



УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ВМА

---



др Данијела Ђурић-Петковић

ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ЗА НАСТАНАК И ИСХОД  
COVID-19 У КОХОРТИ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ  
ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ ЦИРКУЛАЦИЈЕ АЛФА, ДЕЛТА И  
ОМИКРОН ВАРИЈАНТЕ SARS-COV-2 2021–2022. ГОДИНЕ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2025. година



UNIVERSITY OF DEFENCE  
MEDICAL FACULTY OF THE MILITARY  
MEDICAL ACADEMY

---



dr Danijela Đurić-Petković

EXAMINATION OF PREDICTORS FOR THE OCCURRENCE  
AND OUTCOME OF COVID-19 IN A COHORT OF  
HOSPITALIZED PATIENTS DURING THE CIRCULATION OF  
THE ALFA, DELTA, ANDOMICRON VARIANTS OF SARS-  
CoV-2 IN 2021 – 2022

Doctoral dissertation

Belgrade, 2025

**Име и презиме:** др Данијела Ђурић-Петковић

**Наслов:**

ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ЗА НАСТАНАК И ИСХОД *COVID-19* У КОХОРТИ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ ЦИРКУЛАЦИЈЕ АЛФА, ДЕЛТА И ОМИКРОН ВАРИЈАНТЕ *SARS-CoV-2* 2021–2022. ГОДИНЕ

**Установа где је израђен:** Војномедицинска академија, Београд

**Ментор, титула, име и презиме, звање, афилијација, ужа научна област:**

проф. др Весна Шуљагић, редовни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, Епидемиологија

**Коментор, титула, име и презиме, звање, афилијација, ужа научна област:**

проф. др Весна Беговић Купрешанин, ванредни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, Инфективне и тропске болести

**Комисија за оцену теме и тезе:**

1. проф. др Срђан Лазић, председник комисије, ванредни професор МФ ВМА УО, ужа научна област Епидемиологија
2. доц. др Немања Ранчић, доцент МФ ВМА УО, уже научне области Радиологија и Фармакологија
3. проф. др Ана Банко, ванредни професор МФ Универзитета у Београду, ужа научна област Медицинска микробиологија, субспецијалиста вирусолог

**Комисија за оцену готове докторске дисертације:**

1. проф. др Срђан Лазић, председник комисије, ванредни професор МФ ВМА УО, ужа научна област Епидемиологија
2. доц. др Немања Ранчић, доцент МФ ВМА УО, уже научне области Радиологија и Фармакологија
3. доц. др Нина Булајић, доцент МФ ВМА УО, ужа научна област Медицинска микробиологија
4. проф. др Ана Банко, ванредни професор МФ Универзитета у Београду, ужа научна област Медицинска микробиологија, субспецијалиста вирусолог
5. доц. др Данијела Миљановић, доцент МФ Универзитета у Београду, ужа научна област Медицинска микробиологија

### **Захвалнице:**

*Неизмерну захвалност дугујем својим менторима проф. Весни Шуљагић и проф. Весни Беговић Купрешанин, за сав труд, рад, огромну подршку и пренето знање у току израде овог рада, уз напомену да је захваљујући њиховој упорности и залагању овај рад угледао светлост дана.*

*Желим да се захвалим члановима комисије на великој помоћи и подршци, свим саветима, сугестијама и дивној сарадњи.*

*Захвалност дугујем свим сарадницима на Институту за микробиологију и начелнику пп др Бојану Ракоњицу на разумевању и помоћи приликом израде дисертације.*

*Посебну захвалност дугујем Одељењу за вирусологију и својим сарадницима јер су учествовали у обради свих узорака, бодрили ме кад је било најтеже и враћали осмех на моје лице.*

*Велику захвалност дугујем и запосленима у Одсеку за превенцију и контролу болничких инфекција и Институту за епидемиологију који су пружили огромну помоћ у прикупљању узорака и попуњавању упитника. Нарочито желим да се захвалим др Ненаду Љубеновићу на толеранцији, стрпљењу и саветима приликом уређивања овог рада.*

*Захваљујем се својој породици на разумевању и подршци коју су ми пружили током израде дисертације.*

*Мојим родитељима*

## СКРАЋЕНИЦЕ

ACE-2 – ангиотензин-конвертаза 2 ( <i>Angiotensin converting enzyme 2</i> )	RTC – Replication-Transcription Complex
CDC – Centers for Disease Control and Prevention	S-протеин – spike protein
CKSCL-10 – хемокински лиганд 10 ( <i>Chemokine ligand 10</i> )	SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome coronavirus
CLIA – Chemiluminescence Immunoassay	SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
COVID-19 – Coronavirus disease identified in 2019	SpO <sub>2</sub> – сатурација кисеоника
CT – компјутеризована томографија	UTR – Untranslated Region
GISAID – Global Initiative on Sharing All Influenza Data	VOC – variant of concern
HFNC – носна канила високог протока ( <i>High-flow nasal cannula</i> )	VOHC – variant of high consequence
IFN – интерферон	VOI – variant of interest
IL – интерлеукин	VUI – variant under investigation
LFIA – Lateral Flow Immunoassay	АРИ – акутна респираторна инсуфицијенција
MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome coronavirus	АРДС – акутни респираторни дистрес синдром
N-протеин – нуклеокапсидни протеин	БИ – болничка инфекција
NIH – National Institute of Health	ВЕ – ефективност вакцине
NIV – неинвазивна вентилација ( <i>Noninvasive ventilation</i> )	ВМА – Војномедицинска академија
nsp – неструктурни протеин	ДНК – дезоксирибонуклеинска киселина
NTD – N-терминални домен ( <i>N terminal domain</i> )	Е-протеин – протеин омотача
ORF – Open Reading Frame	ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
PANGO – Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages	иРНК – информациона рибонуклеинска киселина
PCR – Polymerase Chain Reaction	ЈИЛ – јединица интензивног лечења
pp – полипротеин	КИ – кумулативна инциденција
RBD – Receptor Binding Domain	М-протеин – мембрански протеин
RBM – Receptor Binding Motif	МЛРА – мултиваријантна логистичка регресиона анализа
RdRp – RNA- dependent RNA polymerase	РНК – рибонуклеинска киселина
RT PCR – Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction	САД – Сједињене Америчке Државе
RT-qPCR – Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction	СВР – Регистар вакцинације Србије
	СЗО – Светска здравствена организација
	УЛРА – униваријантна логистичка регресиона анализа

## САЖЕТАК

**Увод:** Појава *Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, крајем 2019. године и пандемија *Coronavirus disease identified in 2019 (COVID-19)* представљали су глобални здравствени проблем. Један од изазова била је организација лечења хоспитализованих пацијената без преношења *SARS-CoV-2* у болници. Разумевање ефективности вакцина (ВЕ) код хоспитализованих пацијената је недовољно објашњено, поготову у земљама у развоју.

**Методологија:** Од 15.02.2021. до 31.12.2022. године спроведена је ретроспективна кохортна студија, у коју су укључени хоспитализовани пацијенти са индикацијом за тестирање на *SARS-CoV-2* током доминације различитих варијанти – Алфа, Делта и Омикрон. Пацијенти са позитивним су упоређени са пацијентима са негативним (енгл. *Polymerase Chain Reaction*) *PCR* тестом. У кохортну је угнежђена анамнестичка студија у којој су болнички лечени пацијенти оболели од *COVID-19* који су се опоравили упоређени са пацијентима са смртним исходом лечења унутар 14 дана од лабораторијски потврђене инфекције. Прикупљени су подаци о пацијенту, коморбидитетима, тестирању, симптомима и знаковима болести и вакцинацији.

**Резултати:** Код 3 593 пацијента учесталост симптома и знакова је варијала у односу на варијанте вируса, а кашаљ је перзистирао. Пацијенти без хроничних болести били су чешћи међу онима који нису били инфицирани. Проценили смо да је ВЕ од 0–84 дана након друге дозе за *BBIBP-CorV* била 45,6%, а за *BNT162b2* 74,8%. Хетерологни режим вакцинације, посебно *BBIBP-CorV* као примовакцинација праћена *BNT162b2* бустером, сугерише повећану заштиту (168 дана након примене бустер дозе ВЕ је била 34,2% за *BBIBP-CorV*, а 71,2% за *BNT162b2*). Независни фактори ризика за смртни исход у наших пацијената су били: прогресија болести, акутна респираторна инсуфицијенција и старија животна доб.

