarditis, miokarditis),
- napredovalo (sistolčno) srčno popuščanje pred COVID-19 in
- dokazano pljučno embolijo ob samem sprejemu v bolnišnico.

Zbiranje podatkov in analiza elektrokardiogramov

Iz dokumentacije smo retrospektivno pridobili demografske, klinične, laboratorijske, radiološke in EKG značilnosti vključenih bolnikov.

Posnetki EKG so bili pridobljeni z napravo CARDIOVIT AT-180. Dvajsetminutni EKG je bil posnet v dopoldanskih urah v ležečem položaju, pred tem pa bolnik vsaj 30 minut ni smel biti izpostavljen dodatnim fizičnim naporom (npr. fizioterapiji). Število pridobljenih posnetkov EKG je bilo odvisno od trajanja hospitalizacije, sodelovanja bolnika in razpoložljivosti zdravstvenega kadra na oddelku. Z zajemanjem posnetkov EKG smo zaključili ob odpustu ali premestitvi na EIT. Posnetke EKG smo ročno pregledali za prisotnost morebitnih artefaktov, motenj ritma ali dodatnih utripov (ekstra-

sistol, (ES)). Zgornjo še sprejemljivo mejo števila ES smo postavili pri < 5 ES na enominutni interval. V primeru prevelikega števila ES, prekratkih in nekvalitetnih posnetkov smo iz nadaljnje analize izločili celoten posnetek EKG. Za analizo je bilo ustreznih 100 posnetkov EKG, ki so bili anonimizirani in v digitalni obliki shranjeni na strežnik. S strežnika so bili s predstavniki podjetja Schiller izvoženi v Švico, kjer so za namen naše raziskave za vsak posnetek opravili izvoz intervalov RR v podatkovno datoteko. Sto datotek z intervali RR smo po pretvorbi v tekstovni format analizirali v prosto dostopnem programu Kubios HRV Scientific, ki iz vsake petminutne epizode intervalov RR omogoča pridobitev izbranih parametrov HRV (27, 28). Prvih pet minut posnetka zaradi možne prisotnosti artefaktov, ki so posledica bolnikovega nemira, premikanja, govorjenja ipd., nismo vključili v analizo. Preostalih 15 minut posnetka smo razdelili na tri petminutne epizode. Za nadaljnjo analizo smo iz nabora vseh možnih parametrov HRV izbrali parametra RMSSD in SDNN (časovni domeni) ter parametre HF, LF in skupni HRV (frekvenčne domene). Če je bil posnet EKG krajši od 20 minut, smo iz njega poskušali pridobiti vsaj dve petminutni epizodi RR-intervalov, ki sta bili ustrezni za analizo. Končne vrednosti izbranih parametrov HRV za vsak posnetek EKG predstavljajo povprečje vrednosti, izračunanih iz dveh ali treh ločenih petminutnih epizod intervalov RR.

Skupine bolnikov in načrt statistične primerjave

Vzorec 30 bolnikov smo razdelili v dve skupini. Prva skupina ($n = 22$) je imela nezapleten potek zdravljenja, druga skupina ($n = 8$) pa je imela težji in podaljšan (običajno več kot en teden trajajoč) potek bolnišničnega zdravljenja z različnimi zapleti. Bolniki, pri katerih se po štirih dneh hospitalizacije zdravstveno stanje ni začelo izboljševati, so bili uvrščeni v skupino z zaple-

tenim potekom. Kot zapleten potek bolezni med bolnišničnim zdravljenjem smo opredelili tudi vsako izmed spodaj navedenih stanj, do katerih je prišlo po sprejemu:

- pojav dlje kot 24 ur trajajočega poslabšanja dihalne odpovedi s potrebo po > 40 % kisika v vdihanem zraku,
- pljučna embolija, dokazana z računalniško tomografsko angiografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) pljučnih arterij,
- potreba po dodatni uvedbi metilprednizolona med bolnišničnim zdravljenjem,
- bakterijska superinfekcija med bolnišničnim zdravljenjem in
- premestitev v EIT.

Pri vseh bolnikih smo pridobili parametre HRV ob sprejemu, analizirali demografske podatke, določili klinično oceno oblike akutne okužbe s SARS-CoV-2 in vrednosti izbranih kazalcev laboratorijske analize krvi ob sprejemu.

Med vsemi bolniki se je na ponovno kontrolo v povprečju 20 mesecev po končanem bolnišničnem zdravljenju odzvalo 10 bolnikov, ki smo jim posneli kontrolni dvajsetminutni EKG. Pri tej skupini bolnikov smo njihove kontrolne parametre HRV primerjali s parametri HRV ob sprejemu v bolnišnico v času prebolevanja akutne COVID-19.

Statistične metode

Statistično analizo smo izvedli s programom SigmaStat® 4.0 (Grafiti LLC, ZDA). Demografske podatke, klinično oceno stopnje prizadetosti, vrednosti izbranih laboratorijskih kazalcev, srčne frekvence (intervali RR) in parametrov HRV smo prikazali kot srednje vrednosti s kvartilnim razponom (angl. *interquartile range*, IQR). Ob spremljanju sprememb vrednosti parametrov HRV pri skupini istih bolnikov v času bolnišničnega zdravljenja in ob kontroli čez 20 mesecev smo prikazali povprečja in standardne odklone (angl. *standard deviation*, SD) vrednosti za posamezen čas. Ker se parametri HRV poraz-

deljujejo log-normalno, smo vrednosti pred statistično analizo logaritemsko transformirali (30). Za opredelitev statistično značilnih razlik med dvema skupinama bolnikov smo uporabili neparametrični Mann-Whitneyjev test, v primeru parne primerjave vrednosti parametrov HRV v različnih časovnih točkah znotraj iste skupine bolnikov pa Wilcoxonov preizkus predznačenih rangov. Fisherjev natančni preizkus neodvisnosti smo uporabili za ugotavljanje, ali obstaja statistično pomembna razlika med deleži kategorij v dveh skupinah. Razliko med skupinama smo opredelili kot statistično značilno pri vrednosti $p < 0,050$.

REZULTATI

Demografski podatki in zdravstveno stanje bolnikov ob sprejemu

Vsi v analizo vključeni bolniki ($n = 30$) so imeli z RTG potrjeno pljučnico, povzročeno s SARS-CoV-2. Potrebovali so dodatek kisika ali bili ogroženi za težji potek pljučnice. Glede na smernice NIH smo jih uvrstili v četrto kategorijo (glej zgoraj). Tabela 4 prikazuje demografske in klinične podatke bolnikov, tabela 5 pa povprečne vrednosti izbranih laboratorijskih kazalcev ob sprejemu v bolnišnico.