**Закључак:** Ова студија наглашава динамичну природу ВЕ и залаже се за стратегије примене бустер доза вакцине у борби против *COVID-19*, посебно код хоспитализованих пацијената. Такође указује на значајне факторе ризика за смртни исход у популацији болнички лечених пацијената са дијагнозом *COVID-19*.

**Кључне речи:** *SARS-CoV-2*, кохорта, болнички пацијенти, фактор ризика, ефективност вакцине, леталитет

## ABSTRACT

**Introduction:** The emergence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) at the end of 2019 and the subsequent COVID-19 pandemic posed a global health issue. One of the challenges was organizing the treatment of hospitalized patients without spreading SARS-CoV-2 within hospitals. Understanding vaccine effectiveness (VE) among hospitalized patients is insufficiently explained, especially in developing countries.

**Methodology:** From February 15, 2021, to December 31, 2022, a retrospective cohort study was conducted, involving hospitalized patients with indications for SARS-CoV-2 testing during the dominance of different variants – Alpha, Delta, and Omicron. Patients with positive test results were compared to those with negative PCR (Polymerase Chain Reaction) test results. The cohort included a nested anamnestic study comparing hospitalized COVID-19 patients who recovered to those who had a fatal outcome within 14 days of laboratory-confirmed infection. Data were collected on patient characteristics, comorbidities, testing, symptoms and signs of disease, and vaccination.

**Results:** Among 3,593 patients, the frequency of symptoms and signs varied depending on the virus variants, while cough persisted. Patients without chronic illnesses were more common among those not infected. We estimated that VE from 0 to 84 days after the second dose was 45.6% for BBIBP-CorV and 74.8% for BNT162b2. A heterologous vaccination regimen, especially BBIBP-CorV as the primary vaccine followed by a BNT162b2 booster, suggested increased protection (168 days after the booster dose, VE was 34.2% for BBIBP-CorV and 71.2% for BNT162b2). Independent risk factors for a fatal outcome among our patients were disease progression, acute respiratory failure, and older age.

**Conclusion:** This study highlights the dynamic nature of VE and advocates for booster dose strategies in the fight against COVID-19, especially among hospitalized patients. It also indicates significant risk factors for fatal outcomes in the population of hospitalized COVID-19 patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2, cohort, hospitalized patients, risk factor, vaccine effectiveness, lethality



## Садржај

<b>1. УВОД</b> .....	<b>1</b>
1.1 НОВООТКРИВЕНИ КОРОНАВИРУС .....	1
1.2 ИСТОРИЈАТ КОРОНАВИРУСА .....	2
1.3 КЛАСИФИКАЦИЈА КОРОНАВИРУСА .....	3
1.4 СТРУКТУРА <i>SARS-CoV-2</i> .....	4
1.5 ГЕНОМ <i>SARS-CoV-2</i> .....	7
1.6 ЖИВОТНИ ЦИКЛУС <i>SARS-CoV-2</i> .....	8
1.7 ВАРИЈАНТЕ <i>SARS-CoV-2</i> .....	9
1.8 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА.....	12
1.9 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА <i>SARS-CoV-2</i> .....	13
1.10 КЛИНИЧКА СЛИКА .....	14
1.11 ДИЈАГНОЗА ИНФЕКЦИЈЕ <i>SARS-CoV-2</i> и <i>COVID-19</i> .....	16
1.12 ЛЕЧЕЊЕ <i>COVID-19</i> .....	17
1.13 ПРОДУЖЕНИ <i>COVID-19</i> .....	17
1.14 ВАКЦИНЕ .....	18
<b>2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	<b>21</b>
2.1 ХИПОТЕЗЕ .....	21
2.2 ЦИЉЕВИ.....	22
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	<b>23</b>
3.1 ИСПИТАНИЦИ .....	23
3.2 ДИЗАЈН ИСТРАЖИВАЊА .....	23
3.3 ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ .....	23
3.4 ДЕФИНИЦИЈЕ .....	25
3.5 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА.....	25
3.6 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	26
<b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>27</b>
<b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....	<b>43</b>
5.1 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ .....	58
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....	<b>59</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>60</b>

# 1. УВОД

## 1.1 Новооткривени коронавирус

Савремена медицина упозоравала је на појаву нових (енгл. *emerging*) патогена и на почетку XXI века суочили смо се са појавом два нова коронавируса, тешки акутни респираторни синдром коронавирус *SARS-CoV* (енгл. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) и Блискоисточни респираторни синдром коронавирус *MERS-CoV* (енгл. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) (1–3). Сматра се да је појава *SARS*-а у медицинској вирусологији највећи догађај после открића вируса хумане имунодефицијенције почетком осамдесетих година прошлог века. Појава новог вируса, крајем 2019. године и пандемија која је уследила представљала је глобални здравствени проблем са бројним социоекономским последицама.

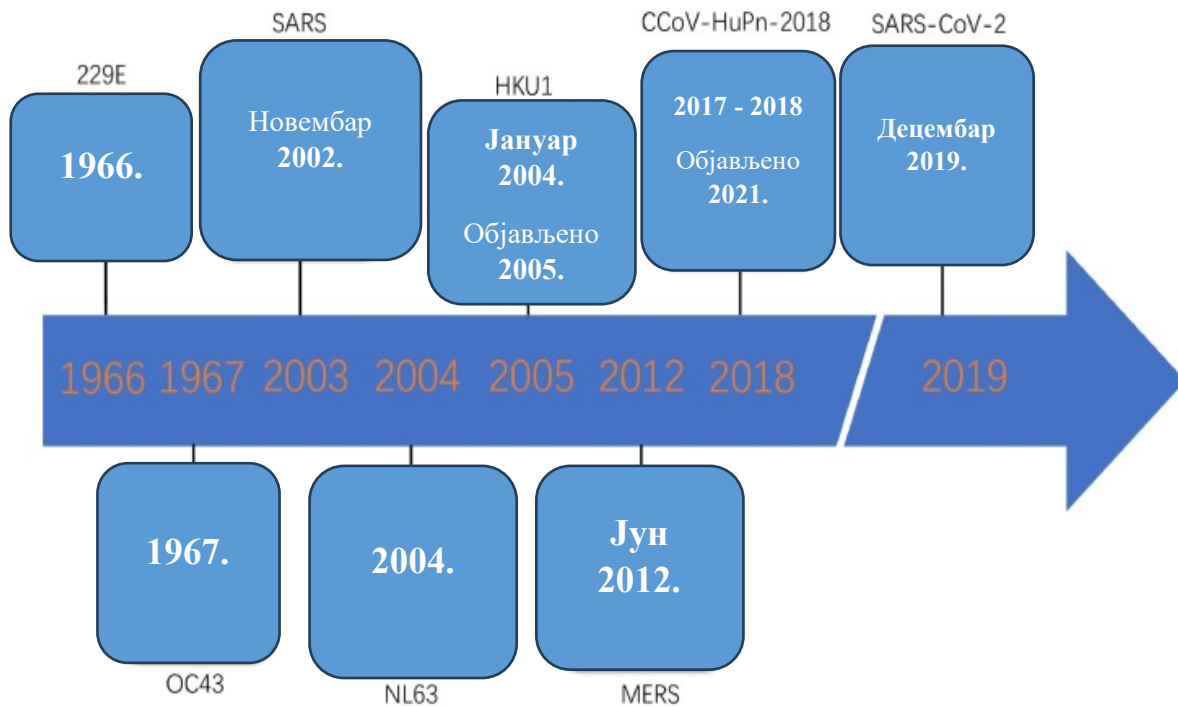
У децембру 2019. године у Вухану, у провинцији Хубеи, у Кини, дошло је до појаве пнеумоније код људи са до тада непознатим узроком. Из епителних ћелија респираторног тракта оболелих, 9. јануара 2020. године изолован је нови коронавирус који је добио име на основу клиничке слике „тешки акутни респираторни синдром коронавирус 2“. Светска здравствена организација (СЗО) је 30. јануара 2020. године прогласила јавноздравствену ванредну ситуацију од међународног значаја (4). Привремени назив болести био је *2019-nCoV*, као нова болест откривена 2019. године изазвана коронавирусом. Геномска секвенца коронавируса објављена је 10. јануара 2020. године (5). Међународни комитет за таксономију вируса је 11. фебруара 2020. године донео одлуку о званичном имену вируса *SARS-CoV-2* (енгл. *Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2*) а СЗО је болест коју изазива назвала *COVID-19* (енгл. *Coronavirus disease identified in 2019*) (6). Убрзо су произведени и дијагностички тестови који су имали за циљ да открију симптоматске и асимптоматске носиоце вируса како би се спречило његово даље ширење. Након појаве оболелих у више земаља света, СЗО је 11. марта 2020. године прогласила пандемију. Први случај инфекције у Републици Србији регистрован је 6. марта 2020. године (7).

Према подацима Министарства здравља Републике Србије до августа 2024. године у нашој земљи потврђено је 2 616 785 случајева а број умрлих је 17 965 (8). На глобалном нивоу, потврђених случајева је 776 205 140 а смртних исхода повезаних са *COVID-19* је 7 064 380 (9). Свакако да је број инфицираних потцењен јер је број непотврђених случајева вишеструко већи. Данас, знамо да је *SARS-CoV-2* контагиознији од других вируса који су узроковали пандемије и да има нижи леталитет од грипа (< 1%) (10). СЗО је првобитно проценила да је стопа репродукције  $R_0$  (индекс који описује преносивост вируса, дефинисан као просечан број нових инфекција, од једне заражене особе у осетљивој популацији) за *SARS-CoV-2* између 1,4 и 2,4. Објављени резултати показују различите вредности јер стопа зависи од великог броја фактора укључујући временски период у ком се посматра и промена у трансмисивности вируса услед мутација. У фебруару 2020. године, на почетку пандемије, распон  $R_0$  износио је од 1,5–6,6 (11), за Индију 2,56 (12), за Кину 2,2 (13), а за Италију 2,4–3,1 (14). На основу података из 2023. године, највеће вредности  $R_0$  пријавили су Јапан, Белгија, Сједињене Америчке Државе (САД), Француска и Јужна Африка, и то за Алфа варијанту (1,22), Бета (1,19), Гама (1,21), Делта (1,38) и Омикрон (1,90) (15).

## 1.2 Историјат коронавируса

Први подаци о коронавирусима потичу почетком XX века када је код пилића описана „болест дахтања“ (16). Нешто касније, 1933. године, овај вирус је изолован и назван вирус инфективног бронхитиса (17). *Gledhill* и *Andrewes* су 40-их година прошлог века изоловали вирус хепатитиса миша (18). *Almedia* и сар. су ове вирусе описали као вирусе са „карактеристичним широким шиљцима у облику латица који личе на круну“ (19). Први хумани коронавирус *HCoV-229E* изолован је 1965. године током студије о респираторним болестима код студената медицине Универзитета у Чикагу и добио је име по броју узорка 229E (20). Хумани коронавирус *HCoV-OC43* изолован је код пацијента са симптомима обичне прехладе. Међународни комитет за таксономију вируса 1975. године именован је нову породицу *Coronaviridae*. Први тестови базирани на културама ткива и праћењу титра антитела за *HCoV-229E* и *HCoV-OC43* били су и једини тестови до деведестих година прошлог века. Сматрани су безазленим вирусима до новембра 2002. године када је почела епидемија са *SARS-CoV*, у којој је регистровано 8 427 оболелих од којих је 813 преминуло (21). Први извештај о новој болести под називом „тешки акутни респираторни синдром“ СЗО је добила од Министарства здравља Кине 20. фебруара 2003. године, које је потврдило да је у кинеској провинцији Гвангдонг регистровано 305 оболелих и 5 смртних случајева (22). Већ 2004. године изолован је хумани коронавирус *HCoV-NL63* у Холандији из аспириата бебе старе шест месеци, а 2005. године хумани коронавирус *HCoV-HKU1*, у Хонг Конгу, код пацијента са упалом плућа (23–25) као узрочници благих болести горњих дисајних путева. Египатски лекар Мохамед Заки, 2012. године, у Саудијској Арабији идентификовао је вирус који изазива Блискоисточни респираторни синдром – *MERS-CoV* (2). Од априла 2012. до фебруара 2023. године пријављено је укупно 2 613 случајева *MERS*-а и 943 повезаних смртних случајева, већина из Саудијске Арабије – 2 204 случаја, 862 са смртним исходом (26). Секвенцирањем *MERS-CoV* из назалног бриса камила, утврђено је да имају исту секвенцу као и вирус из хуманих изолата. Још увек је нејасно како се вирус преноси са камила на човека. СЗО саветује избегавање контакта са камилама, коришћење термички обрађеног меса и пастеризованог млека (27).

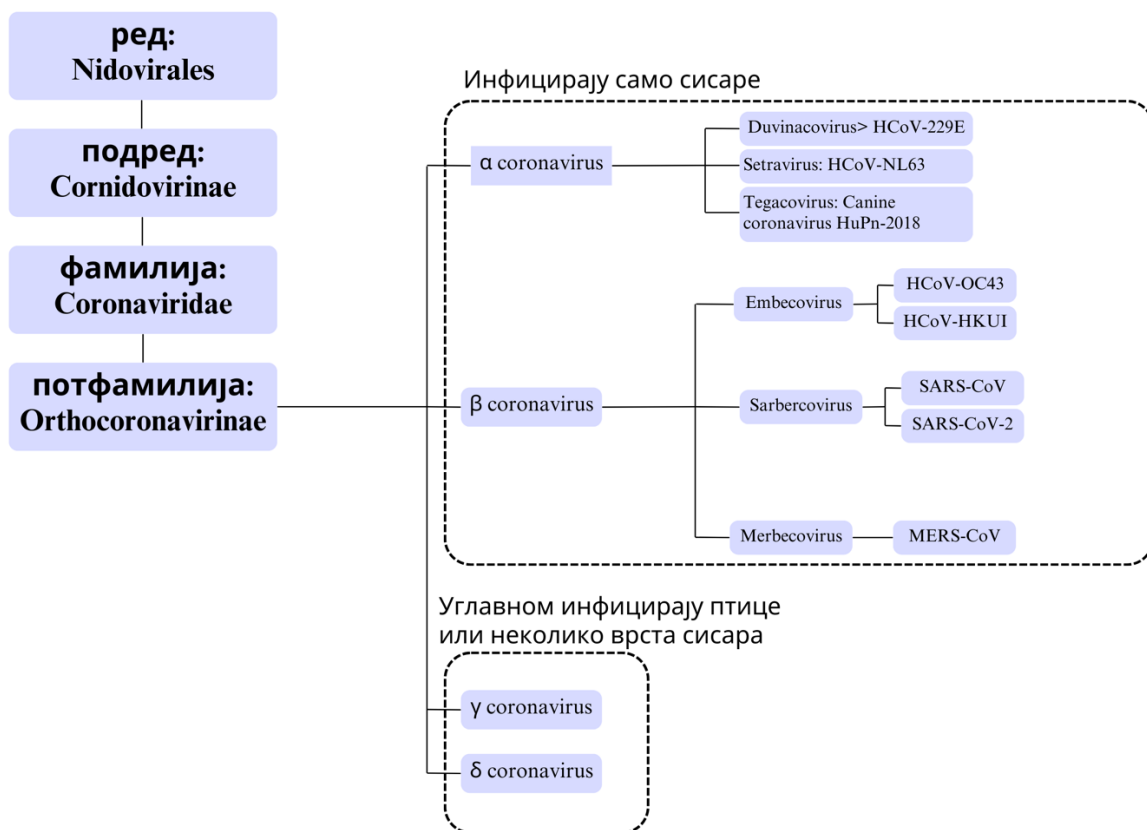
У Вухану због пнеумоније непознате етиологије хоспитализована је 41 особа, од којих је 27 (66%) било изложено пијаци где су се продавали морски плодови и различите врсте живих, дивљих животиња (28). Већина раних случајева, пре појаве симптома, били су власници или посетиоци пијаце Хуанан, али и даље нема доказа да је пандемија почела у Вухану. *SARS-CoV-2* је седми изоловани хумани коронавирус. Сви хумани коронавируси потичу од слепих мишева који играју значајну улогу у еволуцији хуманих типова. Познато је да прелазе на друге врсте слепих мишева, сисаре укључујући и људе, али прелаз на друге врсте домаћина још увек није у потпуности разјашњен. За сада сва постојећа истраживања указују да је у преношењу вируса са животиња на људе учествовало више од једног прелазног домаћина. Слепи мишеви су због бројности и великог броја врста резервоари различитих вируса. Учесталост и разноликост коронавируса код слепих мишева су глобално откривени на свим континентима са значајном генетском сличношћу са хуманим типовима (29). У Малезији је 2021. године откривен осми хумани коронавирус *CCoV-HuPn-2018* (*Canine coronavirus HuPn2018*), чији је домаћин пас за кога се сматра да би могао да се преноси међу људима, али то још увек није потврђено (30). Историјат хуманих коронавируса приказан је на слици 1.