Koncentracija C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP) je bila med zdravljenjem izmerjena pri vseh 30 bolnikih. Pri sedmih bolnikih (23,3 %) se je raven CRP povečala, in sicer mediana s 54 mg/l (IQR: 24–98 mg/l; $n = 7$) na 93 mg/l (IQR: 55–138 mg/l). Pri dveh bolnikih (6,6 %) je bil CRP izmerjen le enkrat. Pri 21 bolnikih (70 %) je bil prvi izmerjeni CRP hkrati tudi najvišji izmerjeni CRP. Raven citokina interleukina 6 (IL-6) je bila vsaj enkrat med hospitalizacijo določena pri 26 bolnikih (87 %). Pri štirih bolnikih se je mediana IL-6 povečala, in sicer z 69 pg/ml (IQR: 12–161 pg/ml; $n = 4$) na 167 pg/ml (IQR: 76–966 pg/ml; $n = 4$). Število limfocitov z izraženim označevalcem pripadnosti 4

(angl. *cluster of differentiation* 4, CD4) in z izraženim označevalcem pripadnosti 8 (angl. *cluster of differentiation* 8, CD8) se je med hospitalizacijo znižalo pri 10 (42 %) od 24 kontroliranih bolnikov, pri čemer se

je število CD4 znižalo s 395 celic/μl (IQR: 291–533 celic/μl; n = 10) na 175 celic/μl (IQR: 96–234 celic/μl; n = 10), limfocitov CD8 pa s 197 celic/μl (IQR: 125–312 celic/μl; n = 10) na 81 celic/μl (IQR: 34–172 celic/μl; n = 10).

Tabela 4. Demografski in klinični podatki bolnikov (n = 30). M – moški, Ž – ženska, n – število posameznikov, IQR – kvartilni razpon (angl. *interquartile range*), min. – minimum, maks. – maksimum, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, BB – zaviralci adrenergičnih receptorjev β (angl. *beta-blockers*), pO₂ – parcialni tlak kisika, VM – Venturi maska, EIT – enota intenzivne terapije.

Spol	M: n = 22 Ž: n = 8	
Starost v letih mediana (IQR; min., maks.)	M: 53 (38–59; 29, 70) Ž: 47 (42–53; 42, 64)	
Cepilni status	cepljeni (dva odmerka): 4 (13,3 %) necepljeni: 25 (83,3 %) ni podatka: 1 (3,3 %)	
Kadilski status	aktivni kadilci: 2 (6,7 %) nekadilci: 24 (80 %) nekdanji kadilci: 4 (13,3 %)	
Pridružene bolezni	arterijska hipertenzija: 5 (16,7 %) hiperlipidemija: 2 (6,7 %) astma: 4 (13,3 %) KOPB: 1 (3,3 %)	
Zdravljenje z BB	4 (13,3 %)	
Trajanje (mediana; min., maks.): • simptomov pred hospitalizacijo ^a • hospitalizacije	9 dni; 4 dni, 14 dni 9 dni; 3 dni, 71 dni	
Stanje bolnikov 72 ur po sprejemu: • izboljšanje • nespremenjeno • poslabšanje ^b	17 (57 %) 6 (20 %) 7 (23 %)	
Trombotični zaplet (pljučna embolija) med hospitalizacijo	2 (6,7 %)	
Obseg COVID-19-pljučnice na CT (n = 17)	< 25 %: 2 25–50 %: 6 50 %: 4 50–75 %: 5	
Povprečna izmerjena vrednost pO ₂ v arterijski krvi ob sprejemu ^c	Dodatek kisika Brez 24-% VM 28-% VM 31-% VM 35-% VM 40-% VM 60-% VM	Povprečen pO ₂ (kPa) 7,89 (n = 9) 18,30 (n = 1) 9,05 (n = 5) 9,50 (n = 4) 10,18 (n = 2) 10,0 (n = 1) 9,44 (n = 2)
Izboljšanje do odpusta	30 (100 %)	

^a Za enega bolnika ni podatka o trajanju simptomatike pred hospitalizacijo.

^b Dva bolnika sta bila premeščena v EIT. Eden izmed njiju je bil šele po 71 dneh v izboljšanem stanju odpuščen na rehabilitacijo v ustrezno ustanovo.

^c Pri šestih bolnikih pO₂ v arterijski krvi ob sprejemu ni bil izmerjen.

Tabela 5. Povprečne vrednosti izbranih laboratorijskih kazalcev vključenih bolnikov (n = 30) ob sprejemu v bolnišnico pri bolnikih, okuženih z betakoronavirusom sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2. IQR – kvartilni razpon (angl. *interquartile range*), min. – minimum, maks. – maksimum, n – število posameznikov, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), PCT – prokalcitonin (angl. *procalcitonin*), IL-6 – interleukin 6, CD4 – označevalec pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation 4*), CD8 – označevalec pripadnosti 8 (angl. *cluster of differentiation 8*), NT-proBNP – N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*).

Laboratorijski kazalci	Vrednosti mediana (IQR, min. in maks.); n	Referenčne vrednosti za odrasle
CRP (mg/l)	94 (25–160, 7 in 283); 28	< 5,0
PCT (µg/l)	0,105 (0,060–0,216, 0,044 in 0,625); 18	< 0,5
IL-6 (pg/ml)	33,9 (18,1–72,7, < 2 in 249); 21	< 3,4
Levkociti (10 ⁹ /l)	6,2 (5,1–7,9, 2,1 in 14,1); 27	4,0–10,0
Limfociti (10 ⁹ /l)	0,6 (0,4–0,8, 0,2 in 3,4); 25	1,10–3,50
CD4 (celic/µl)	268 (152–394, 98 in 1039); 20	410–1590
CD8 (celic/µl)	175 (90–263, 35 in 743); 20	190–1140
Nevtrofilci (10 ⁹ /l)	4,9 (3,7–7,2, 1,7 in 84,6); 25	1,50–7,40
Monociti (10 ⁹ /l)	0,3 (0,2–0,5, 0,04 in 1,0); 25	0,21–0,92
D-dimer (µg/l)	928 (441–1314, < 190 in 18 631); 23	< 500
NT-proBNP (ng/l)	92 (34–221, 16 in 601); 22	< 62,9
Troponin (µg/l)	0,007 (0,006–0,012, 0,005 in 0,017); 19	< 0,014

Biokemični kazalec srčnega popuščanja N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) se je med hospitalizacijo povišal s 67 ng/l (IQR: 27–160 ng/l; n = 4) na 146 ng/l (IQR: 51–296 ng/l; n = 4) pri 4 bolnikih (16 %) od 25, pri katerih so med zdravljenjem vsaj dvakrat določali raven NT-proBNP.