Слика 1. Историјат коронавируса. Преузето и прилагођено из (31).

### 1.3 Класификација коронавируса

Коронавируси су добили име од латинске речи *corona* – круна, на основу специфичног изгледа вирусне честице која на површини поседује протеинске структуре које личе на круну. Према међународној класификацији спадају у ред *Nidovirales*, подред *Cornidovirinae*, фамилију *Coronaviridae*, потфамилију *Orthocoronavirinae*. Према серолошким студијама и геномској анализи *Orthocoronavirinae* се деле на четири рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. *SARS-CoV-2* припада роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* (Слика 2).

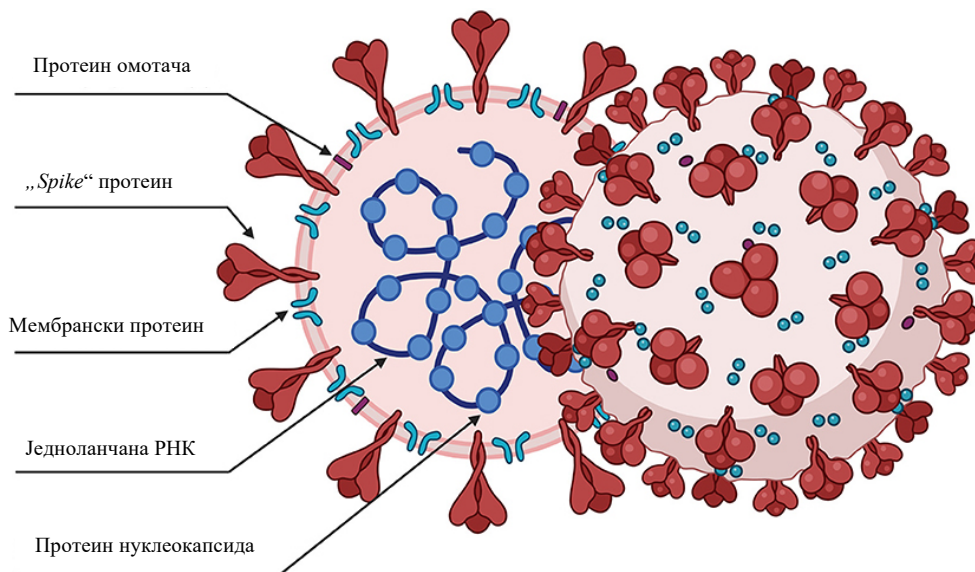


Слика 2. Класификација коронавируса. Преузето и прилагођено из (31).

Сви патогени коронавируси резултат су преласка вируса са животиње на човека. Хумани *CoV-OC43* и *CoV-HKU1* највероватније воде порекло од глодара а остали хумани коронавируси од слепог миша. У случају *SARS-CoV* посредник за прелаз на човека била је највероватније азијска цибетка, а код *MERS-CoV* камила. Секвенцирањем *SARS-CoV-2* утврђено је 96% подударности са коронавирусом слепог миша *RaTG13* из јужне Кине и 94% са коронавирусом панголина (32).

#### 1.4 Структура *SARS-CoV-2*

Величина вирусне честице *SARS-CoV-2* са омотачем је око 120–160 nm. Геном чини једноланчана позитивна рибонуклеинска киселина (РНК). У липидном двослојном омотачу налазе се површински протеини вируса: *S* – гликопротеински израштај (енгл. *spike*), *E* – протеин омотача (енгл. *envelope*) и *M* – трансмембрански гликопротеин (енгл. *membrane*). Од структурних протеина у језгру вируса је *N* – нуклеокапсидни протеин, (енгл. *nucleocapsid*) полимерни протеин који обухвата РНК. (Слика 3.)

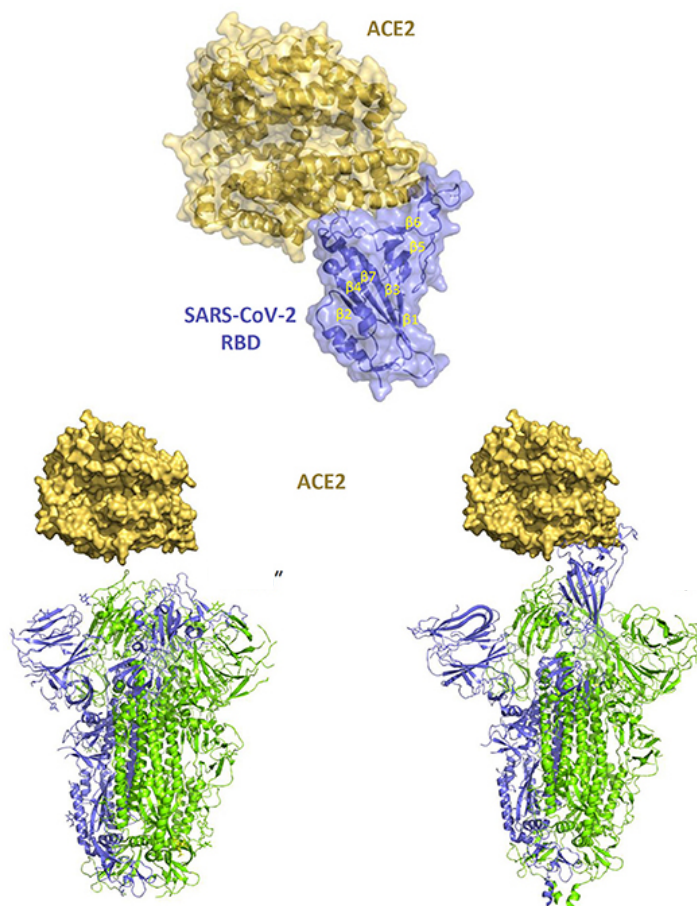
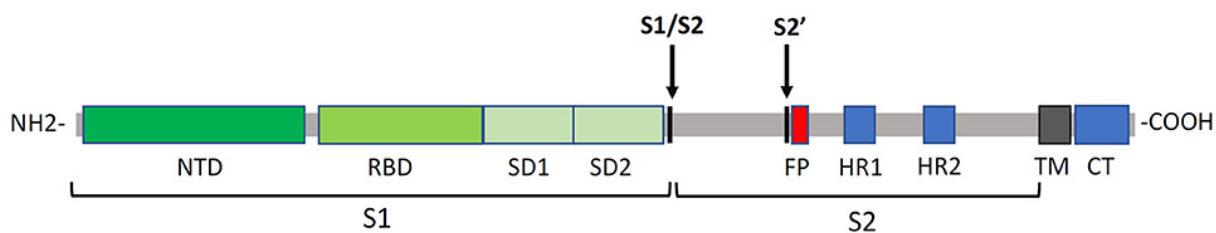


**Слика 3.** Шематски приказ *SARS-CoV-2* (шиљасти протеин, протеин омотача, мембране и нуклеокапсида), једноланчана РНК. Прузето и прилагођено из (33).

„Spike“ протеин чине *S1* и *S2* субјединица. Након везивања за рецептор на циљној ћелији он се цепа, доводећи до дестабилизације вируса и конформационих промена које су круцијалне за улазак вируса у ћелију (34).

Подјединица *S1* садржи *N*-терминални домен (*NTD* енгл. *N terminal domain*) и *RBD* (енгл. *Receptor Binding Domain*) преко кога се вирус веже за рецепторе ензима ангиотензин-конвертазе 2 (*ACE-2* енгл. *Angiotensin-converting enzyme 2*) (35). У оквиру *RBD* налази се хиперваријабилна структура, рецептор везујући мотив, *RBM* (енгл. *Receptor Binding Motif*) чија је основна улога везивање са *ACE-2* (36). Подјединица *S2* се састоји од неколико делова: фузиони протеин, хептапептидни домен 1 и 2, трансмембрански и цитоплазматски домен (37). Ова подјединица омогућава фузију са мембраном ћелије домаћина, након чега фурин протеаза и трансмембранске серинске протеазе домаћина доводе до цепања гликопротеина шиљка на подјединице. Процес цепања доводи до конформационих промена – фузиони протеин се веже за ћелијску мембрану, хептапептидни домени се привлаче и приближавају мембрану вируса ћелијској мембрани. Вирус улази у цитоплазму ћелије и ослобађа се вирусни геном. Структура протеина *S* приказана је на слици 4.





**Слика 4.** „Spike“ протеин. *S1* и *S2* – подјединица *S1* и *S2*, *NTD* – *N*-терминални домен, *RBD* – *Receptor Binding Domain*, *HR1* и *HR2* – хептапептидни домен 1 и 2, *FR* – фурин протеаза, *TM* – трансмембранске серинске протеазе. Преузето и прилагођено из (33).

*S* протеин има неколико значајних функција. То је главни антиген који покреће имунолошки систем након инфекције или вакцинације, подложен је мутацијама што може утицати на његову способност везивања за рецепторе и ефективност вакцина и има основну улогу у еволуцији и прилагођавању вируса новом домаћину (38).

*E* протеин је структурни протеин који се налази у липидној мембрани. Има улогу у формирању омотача вируса, у ослобађању нових вирусних честица из инфициране ћелије, остварује интеракције са другим вирусним протеинима, утиче на процес репликације и имунолошки одговор организма.

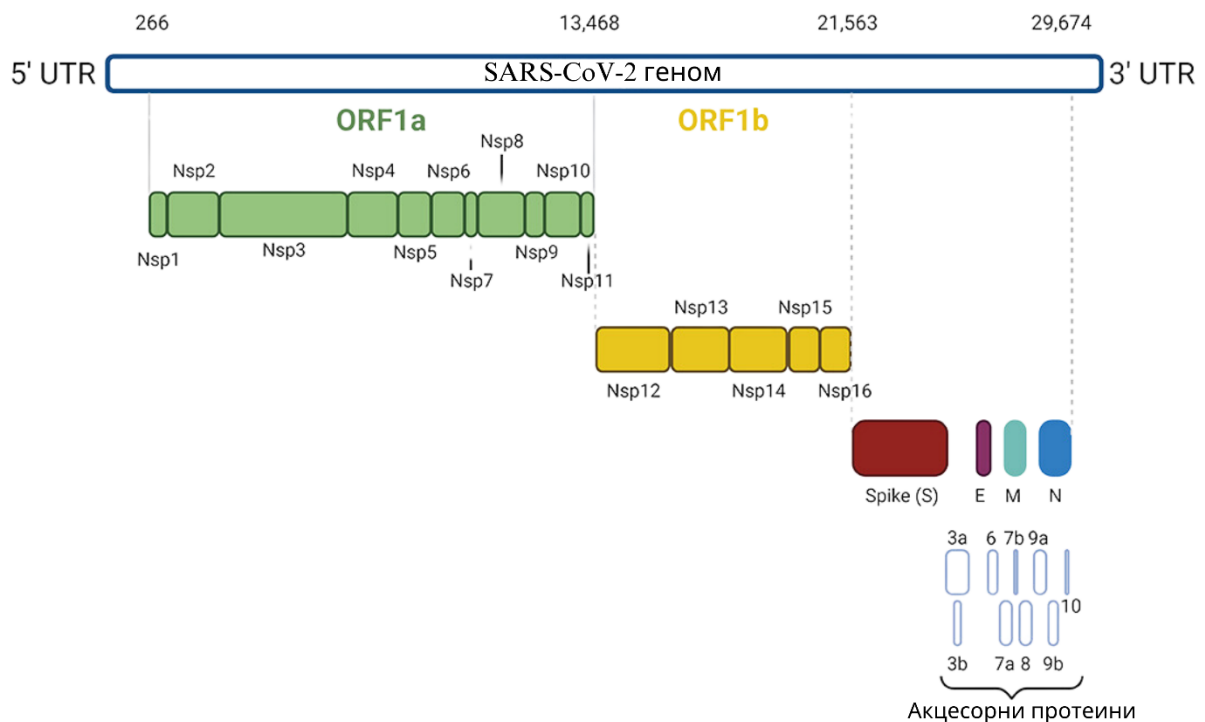
*M* протеин је део липидне мембране вируса и има улогу у обликовању и одржавању структуре мембране, а то је важно за стабилност вируса. Остварује интеракције са другим протеинима *N* и *S*, које су кључне за формирање комплетног

вирусног омотача и утиче на процес сазревања вируса унутар ћелије. Он помаже у стварању функционалне вирусне честице која напушта инфицирану ћелију и инфицира друге ћелије. Такође, бива препознат од стране имунолошког одговора домаћина као антиген.

Протеин *N* је структурни протеин који се веже за вирусну РНК и помаже у организацији и паковању РНК. Има улогу у стабилизацији вирусне честице и регулацији репликације вируса.

## 1.5 Геном *SARS-CoV-2*

Геном вируса чини позитивна једноланчана РНК која се састоји од око 30 000 нуклеотида и то је један од најдужих генома међу РНК вирусима. Састоји се од неколико региона који кодирају протеине и неколико нефункционалних региона који имају регулаторну улогу (Слика 5). Око 62% генома садржи аденинске и урацилске парове база па је вирус нестабилан на високим температурама (32). На 5' крају има *m7G*-капу, а на 3' крају налази се поли-А реп са 30–60 нуклеотида који је одговоран за стабилност. Геном вируса има кодирајуће и не кодирајуће делове (енгл. *Untranslated Region, UTR*). Не кодирајући 5' крај делује као регулатор транскрипције, а 3' крај иницира почетак репликације и транскрипције РНК.



**Слика 5.** Организација генома *SARS-CoV-2*. На 5' крају, геномска РНК садржи два велика оквира читања (*ORF1a* и *ORF1b*), који кодирају неструктурне протеине (*nsp 1–16*). На 3' крају геном кодира четири структурна протеина и девет помоћних протеина (*ORF 3a, 3b, 6, 7a, 8, 9a, 9b* и *10*). Прузето и прилагођено из (33).

Кодирајући део чине гени за синтезу 16 неструктурних протеина, 4 структурна и 9 помоћних протеина, а организован је у 13–15 (12 функционалних) отворених оквира за читање *ORF* (енгл. *Open Reading Frame*) (39,40). Од 5' краја прве две трећине чине *ORF1a* и *ORF1b* гени, који кодирају полипротеине *pp1a* и *pp1ab*. Ови полипротеини се

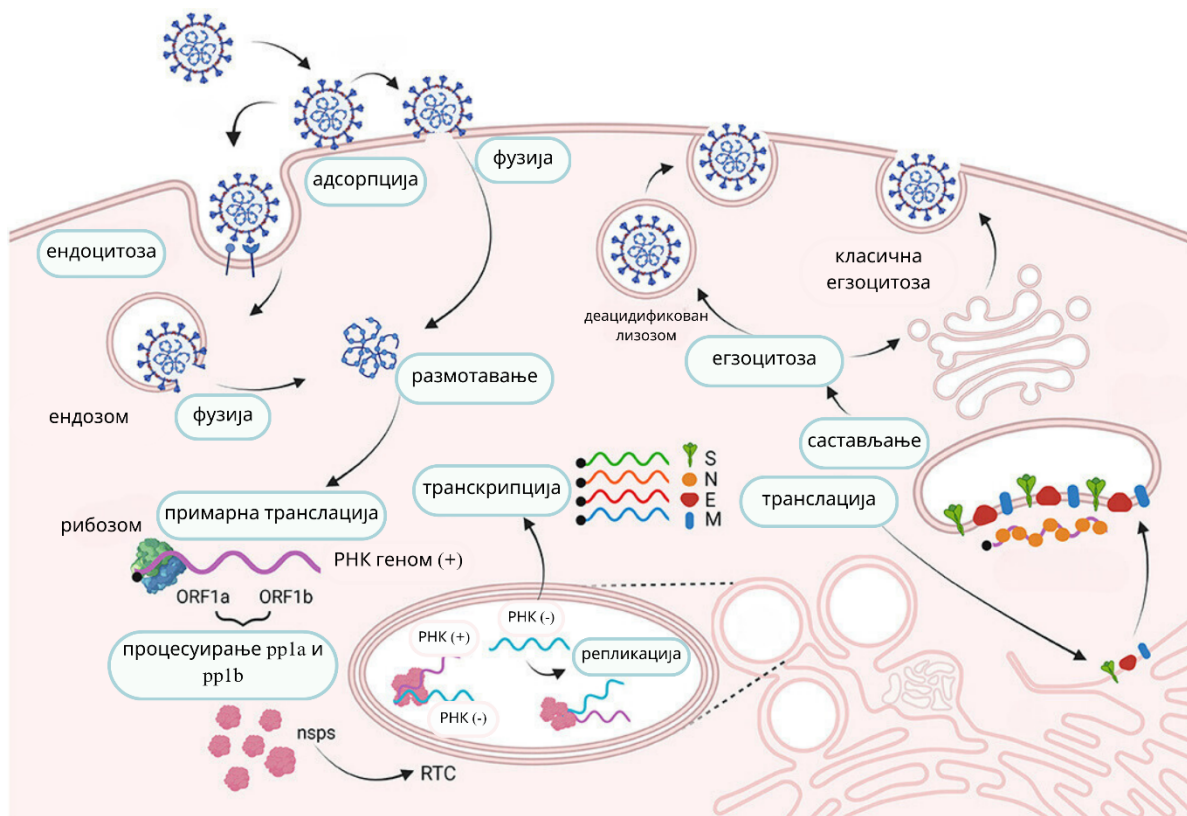


цепају на 16 неструктурних протеина (*nsp 1–16*), који имају различите улоге у активацији других гена, транскрипцији као и у процесу репликације. Такође учествују и у избегавању механизма урођене имуности (41). На 3' крају генома налазе се *ORF 3a, 3b, 6, 7a, 8, 9a, 9b* и *10* који кодирају четири структурна протеина (*S, E, M* и *N*) и девет помоћних протеина. Помоћни протеини ометају сигналне путеве у ћелији, утичу на избегавање имуног система домаћина и појачавају његову вирулентност (39).