Korelacija med vrednostmi parametrov variabilnosti srčnega utripa ob sprejemu in na kontrolnem pregledu

Po zaključenem bolnišničnem zdravljenju in odpustu se je deset bolnikov, od tega šest moških, odzvalo na našo prošnjo za dodatno kontrolo po daljšem časovnem obdobju (minimalno 16 mesecev in maksimalno 25 mesecev, mediana 20 mesecev). Srednja

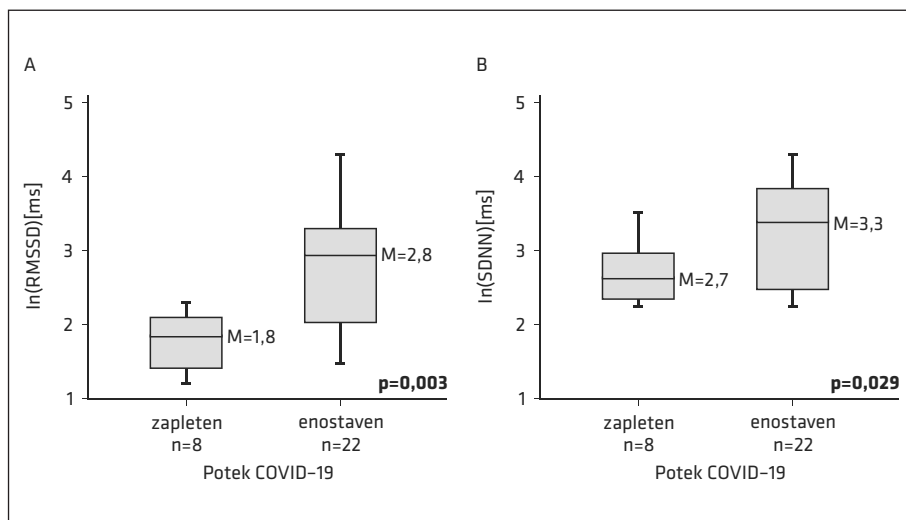
starost v tej skupini bolnikov je bila 52 let (IQR: 43–61 let). Srednja dolžina hospitalizacije pri tej skupini je bila 5 dni (IQR: 4–12 dni). Ob kontroli so bili bolniki zdravi, brez akutnih zdravstvenih težav. Ponovno smo posneli dvajsetminutni EKG in določili parametre HRV ter jih primerjali s tistimi ob sprejemu v bolnišnico v akutni fazi bolezni. Dva bolnika sta med obema meritvama prejela BB.

Primerjavo posameznih vrednosti časovnih in frekvenčnih domen parametrov ob sprejemu in na kontrolnem pregledu prikazuje tabela 6 in 7.

Primerjava parametrov HRV je pokazala, da so bile ob kontroli čez več mesecev vrednosti vseh parametrov statistično značilno višje kot ob sprejemu v bolnišnico zaradi COVID-19-pljučnice, kar je prikazano na slikah 1 in 2.

Tabela 6. Spremembe časovnih domen parametrov variabilnosti srčnega utripa (RMSSD, SDNN) ob kontrolnem pregledu bolnikov v primerjavi z vrednostmi ob sprejemu v bolnišnico. RMSSD – kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N (angl. *root mean square of successive differences*), SDNN – standardni odklon intervalov med zobcema N (angl. *standard deviation of normal-to-normal intervals*), Δ – sprememba, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

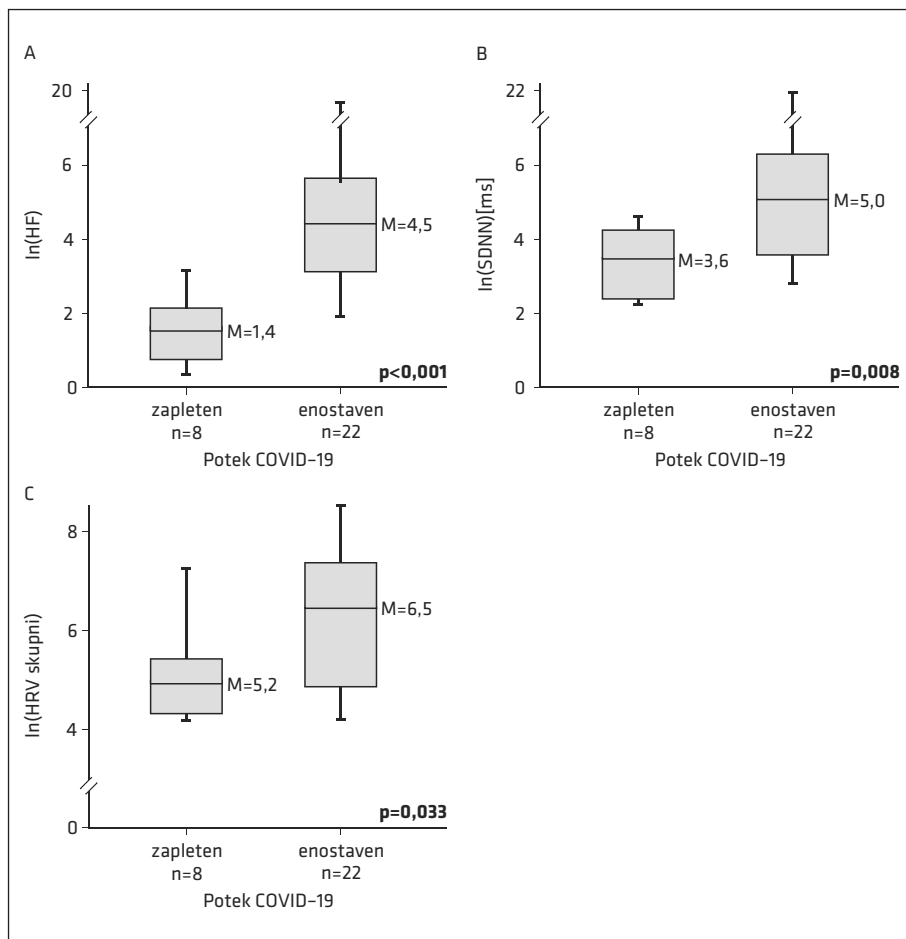
Bolnik	RMSSD (ms)			SDNN (ms)		
	Sprejem	Kontrola	Δ	Sprejem	Kontrola	Δ
A1	4,6	7,3	59 %	9,2	25,2	174 %
B1	16,4	30,2	84 %	19,5	70,3	261 %
B2	14,2	15,3	8 %	31,7	33,3	5 %
H1	4,3	11,2	163 %	9,6	29,7	209 %
K3	5,3	18,3	246 %	12,4	40,1	223 %
K5	25,2	41,8	66 %	25,6	44,8	75 %
M3	9,5	29,5	210 %	20,4	69,0	239 %
S2	16,0	64,3	301 %	26,3	80,7	207 %
S4	15,7	38,2	143 %	34,1	54,5	60 %
Ž1	6,2	16,0	157 %	11,9	26,4	122 %
povprečje $\pm$ SD	11,7 $\pm$ 6,9	27,2 $\pm$ 17,4		20,1 $\pm$ 9,2	47,4 $\pm$ 20,2	



Slika 1. Vrednosti ln(RMSSD) (A) in ln(SDNN) (B) ob sprejemu in na kontrolnem pregledu. Škatlast graf z brki prikazuje M, kvartilni razpon in največjo ter najmanjšo vrednost za časovni domeni variabilnosti srčnega utripa. $p = 0,002$; Wilcoxonov test predznačenih rangov. M – mediana, RMSSD – kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N (angl. *root mean square of successive differences*), SDNN – standardni odklon intervalov med zobcema N (angl. *standard deviation of normal-to-normal intervals*), COVID-19 – koronavirusna bolezen (angl. *coronavirus disease 2019*).