*SARS-CoV-2* у геному поседује јединствену *PRRAR* секвенцу, која на месту цепања *S* протеина доводи до инсерције четири аминокиселине које препознаје фурин протеаза и овај процес је неопходан да би се *RBD* везао за рецептор (42). Упоредним анализама генома *SARS-CoV* и других сродних анималних коронавируса утврђено је да је ово јединствен догађај код хуманог *SARS-CoV-2* и једне врсте вируса слепих мишева (*Rhinolophus malazanus-RmYNO2*), код кога долази до инсерције три аминокиселине (43). Захваљујући овим особинама протеин *S* је кључан у патогенези инфекције и еволуцији коронавируса, обезбеђујући му да инфицира различите врсте, да се прилагођава новом домаћину и релативно лако да прелази баријеру врсте (44).

## 1.6 Животни циклус *SARS-CoV-2*

Животни циклус *SARS-CoV-2* одвија се у неколико фаза: везивање и адсорпција вируса за циљну ћелију, пенетрација, разградња капсида/овојнице, биосинтеза, сазревање и ослобађање (Слика 6). Инфекција почиње тако што *RBD* препознаје рецептор на циљној ћелији – *ACE-2*. Вирус улази у ћелију домаћина путем фузије плазма мембране или путем ендозома. Цепање *S* протеина у првом случају врше серинске протеазе, у подјединици *S2* долази до конформационих промена, при чему се фузијски протеин причвршћује за ћелијску мембрану, доводећи до спајања липидних овојница. Први начин уласка у ћелију је рани док је други или касни тип ендозомални, у ком цепање *S* протеина обављају катепсини. У оба случаја *SARS-CoV-2* користи различите начине епигенетске контроле да инхибира урођени имунски одговор домаћина (45). Након уласка у ћелију домаћина долази до ослобађања вирусне РНК. Вирусна (+) РНК служи као информациона РНК (иРНК) и долази до транслације *ORF1a* и *ORF1b* у 16 неструктурних протеина (*nsp 1–16*). Неструктурни протеини од 2 до 16 граде вирусни репликационо-транскрипциони комплекс – *RTC* (енгл. *Replication-Transcription Complex*), који је кључан за репликацију и једно од потенцијалних места за дејство антивирусних лекова (38). На основу (+) геномске РНК врши се синтеза (–) РНК, а истовремено долази до дисконтинуиране транскрипције која је присутна код већине чланова реда *Nidovirales*, и настанка субгеномских РНК молекула, из којих транслацијом настају структурни протеини *S, M, E, N* и помоћни протеини (46). Гени који кодирају помоћне протеине су на неки начин конзервирани унутар одређене врсте вируса и доводе се у везу са природним домаћинима (38). Геномске (–) РНК служе као матрице за синтезу нових (+) геномских РНК, које се спајају са структурним и неструктурним протеинима у прелазној зони Голџијевог апарата и ендоплазматског ретикулума. Нови вириони сазревају и пупе кроз мембрану Голџијевог апарата у виду везикула, које се спајају са мембраном ћелије домаћина, а након тога ослобађају се у екстрацелуларни простор процесом класичне или лизозомалне егзоцитозе (47).



**Слика 6.** Животни циклус *SARS-CoV-2*. Везивање *SARS-CoV-2* за рецептор на ћелији (*ACE-2*). Улазак у ћелију: ендозитозом – касни пут и фузија са ћелијском мембраном – рани пут. Ослобађање РНК и превођење *ORF1a* и *ORF1b*, у полипротеине и настанак *nsp 1–16*. *Nsp 2–16* формирају *RTC*. Геномска (+) РНК се транскрибује у (-) РНК, а процесом дисконтинуиране транскрипције настају структурни и помоћни протеини. На основу (-) РНК синтетишу се комплементарне геномске (+) РНК. Паковање нових вириона и напуштање ћелије путем класичне или лизозомалне егзоцитозе. Преузето и прилагођено из (33).

## 1.7 Варијанте *SARS-CoV-2*

РНК вируси имају већу стопу мутација него вируси који поседују ДНК (деоксирибонуклеинска киселина) због грешака у току репликације. Међутим, *SARS-CoV-2* има релативно ниску стопу мутација за РНК вирусе јер вирусни ензим *RdRp* (енгл. *RNA-dependent RNA polymerase*), РНК зависна РНК полимераза поправља грешке настале приликом репликације. Стопа мутација износи  $\sim 1 \times 10^{-3}$  односно 1:1 000 супституција по месту/години (48).

Од појаве вируса до данас дошло је до настанка великог броја грешака у репликацији и акумулације мутација, па су се појавиле и нове варијанте вируса које се разликују по степену преношења међу људима, тропизму и патогености, осетљивости на антивирусне лекове, способности да избегавају имуност стечену вакцинацијом и смањеној детектабилности постојећим лабораторијским тестовима. Методе секвенцирања вируса условиле су детекцију мутација и постоје три важећа система номенклатуре које *SARS-CoV-2* класификују на варијанте и класе а то су: Глобална иницијатива за дељење свих података о грипу (енгл. *Global Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID*), *Nextstrain* (подела на основу филогенетике) и *PANGO* (енгл. *Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages*) – користи податке из базе

*GISAID*, свака варијанта означава се префиксом од слова и неколико суфикса који се састоје од тачака и бројева (49). Оне су омогућиле праћење кретања нових варијанти вируса. Нову методу номенклатуре за *SARS-CoV-2* према грчком алфabetу увела је СЗО 31. маја 2021. године (50).

У Кини су на почетку идентификоване две линије вируса *A* и *B* (49). *B* линија се највише проширила и узроковала је пандемију. Прва мутација *S* протеина *D614g* код *SARS-CoV-2* откривена је у Немачкој у јануару 2020. године и сматра се да је ова промена омогућила лакшу трансмисију вируса и већу инфективност у односу на вухански сој (51,52). Названа је *B.1* (*PANGO* номенклатура) или *20A* (*Nextstrain* номенклатура) и са његовом појавом Европа је постала епицентар пандемије. Ова мутација данас је присутна у свим варијантама вируса и карактерише је замена аминокиселине аспартата у аминокиселину глицин у оквиру *RBD* домена подјединице *SI* гликопротеина шилка. Последица ове мутације је лакше везивање *RBD* за рецепторе на ћелији домаћина, повећана инфективност вируса, као и спречавање ране дисоцијације *SI* која доводи до губитка функције *S* протеина. *RBD* секвенца је најваријабилнија и склона мутацијама а представља главни антиген препознат од стране имунског одговора домаћина. Од почетка пандемије услед накупљања мутација, постоји велики број варијанти овог вируса. Према СЗО (53) све варијанте су подељене у три велике групе:

1. „варијанта од интереса“ (енгл. *variant of interest, VOI*) или „варијанта у истрази“ (енгл. *variant under investigation, VUI*) – варијанта код које је услед мутација дошло до повећања трансмисивности, настанка тешких облика болести или смртних исхода, избегавања механизма одбране домаћина, смањења ефикасности антивирусних лекова, моноклонских антитела, смањења ефикасности вакцина као и немогућност дијагностике постојећим тестовима.
2. „варијанта која забрињава“ (енгл. *variant of concern, VOC*) – преваленца и трансмисивност премашују национални ниво.
3. „варијанта великих последица“ (енгл. *variant of high consequence, VOHC*) – варијанта са значајним смањењем ефикасности на постојеће мере превенције и лечења.