Tabela 7. Spremembe frekvenčnih domen parametrov variabilnosti srčnega utripa ob kontrolnem pregledu bolnikov v primerjavi z vrednostmi ob sprejemu v bolnišnico. HF – visokofrekvenčni pas (angl. *high frequency*), LF – nizkofrekvenčni pas (angl. *low frequency*), HRV – variabilnost srčnega utripa (angl. *heart rate variability*), Δ – sprememba, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

Bolnik	HF (ms ²)			LF (ms ²)			Skupni HRV		
	Sprejem	Kontrola	Δ	Sprejem	Kontrola	Δ	Sprejem	Kontrola	Δ
A1	3	16	515 %	11	135	1.163 %	67	649	874 %
B1	43	248	482 %	72	1.608	2.133 %	284	3.774	1.229 %
B2	56	69	23 %	139	400	188 %	873	1.094	25 %
H1	7	62	781 %	20	313	1.490 %	62	777	1.146 %
K3	4	110	2.650 %	30	576	1.821 %	143	1.504	952 %
K5	257	655	155 %	156	893	472 %	585	1.959	235 %
M3	6	182	3.121 %	55	1.441	2.537 %	294	4.273	1.352 %
S2	81	1.275	1.468 %	153	2.343	1.435 %	592	5.666	857 %
S4	117	408	250 %	530	809	53 %	2.106	2.510	19 %
Ž1	8	82	925 %	114	274	140 %	128	548	329 %
povprečje ± SD	58 ± 80	311 ± 391		128 ± 152	879 ± 712		513 ± 621	2.275 ± 1.756	



Slika 2. Vrednosti $\ln(HF)$ (A), $\ln(LF)$ (B) in $\ln(HRV \text{ skupni})$ (C) ob sprejemu in na kontrolnem pregledu. Škatlast graf z brki prikazuje M, kvartilni razpon in največjo ter najmanjšo vrednost za frekvenčne domene variabilnosti srčnega utripa. $p = 0,002$; Wilcoxonov test predznačenih rangov. M – mediana, HF – visokofrekvenčni pas (angl. *high frequency*), LF – nizkofrekvenčni pas (angl. *low frequency*), HRV – variabilnost srčnega utripa (angl. *heart rate variability*), COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *covonavirus disease 2019*)

Primerjava skupin bolnikov z enostavnim in zapletenim potekom bolnišničnega zdravljenja

Tabeli 8 in 9 povzemata primerjavo demografskih podatkov in vrednosti izbranih laboratorijskih kazalcev ob sprejemu v bolnišnico med obema skupinama.

Bolniki z zapletenim potekom so imeli ob sprejemu v povprečju višjo srčno fre-

kenco kot bolniki z nezapletenim potekom, vendar pa razlika v dolžini intervala RR ni dosegla statistično značilne razlike ($p = 0,496$; Mann-Whitneyjev test) med skupinama (751 ms; 626–912 ms v primerjavi z 807 ms; 688–897 ms; mediane in IQR). Primerjavo vrednosti izbranih parametrov HRV med obema skupinama prikazuje tabela 10.

Primerjava parametrov $\ln(\text{RMSSD})$, $\ln(\text{SDNN})$, $\ln(\text{HF})$, $\ln(\text{LF})$ in $\ln(\text{HRV})$ skupni ob sprejemu med skupinama z zapletenim in enostavnim potekom zdravljenja, ki je prikazana na slikah 3 in 4, kaže, da so

v skupini z enostavnim potekom zdravljenja vrednosti vseh parametrov HRV ob sprejemu statistično značilno višje ($p < 0,050$) kot v skupini z zapletenim potekom zdravljenja.

Tabela 8. Primerjava demografskih podatkov med skupino z zapletenim potekom in skupino z enostavnim potekom hospitalizacije. n – število posameznikov, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, BB – zaviralec adrenergičnih receptorjev β (angl. *beta-blocker*), ADO – akutna dihalna odpoved s povečano potrebo po kisiku ($> 40\%$ dodanega kisika v vdihanem zraku), PE – pljučna embolija, EIT – enota intenzivne terapije.

Kategorija	Bolniki z zapletenim potekom (n = 8)	Bolniki z enostavnim potekom (n = 22)	Vrednost p
Starost (leta) ^a	60; 48–65	50; 41–55	0,036^e
Spol (moški/vsi)	8/8 (100 %)	14/22 (64 %)	0,1421 ^f
Pridružene bolezni:			
• arterijska hipertenzija	2/8 (25 %)	4/22 (18 %)	0,6452 ^f
• obolenja dihal (astma in KOPB)	1/8 (12 %)	4/22 (18 %)	1,0 ^f
• hiperlipidemija	0/8 (0 %)	2/22 (9 %)	1,0 ^f
• sladkorna bolezen tipa 2	0/8 (0 %)	1/22 (4 %)	1,0 ^f
Cepljenost	0/8 (0 %)	4/22 (18 %)	0,5504 ^f
Simptomi doma (dnevi) ^{a, b}	8; 5–10	10; 7–11	0,445 ^e
Kadilski status (tudi nekdanji kadilci)	1/8 (12 %)	6/22 (27 %)	0,6378 ^f
Trajanje hospitalizacije (dnevi) ^a	13; 9–18	5; 4–7	< 0,0001^e
Zdravljenje z BB	4/8	0/22	0,0026^f
Zdravljenje z deksametazonom ^c	0/8	4/22	0,5504 ^f
Zdravljenje z antibiotiki ^c	0/8	6/22	0,155 ^f
Obseg pljučnice $> 50\%$ ^d	4/8	1/22	0,0112^f
Dodatno poslabšanje in zapleti med hospitalizacijo:			
• ADO	6/8 (75 %)	0/22 (0 %)	< 0,0001^f
• PE	2/8 (25 %)	0/22 (0 %)	0,0644 ^f
• uvedba metilprednizolona	1/8 (13 %)	0/22 (0 %)	0,2667 ^f
• bakterijska superinfekcija	2/8 (25 %)	0/22 (0 %)	0,0644 ^f
• premestitev na EIT	2/8 (25 %)	0/22 (0 %)	0,0644 ^f

^a Mediana; kvartilni razpon.

^b Pri enem bolniku ni podatka o trajanju simptomov pred hospitalizacijo.

^c Zdravljenje že od sprejema naprej.

^d CT ob sprejemu pokaže $> 50\%$ prizadetega pljučnega parenhima.

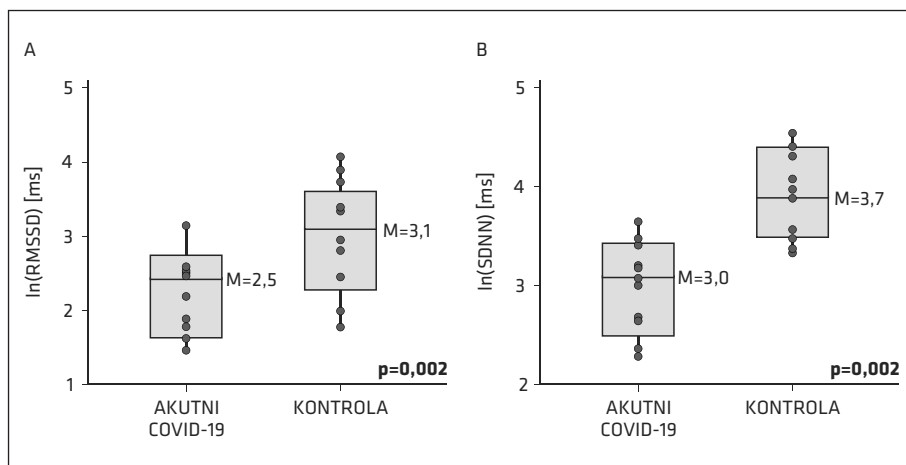
^e Mann-Whitneyjev test.

^f Fisherjev eksaktni test.

Tabela 9. Primerjava vrednosti izbranih laboratorijskih kazalcev ob sprejemu med skupino z zapletenim in skupino z nezapletenim potekom. IQR – kvartilni razpon (angl. *interquartile range*), n – število posameznikov, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), PCT – prokalcitonin (angl. *procalcitonin*), IL-6 – interleukin 6, CD4 – označevalec pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation 4*), CD8 – označevalec pripadnosti 8 (angl. *cluster of differentiation 8*), NT-proBNP – N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*).

Laboratorijski kazalci (referenčna vrednost za odrasle)	Vrednosti mediana (IQR; n)		
	Zapleten potek	Nezapleten potek	Vrednost p
CRP (mg/l) (< 5,0)	86 (34–152; n = 8)	54 (16–152; n = 21)	0,643
PCT (µg/l) (< 0,5)	0,196 (0,117–0,499; n = 7)	0,089 (0,052–0,104; n = 14)	0,004^a
D-dimer (µg/l) (< 500)	703 (294–1520; n = 8)	785 (429–1131; n = 17)	0,930
IL-6 (pg/ml) (< 3,4)	179 (19–249; n = 7)	19 (5–48; n = 16)	0,030^a
CD4 (celic/µl) (410–1590)	264 (163–394; n = 7)	272 (152–403; n = 15)	0,833
CD8 (celic/µl) (190–1140)	139 (78–226; n = 7)	186 (89–286; n = 15)	0,397
NT-proBNP (ng/l) (< 62,9)	194 (104–340; n = 8)	80 (30–189; n = 16)	0,040^a
Troponin (µg/l) (< 0,014)	0,0085 (0,007–0,0115; n = 8)	0,007 (0,006–0,013; n = 15)	0,649

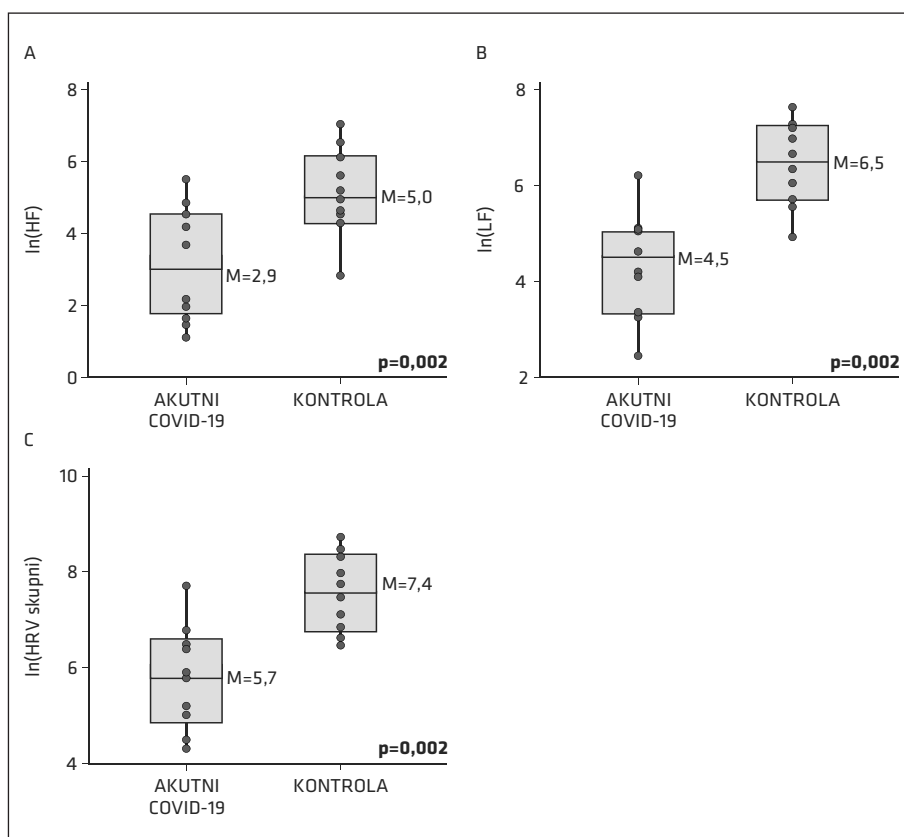
^ap < 0,050; Mann-Whitneyjev test



Slika 3. Primerjava parametrov variabilnosti srčnega utripa ob sprejemu med skupino z zapletenim in enostavnim potekom okužbe z betakoronavirusom sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2. Škatlast graf z brki prikazuje M, kvartilni razpon in največjo ter najmanjšo vrednost za časovni domeni HRV; parameter ln(RMSSD) (A) in parameter ln(SDNN) (B). Mann-Whitneyjev test. M – mediana, RMSSD – kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N (angl. *root mean square of successive differences*), SDNN – standardni odklon intervalov med zobcema N (angl. *standard deviation of normal-to-normal intervals*), COVID-19 – koronavirusna bolezen (angl. *coronavirus disease 2019*).