Постоји пет глобално признатих *VOC* (Слика 7):

Алфа (*B.1.1.7* УК линија) – први пут је изолована у Великој Британији тзв. британски сој, у септембру 2020. године (54). Поседује мутацију у оквиру *RBD*, где је аминокиселина аспарагин замењена тирозином на положају 501 (мутација *N501Y*) и сматра се да је одговорна за појачано везивање вируса за *ACE-2* а делеција на положају 69/70 је одговорна за избегавање имуног одговора (55). Промена аминокиселине пролин у хистидин на позицији 681 (мутација *P681H*) доводи до конформационих промена у *S* протеину, у близини места фуриин полибазног цепања (55).

Бета (*B.1.351* Јужна Африка) – појавио се у октобру 2020. године у провинцији Источни рт у Јужној Африци (56). Поседује вишеструке мутације у *S* протеину – *K417N*, *E484K* и *N501Y*, које су одговорне за повећање трансмисивности и могућност избегавања имуног одговора (57). Мутација *E484K* одговорна је за смањење ефикасности терапијских антитела, антитела створених током природне инфекције и вакцинације (48,58).

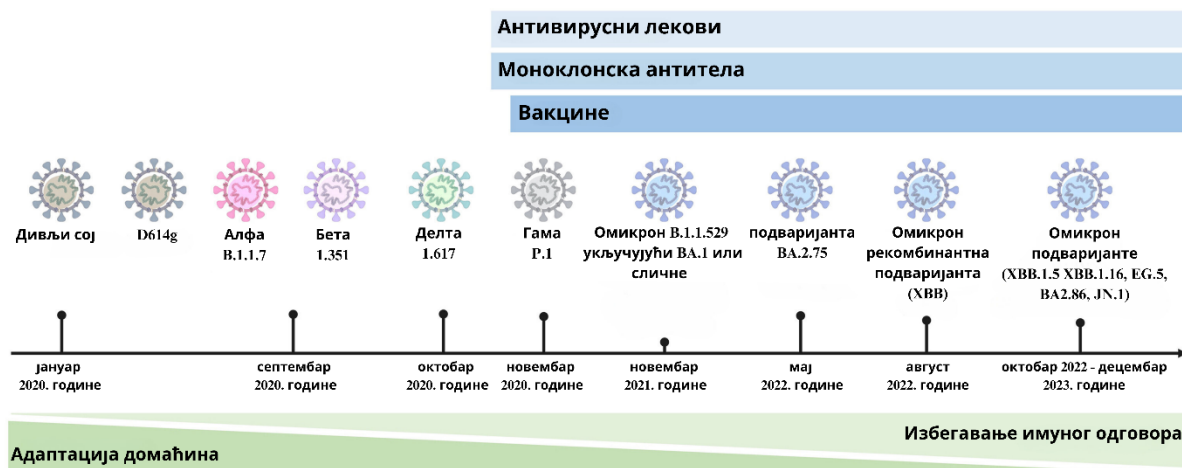
Делта (*B.1.617* Индија) – изолована је први пут у Индији 5. октобра 2020. године, има три сублиније *B.1.617.1*, *B.1.617.2* и *B.1.617.3* (59). Неке од важних мутација су *L452R*, *T478K*, *E484K* и *P681R*. Код *L452R* мутације дошло је до замене аргинина

аминокиселином леуцин на месту 452 *RBD* секвенце која за последицу има повећање афинитета за *ACE-2* рецепторе и избегавање Т ћелијског одговора (60). Мутација *P681R* одговорна је за побољшање процеса репликације преко појачаног цепања *S1/S2* (61). За мутацију *P323L* уочену у Великој Британији 2020. године, везану за *nsp12*, се сматра да је повезана са повећаном стабилношћу комплекса *RdRp* и ензимском активношћу, узрокујући ефикасну преносивост (62). Делта варијанта има знатно већу трансмисију, повећану вируленцију, одговорна је за ширење инфекције у млађој популацији и већи ризик од хоспитализације код невакцинисаних (63).

Гама (*P.1* Јапан/Бразил) – први пут је описана у Јапану, 6. јануара 2021. године, код четири путника из Бразила (64). Ова варијанта поседује 17 мутација, три које се налазе у оквиру *RBD S* протеина – *K417T*, *E484K* и *N501Y*, а одликује се високом трансмисијом и настанком реинфекција (48,65).

Омикрон (*B.1.1.529* Јужна Африка, Боцвана) (*BA.1*) – пријављен СЗО од службе за надзор у Јужној Африци, 24. новембра 2021. године и доминантна је варијанта до данас (66). У само 25 дана довео је до повећања броја заражених за 90% (67). Ова варијанта има највећи број мутација – око 60 супституција, делеција и инсерција а више од пола су мутације протеина *S* (68). Као и сви сојеви има мутације *D614G* и *N510Y*, одговорне за повећан афинитет према *ACE-2*, а *P681H* мутација стимулише цепање *S1/S2*. Омикрон поседује 15 мутација у оквиру *RBD*, за који смо већ рекли да представља циљно место за везивање антитела. Осим тога, ова варијанта има и мутације у *N* терминалном домену *S1*, који поседује „супер место“, за везивање антитела (67). Мутације у оквиру *S* протеина утичу на повећање трансмисивности и Омикрон поседује 3,2 пута већу брзину преноса (69). Такође, студије су показале да ова варијанта користи другачији пут уласка у ћелију – ендозомални, који вирусу обезбеђује ефикаснију репликацију у горњим дисајним путевима (70). Инфекције овом варијантом имају лакшу клиничку слику и већи је број асимптоматских случајева, па је проценат хоспитализованих мањи него код Делта варијанте (71). Систематски преглед и мета-анализа *Shang* и сар. су показали да је међу особама са инфекцијом Омикрон варијантом учесталост асимптоматских инфекција била 32,4%. Овом варијантом су се чешће заражавале особе које су вакцинисане, млади (медијана година старости < 20 година), особе које су имале историју путовања и биле заражене у популацији (ванболничком окружењу) (72). Омикрон варијанту карактерише већи број подваријанти *BA.2*, *BA.3*, затим почетком 2022. године *BA.4* и *BA.5*, као и рекомбинантне *XBB* и *XEC*. Многе подваријанте вируса добиле су и називе као што су за *BA.2.75*– Кентаур, *XBB1.5* – Кракен, *EG.5* – Ерис, *BA.2.86* – Пирола и *JN.1*. – Флирт (73). Према СЗО од септембра 2024. године варијанте од интереса су *BA.2.86* и *JN.1*, а варијанте под надзором су *JN.1.7*, *KP.2*, *KP.3*, *KP.3.1.1*, *JN.1.18*, *LB.1* и *XEC* (53). На крају можемо рећи да Омикрон варијанта поседује повећану трансмисивност, умањено дејство неутралишућих антитела, успешно избегавање имуног одговора, присуство реинфекција и код вакцинисаних.





Слика 7. Варијанте *SARS-CoV-2*. Преузето и прилагођено из (74).

## 1.8 Патофизиологија

*SARS-CoV-2* користи сложене патофизиолошке механизме који почињу инфекцијом респираторног тракта домаћина, затим имунолошким одговором домаћина и потенцијалним системским компликацијама. *ACE-2*, као главни рецептор за вирус, високо се експримира у плућима, али је присутан и у ендотелу крвних судова, срцу, танком цреву, бубрезима и мокраћној бешици. У плућима се *ACE-2* експримије претежно у епителним ћелијама, алвеоларним епителним ћелијама, васкуларним ендотелним ћелијама и макрофазима, а значајно мање у епителним ћелијама бронхија и трахеје (75). Инфекција почиње у горњем респираторном тракту, где се по уласку *SARS-CoV-2* везује за *ACE-2* на исти начин као и *SARS-CoV* (76). Експресија *ACE-2* је ниска у горњем респираторном тракту, међутим *SARS-CoV-2* има 10–20 пута већи афинитет за ове рецепторе него *SARS-CoV* (77). Осим тога, до сада је идентификовано 16 различитих протеина *SARS-CoV-2* који испољавају супресивно дејство на урођени имунски одговор, при чему снажно инхибирају синтезу *IFN* типа I, II и III, који су кључни за имунски одговор на вирусне инфекције (78). Захваљујући овим особинама вирус достиже високе концентрације у горњим партијама респираторног тракта што му омогућава лакши пренос са човека на човека. Сам ток инфекције зависи у великој мери од имунског система и сложених процеса на релацији агенс-домаћин. Још увек, не само за *COVID-19* већ и за друге инфективне болести нису познате ни интеракције између патогена и назалног микробиома и вирома, и њиховог утицаја на имунски одговор (79).