Tabela 10. Primerjava vrednosti izbranih parametrov variabilnosti srčnega utripa med skupino z zapletenim in enostavnim potekom. HRV – variabilnost srčne frekvenca (angl. *heart rate variability*), IQR – kvartilni razpon (angl. *interquartile range*), min. – minimum, maks. – maksimum, n – število posameznikov, RMSSD – kvadratni koren povprečne kvadirane razlike med sosednjima intervaloma med zobcema N (angl. *root mean square of successive differences*), SDNN – standardni odklon intervalov med zobcema N (angl. *standard deviation of normal-to-normal intervals*), HF – visokofrekvenčni pas (angl. *high frequency*), LF – nizkofrekvenčni pas (angl. *low frequency*).

Parameter HRV	Potek bolnišničnega zdravljenja mediana (IQR; min. in maks.)	
	Zapleten (n = 8)	Enostaven (n = 22)
RMSSD (ms)	6,2 (4,3–9,0; 3,5 in 10,2)	17,2 (7,4–25,6; 4,3 in 78,3)
SDNN (ms)	14,3 (10,1–19,4; 9,2 in 32,3)	26,5 (14,9–40,9; 9,0 in 74,3)
HF (ms ²)	4,3 (3,0–7,2; 1,3 in 24,3)	99,0 (27,4–256,9; 7 in 1126)
LF (ms ²)	40,7 (18,0–72,9; 10,7 in 99,0)	154,3 (50,1–482,1; 15,7 in 2378,7)
Skupni HRV (ms ²)	191,8 (73,1–284,4; 64,7 in 1.632,5)	638,0 (186,1–1.512,0; 62,3 in 5.217,7)



Slika 4. Primerjava parametrov variabilnosti srčnega utripa ob sprejemu med skupinama z zapletenim (n = 8) in enostavnim (n = 22) potekom okužbe z betakoronavirusom sindroma akutnega oteženega dihanja tipa 2. Škatlast graf z brki prikazuje M, kvartilni razpon in največjo ter najmanjšo vrednost za frekvenčne domene HRV; parameter ln(HF) (A), ln(LF) (B) in ln(HRV skupni) (C). Mann-Whitneyjev test. M – mediana, n – število posameznikov, HF – visokofrekvenčni pas (angl. *high frequency*), LF – nizkofrekvenčni pas (angl. *low frequency*), HRV – variabilnost srčne frekvenca (angl. *heart rate variability*), COVID-19 – koronavirusna bolezen (angl. *coronavirus disease 2019*).

RAZPRAVA

Po našem vedenju je to prva raziskava iz Slovenije, ki je preučevala vpliv avtonomne disfunkcije pri odraslih hospitaliziranih bolnikih s težko obliko okužbe dihal s SARS-CoV-2.

Demografska analiza nakazuje, da je bila preučevana skupina bolnikov precej homogena. Večina bolnikov ni bila cepljena (83,3 %), kar ni presenetljivo, saj imajo necepljeni posamezniki večjo verjetnost za okužbo, hospitalizacijo in težji potek (35). Ker je bila večina bolnikov nekadilcev oz. nekdanjih kadilcev (93,3 %), je manj verjetno, da bi na izide zdravljenja pomembno vplivale s kajenjem povezane kronične pljučne bolezni, zlasti kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Hkrati je šlo za relativno mlade bolnike z malo pridruženimi boleznimi, kar verjetno prispeva k ugodnemu kliničnemu izidu in dejstvu, da je pri vseh pacientih prišlo do izboljšanja stanja kljub relativno težki obliki okužbe dihal s SARS-CoV-2. Relativna homogenost preučevane populacije zmanjšuje vpliv nekaterih pomembnih motečih dejavnikov in omogoča zanesljivejšo oceno povezave med HRV in potekom bolezni.

Laboratorijski izvidi so skladni z značilnostmi težje okužbe s SARS-CoV-2, povišane vrednosti vnetnih kazalcev in kazalcev imunskega odziva pa so primerljive z ugotovitvami drugih raziskav (36–38). Nizke koncentracije prokalcitonina (angl. *procalcitonin*, PCT) ob sprejemu kažejo na majhno verjetnost sočasno prisotne pomembne bakterijske okužbe, kar je skladno z ugotovitvami o nizki pojavnosti bakterijskih sookužb pri bolnikih s COVID-19, medtem ko so povišane vrednosti PCT v literaturi pogostejše povezane s težjim potekom bolezni in slabšim izidom (11, 39). Nizka povprečna vrednost troponina kaže, da neposredna poškodba srčne mišice v skupini naših bolnikov ni bila pomembna. Mehanizmi kardiomiopatije pri okužbi s SARS-CoV-2 so številni: miokarditis, hudo

sistemsko vnetje s sindromom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) ali hipoksijo in obremenitev desnega srca, poslabšanje predobstoječega srčnega obolenja, pljučna embolija in mikrovaskularna tromboza, okvara ledvične funkcije, hipervolemija idr. Zato po drugi strani ni presenetljivo, da je bila povprečna vrednost NT-proBNP povišana, saj lahko kaže na določeno stopnjo sekundarne kardiomiopatije, ki je pri bolnikih s težko obliko okužbe s SARS-CoV-2 pogosta (40–42).

Primerjava skupin z nezapletenim in zapletenim potekom je pokazala trend nižjih srednjih vrednosti vseh parametrov HRV ob sprejemu v skupini s poslabšanjem, kar lahko odraža izrazitejšo avtonomno disfunkcijo že v zgodnji fazi bolezni. Posebej izrazite so bile razlike pri parametrih RMSSD in HF, ki odražata parasimpatično oz. vagalno aktivnost. Rezultati zato nakazujejo, da je pri bolnikih z zapletenim potekom bolezni bolj prizadeta parasimpatična komponenta avtonomnega živčnega sistema, kar je skladno z domnevno okvaro holinergičnega protivnetnega refleksa pri okužbi s SARS-CoV-2 (43).

Naši rezultati so skladni z ugotovitvami drugih raziskav, ki so preučevale povezavo med znižanimi vrednostmi parametrov HRV in slabšimi kliničnimi izidi bolezni (26). Komaenthammasophon in sodelavci so analizirali prognozo pri kritično bolnih in pokazali, da so nižje vrednosti parametrov HRV prognostično povezane z večjo smrtnostjo in obolevnostjo (18). Čeprav naša kohorta zajema bolnike s težko, vendar ne kritično obliko bolezni, rezultati podpirajo domnevo, da ima avtonomna disfunkcija prognostični pomen v različnih stopnjah prizadetosti zaradi okužbe s SARS-CoV-2. Bolniki z zapletenim potekom bolezni so bili statistično značilno starejši, pogostejše so imeli obsežnejšo pljučno prizadetost in hujšo stopnjo dihalne odpovedi med hospitalizacijo. Te ugotovitve so

pričakovane in skladne tudi z rezultati raziskave de la Rice in sodelavcev, v kateri so dokazali povezavo med višjo starostjo, znižanimi parametri HRV in slabšim potekom oz. izhodom okužbe s SARS-CoV-2 (29). Pogostejše zdravljenje z BB v tej skupini ni povsem skladno z rezultati nekaterih raziskav, ki poročajo o nevtralnih ali celo pozitivnih učinkih teh zdravil na potek okužbe s SARS-CoV-2 (44). Po drugi strani je obsežna metaanaliza, ki je vključila podatke več kot 11,3 milijonov bolnikov, pokazala povezavo med kronično uporabo BB in večjo verjetnostjo okužbe s SARS-CoV-2, napredovanjem bolezni in umrljivostjo (45). Po tej metaanalizi je povezava med uporabo BB in umrljivostjo močno povezana s starostjo bolnika in prevalenco arterijske hipertenzije. Verjetneje je, da je opažena povezava jemanja BB z zapletenim potekom bolezni le odraz večjega bremena pridruženih bolezni pri tej skupini bolnikov in ne neposrednega škodljivega učinka zdravljenja z BB.

Primerjava parametrov HRV med akutno fazo bolezni in kontrolnim pregledom je pokazala izboljšanje vseh analiziranih parametrov pri vseh bolnikih. Pri časovnih parametrih HRV je bila razpršenost manjša kot pri frekvenčnih parametrih, kar kaže na večjo variabilnost slednjih. Povprečni vrednosti RMSSD in SDNN sta se ob kontroli povečali za približno 2,4-krat, medtem ko so se frekvenčni parametri povečali za 4,4- do skoraj 7-krat. Ob kontrolnem pregledu so bile vrednosti RMSSD pri vseh bolnikih, razen enem, višje od 10 ms, vrednosti SDNN pa pri vseh višje od 25 ms. Ti rezultati nakazujejo postopno normalizacijo avtonomne funkcije po preboleli okužbi s SARS-CoV-2 in so skladni z domnevo, da je avtonomna disfunkcija, prisotna v akutni fazi bolezni, vsaj deloma reverzibilna (21). Ob tem velja poudariti, da je potrebna previdnost pri interpretaciji dolgoročnih učinkov, saj so bili podatki kontrolnih pregledov na voljo le za tretjino bolnikov.

Glede na rezultate naše raziskave bi se parametri HRV, zlasti RMSSD in SDNN, lahko izkazali kot uporabni kazalniki za prepoznavanje bolnikov z večjim tveganjem za zapleten potek bolezni. V akutni fazi bolezni bi to lahko predstavljalo dodatno orodje pri odločanju o stopnji bolnišnične oskrbe, spremljanju in oceni prognoze.

Med glavne prednosti naše raziskave sodijo standardizirano zbiranje posnetkov EKG in analiza HRV z validirano programsko opremo Kubios HRV Scientific, relativno homogena skupina bolnikov in dolgoročno spremljanje dela preiskovancev.

Med omejitvami je treba izpostaviti predvsem relativno majhno število vključenih bolnikov, kar zmanjšuje moč statističnih testov in predvsem omejuje možnost posploševanja ugotovitev na splošno populacijo. Predvsem ni mogoče zanesljivo razpravljati o referenčnih mejah za vrednosti parametrov HRV. Število pridobljenih posnetkov EKG, laboratorijskih meritev in kliničnih podatkov o poteku hospitalizacije se med posameznimi bolniki razlikuje, kar prav tako otežuje vpogled v celovito dogajanje med hospitalizacijo. Poleg tega zaradi retrospektivne zasnove raziskave pri analizi HRV nismo upoštevali možnega vpliva motečih zunanjih dejavnikov, kot so redno zdravljenje, telesna dejavnost, stres ipd. Nenazadnje smo dolgoročne podatke pridobili le za tretjino bolnikov, kar zmanjšuje moč sklepov glede dolgotrajnih učinkov.

ZAKLJUČKI

Raziskava je pokazala, da je pri odraslih hospitaliziranih bolnikih s težko obliko okužbe dihal s SARS-CoV-2 avtonomna disfunkcija, ocenjena z analizo HRV, povezana s potekom bolezni. Osrednja ugotovitev naše raziskave je, da so imeli bolniki z nezapletenim potekom bolezni ob sprejemu višje vrednosti parametrov HRV, zlasti RMSSD in SDNN, kar kaže na povezavo med ohranjeno avtonomno funkcijo in ugodnejšim kliničnim potekom okužbe.

s SARS-CoV-2. Pri bolnikih, pri katerih je bil opravljen kontrolni pregled po preboleli okužbi, so se vrednosti vseh analiziranih parametrov HRV povečale, kar nakazuje na to, da je avtonomna disfunkcija, prisotna v akutni fazi okužbe, vsaj deloma reverzibilna.

Čeprav raziskavo omejujejo majhno število vključenih bolnikov, retrospektivna zasnova in omejena razpoložljivost kontrolnih meritev, ugotovitve kažejo, da bi HRV, zlasti parametra RMSSD in SDNN, lahko bila uporaben neinvaziven kazalnik za zgodnjo oceno tveganja za zapleten

potek okužbe s SARS-CoV-2. Nadaljnje raziskave z večjimi vzorci in pod bolj nadzorovanimi pogoji, kjer bi se upoštevalo več spremenljivk, vključno z rednim zdravljenjem, psihološkim stanjem bolnika, morebitnimi pridruženimi boleznimi in vplivom zdravljenja, bi lahko zanesljivejše pokazale referenčne vrednosti časovnih domen HRV in s tem utrle pot k diagnostični uporabnosti teh parametrov pri kliničnem delu. Zaključimo lahko, da je HRV morebitno uporaben dodatek k že obstoječim kazalnikom kliničnega stanja in ga je smiselno vključiti v nadaljnje raziskovalno in klinično delo.

LITERATURA

1. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, et al. The pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evaluation and prevention. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 1357983. doi: 10.1155/2020/1357983
2. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses.* 2021; 13 (2): 202. doi: 10.3390/v13020202
3. Rozman A, Rituper B, Kačar M, et al. Length of hospital stay and survival of hospitalized COVID-19 patients during the second wave of the pandemic: A single centre retrospective study from Slovenia. *Zdr Varst.* 2022; 61 (4): 201–8. doi: 10.2478/sjph-2022-0027
4. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, et al. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2020; 61 (3): 304–12. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530
5. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (24): 759–65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2
6. Gulick RM, Pau AK, Daar E, et al. National institutes of health COVID-19 treatment guidelines panel: Perspectives and lessons learned. *Ann Intern Med.* 2024; 177 (11): 1547–57. doi: 10.7326/ANNALS-24-00464
7. Jammoul M, Naddour J, Madi A, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci.* 2023; 245: 103071. doi: 10.1016/j.autneu.2022.103071
8. Erdal Y, Atalar AC, Gunes T, et al. Autonomic dysfunction in patients with COVID-19. *Acta Neurol Belg.* 2022; 122: 885–91. doi: 10.1007/s13760-022-01899-z
9. Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-CoV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52: 692–707. doi: 10.1007/s11239-021-02549-6
10. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med.* 2021; 21 (1): 63–7.
11. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1021–8.
12. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Current Cardiology Reviews.* 2021; 17 (5): 1–10. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854
13. Yin C, Li J, Wang Z, et al. Decreased heart rate variability in COVID-19. *Intensive Care Res.* 2022; 3: 87–91. doi: 10.1007/s44231-022-00024-1
14. Goldenberg I, Goldkorn R, Shlomo N, et al. Heart rate variability for risk assessment of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease: The HRV-DETECT (Heart rate variability for the detection of myocardial ischemia) study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (24): e014540. doi: 10.1161/JAHA.119.014540
15. Corrado J, Halpin S, Preston N, et al. HEART rate variability biofeedback for long COVID symptoms (HEARTLOC): Protocol for a feasibility study. *BMJ Open.* 2022; 12 (11): e066044. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066044
16. Buchman TG, Stein PK, Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8 (4): 311–5. doi: 10.1097/00075198-200208000-00007
17. Bento L, Fonseca-Pinto R, Póvoa P. Autonomic nervous system monitoring in intensive care as prognostic tool. Systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017; 29 (4): 481–9. doi: 10.5935/0103-507X.20170072
18. Komaenthammasophon C, Pachinburavan M, Chokesuwattanasul R. Heart rate variability and mortality in critically ill COVID-19 pneumonia patients. *Heliyon.* 2024; 10 (15): e34842. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34842
19. Kšela J. Variabilnost srčne frekvence – Iz kardioloških laboratorijev v svet rekreativnega in profesionalnega športa. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (5–6): 287–300. doi: 10.6016/ZdravVestn.2957
20. Peláez-Hernández V, Guadalupe LLR, Orea-Tejeda A, et al. Heart rate variability disturbances and biofeedback treatment in COVID-19 survivors [internet]. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2021 [citirano 2025 Apr 22]. Dosegljivo na: <https://www.escardio.org/communities/councils/cardiology-practice/scientific-documents-and-publications/ejournal/volume-21/heart-rate-variability-disturbances-and-biofeedback-treatment-in-covid-19-surviv/>
21. Schneckenberg L, Sedghi A, Schoene D, et al. Assessment and therapeutic modulation of heart rate variability: Potential implications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10 (7): 297. doi: 10.3390/jcdd10070297
22. Kurtoglu E, Afsin A, Aktaş I, et al. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2021; 27 (1): e12916. doi: 10.1111/anec.12916
23. Salem AM, Yar T, Al Eid M, et al. Post-acute effect of SARS-CoV-2 infection on the cardiac autonomic function. *Int J Gen Med.* 2022; 15: 7593–603. doi: 10.2147/IJGM.S382331

24. Osailan AM, Batarfa M, Aldosari Z, et al. Association between COVID-19 exposure and autonomic nervous system dysfunction in apparently healthy adults: An observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024; 28 (9): 3420–9. doi: 10.26355/eurev_202405_36187
25. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in the early phase of infection with SARS-CoV-2 virus. *Front Neurosci*. 2021; 15: 640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835
26. Mol MBA, Strous MTA, van Osch FHM, et al. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS ONE*. 2021; 16 (10): e0258841 doi: 10.1371/journal.pone.0258841
27. KubiosHRVScientific 4.1.2.1. Kubios HRV [internet]. Kuopio: Kubios Oy; 2024 [citirano 2025 Apr 22]. Dosegljivo na: <https://www.kubios.com>
28. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, et al. Kubios HRV-heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014; 113 (1): 210–20. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.07.024
29. De la Rica R, Borges M, Gonzalez-Freire M. COVID-19: In the eye of the cytokine storm. *Front Immunol*. 2020; 11: 558898. doi: 10.3389/fimmu.2020.558898
30. West RM. Best practice in statistics: The use of log transformation. *Ann Clin Biochem*. 2021; 59 (3): 162–5. doi: 10.1177/00045632211050531
31. Al-Qudimat AR, Ameen A, Sabir DM, et al. The association of hypertension with increased mortality rate during the COVID-19 pandemic: An update with meta-analysis. *J Epidemiol Glob Health*. 2023; 13 (3): 495–503. doi: 10.1007/s44197-023-00130-3
32. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, et al. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2022; 59 (5): 866–79. doi: 10.1080/02770903.2021.1888116
33. Ubah CS, Kearney GD, Pokhrel LR. Asthma may not be a potential risk factor for severe COVID-19 illness: A scoping review. *Environ Health Insights*. 2024; 18: 11786302231221925. doi: 10.1177/11786302231221925
34. Dolby T, Nafilyan V, Morgan A, et al. Relationship between asthma and severe COVID-19: A national cohort study. *Thorax*. 2023; 78 (2): 120–7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218629
35. Dam D, Merali S, Chen M, et al. COVID-19 outcome trends by vaccination status in Canada, December 2020–January 2022. *Can Commun Dis Rep*. 2024; 50 (1–2): 40–8. doi: 10.14745/ccdr.v50i12a05
36. Šelb J, Bitežnik B, Stojković UB, et al. Immunophenotypes of anti-SARS-CoV-2 responses associated with fatal COVID-19. *ERJ Open Res*. 2022; 8 (4): 216–22. doi: 10.1183/23120541.00216-2022
37. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
38. Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020; 30 (6): 1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
39. Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, et al. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022; 17 (8): e0272375. doi: 10.1371/journal.pone.0272375
40. O'donnell C, Ashland MD, Vasti EC, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker for the severity and outcomes with COVID-19 in a nationwide hospitalized cohort. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (24): e022913. doi: 10.1161/JAHA.121.022913
41. Sorrentino S, Cacia M, Leo I, et al. B-type natriuretic peptide as biomarker of COVID-19 disease severity – A meta-analysis. *J Clin Med*. 2020; 9 (9): 2957. doi: 10.3390/jcm9092957
42. Kłoczek M, Wojciechowska W, Terlecki M, et al. Cardiac biomarkers on admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients with or without concomitant heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132 (7–8): 16256. doi: 10.20452/pamw.16256
43. Mehranfarid D, Speth RC. Cholinergic anti-inflammatory pathway and COVID-19. *Bioimpacts*. 2022; 12 (2): 171–4. doi: 10.34172/bi.2022.23980
44. Santillo E, Migale M. Beta receptor blocker therapy for the elderly in the COVID-19 era. *World J Clin Cases*. 2022; 10 (23): 8088–96. doi: 10.12998/wjcc.v10.i23.8088
45. Hariyanto TI, Hananto JE, Intan D, et al. Pre-admission beta-blocker therapy and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2022; 22 (2): 104–17. doi: 10.2174/1871529X22666220420112735
46. Lin B, Jin L, Li L, et al. Relationship between ultra-short heart rate variability and short-term mortality in hospitalized COVID-19 patients. *J Electrocardiol*. 2024; 84: 32–7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2024.02.010