Ћелије инфициране вирусом осим интерферона продукују и хемокински лиганд 10 (*CKSCL-10* енгл. *Chemokine ligand 10*), који активира ћелије имунског система као што су макрофаги, Т и Б лимфоцити, дендритичне ћелије и ћелије природне убице. Показано је да ниво *CKSCL-10* може бити добар биомаркер исхода болести, те да су високи нивои *CKSCL-10* повезани са настанком АРДС-а и неуролошких компликација (80). Отприлике код једне петине инфицираних болест прогредира, при чему вирус улази у алвеоларне епителне ћелије типа 2 (81). Инфицирани пнеумоцити ослобађају цитокине и инфламаторне маркере (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-120* и *IL-12*), фактор некрозе тумора, *IFN-I* и *IFN-II*, *CKSCL-10*, моноцитни хемоатрактантни протеин-1 и инфламаторни протеин макрофага-1а. Ова „citoкинска олуја“ делује као хемоатрактант за неутрофиле, помоћничке *CD4* и цитотоксичне *CD8* лимфоците. Ове ћелије су одговорне у борби против вируса али делују и на плућно ткиво узрокујући

накнадни упални процес и оштећење плућног ткива. Зачарани круг се наставља тако што инфицирана ћелија подлеже апоптози, ослобађају се нове вирусне честице које на исти начин инфицирају суседне ћелије. Ови процеси доводе до губитка пнеумоцита, дифузног оштећења алвеола које на крају може довести до акутног респираторног дистрес синдрома (АРДС), дисеминоване интраваскуларне коагулације и емболије плућа (82). Осим директног оштећења плућног ткива долази и до повећане пермеабилности плућа, као последица директног цитопатогеног ефекта вируса у инфицираном ендотелу који доводе до широко распрострањеног ендотелијалитиса, затим смањење активности *ACE-2* од стране вируса и накнадног повећања ангиотензина активацијом пута каликреин-брадикинин који додатно повећава пермеабилност и на крају дејством вазоактивних медијатора кога луче имунске ћелије (83,84). Повећана васкуларна пермеабилност у плућима последично се манифестује смањеном оксигенацијом крви, што је у корелацији са тежином болести. Уласком вируса у периферну крв настаје виремична фаза болести. Молекуларни механизми виремије код *COVID-19* су нејасни али показано је да *ACE-2* независан улазак вируса у периферне моноците промовише ћелијску смрт и тежину болести (85). Виремија доводи до системске упале и мултиорганске инсуфицијенције. И даље је нејасно да ли су ванплућне манифестације инфекције последица дејства самог вируса или настају као резултат имуног одговора домаћина.

## 1.9 Епидемиологија *SARS-CoV-2*

Инфекцији *SARS-CoV-2* су подложни сви узрасти, а средња старост инфицираних у Вухану је била око 50 година (86). Извор инфекције су заражене особе са израженим симптомима болести или асимптоматски носиоци вируса (87). Највећа количина вируса присутна је неколико дана пре и након појаве првих симптома болести. Период изолације за инфициране доста се мењао од почетка пандемије. У моменту писања овог рада, према препорукама Центра за контролу и превенцију болести – *CDC* (енгл. *Centers for Disease Control and Prevention*), особе оболеле од *COVID-19* и грипа могу да се врате уобичајеним активностима најмање 24 часа од побољшања симптома или уколико су афебрилни без употребе антипиретика (88). *COVID-19* је болест која се шири секретима респираторног тракта који се капљичним путем преноси током разговора, кашљања и кијања. До инфекције може доћи и удисањем инфективног аеросола или директним контактом са слузницом оболелог (89). Већи ризик од инфекције имају особе које су у дужем контакту са оболелим (више од 15 минута, у кругу унутар два метра) или при краћем контакту уколико се ради о пацијенту који као доминантан симптом има кашаљ (89). Осим директног контакта, до инфекције може доћи и додиривањем површина контаминираних вирусом и преношењем на коњуكتиву, слузокожу носа или уста. Вирус се може излучивати путем столице, крви и семене течности, а описана је и вертикална трансмисија (90). До данас нема података да ови путеви преноса доводе до ширења болести (91). Средње време инкубације *SARS-CoV-2* износи 4,54 дана, са разликама у зависности од варијанте вируса. Инфицирани са Алфа, Бета и Гама варијантом имали су дуже време инкубације (4,96 и 5,18) у односу на вуханску варијанту (4,61), док су инфицирани Делта и Омикрон варијантом имали краћи период инкубације 4,43 и 3,61 дан. Период инкубације повећавао се са годинама старости, па су испитаници старости  $\geq 70$  година имали период инкубације дужи за 0,4 дана у односу на испитанике старости од 18–29 година (92). Од почетка пандемије изучавањем самог вируса и клиничког тока кориговане су и мере за спречавање и сузбијање болести.

## 1.10 Клиничка слика

Клиничка слика варира од асимптоматске инфекције до веома тешке форме болести. Старије особе имају тежу клиничку слику, док је код деце и адолесцената болест углавном благог тока (93). У односу на тежину клиничке слике према *NIH* (енгл. *National Institute of Health*), разликујемо пет категорија (94):

1. Асимптоматска инфекција – особе код којих је лабораторијски потврђено присуство вируса без симптома болести.
2. Блага болест – особе које имају различите симптоме *COVID-19* (грозница, бол у грлу, кашаљ, малаксалост, главобоља, болови у мишићима/костима, мучнина, дијареја, повраћање, губитак чула укуса или мириса, итд.), са нормалним радиографским налазом на плућима и без отежаног дисања.
3. Умерена болест – пацијенти који клинички и радиографски показују знаке захваћености доњег респираторног тракта, са сатурацијом кисеоника  $\geq 94\%$ .
4. Тешка болест – пацијенти са сатурацијом кисеоника  $< 94\%$ , однос парцијалног артеријског притиска кисеоника и фракције удахнутог кисеоника ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mmHg, са  $> 30$  удисаја/мин) или захваћеност плућног паренхима  $> 50\%$ .
5. Веома тешка болест – пацијенти који имају АРДС, септички шок и/или мултиорганску дисфункцију.

Сматра се да је проценат асимптоматских случајева око 33% (95). У већини случајева, *COVID-19* се манифестује као блага болест респираторног тракта. Најчешћи симптоми болести су кашаљ, болови у мишићима, умор, главобоља, мучнина, дијареја, бол у грлу, губитак мириса и укуса, док су код Делта и Омикрон варијанте чешћи симптоми запушен нос и кијање (71). Код пацијената са одређеним факторима ризика (Табела 1) чешћи је настанак тешких форми болести и компликација као што су хоспитализација, интубација и механичка вентилација.

**Табела 1.** CDC – Утврђени, вероватни и могући фактори ризика за настанак тешке форме *COVID-19*. Преузето и прилагођено из (96).

Пацијенти старији од 65 година
Астма
Карцином
Цереброваскуларне болести
Деца са одређеним коморбидитетима
Хронична бубрежна инсуфицијенција
Хроничне болести плућа (интерстицијумска болест, плућна емболија, плућна хипертензија, бронхиектазије, хронична опструктивна болест плућа)
Хронично обољење јетре (цироза, неалкохолна масна болест јетре, алкохолна болест јетре, аутоимуни хепатитис)
Цистична фиброза
Шећерна болест тип 1 и 2
Инвалидитет (церебрална парализа, конгениталне малформације, ограничења у бризи о себи или активностима свакодневног живота, интелектуалне и развојне потешкоће, потешкоће у учењу, повреде кичмене мождине)
Болести срца (застој срца, коронарна болест, кардиомиопатије)
Синдром стечене имунодефицијенције
Поремећаји менталног здравља (поремећаји расположења укључујући депресију, поремећаји из спектра шизофренија)
Неуролошка обољења (деменција)
Гојазност (индекс телесне масе $\geq 30$ $\text{kg/m}^2$ ) и прекомерна телесна тежина (индекс телесне масе 25 до 29 $\text{kg/m}^2$ ), или $\geq 95$ . перцентил код деце
Телесна неактивност
Трудноћа и пуерперијум
Примарне имунодефицијенције
Пушење (садашње и бивше)
Анемија српастих ћелија или таласемија
Трансплантација органа или коштане сржи
Злоупотреба недозвољених супстанци
Туберкулоза
Употреба кортикостероида и других имуносупресивних лекова

Остали фактори ризика који могу имати утицаја на настанак тешке форме болести су количина вирусне РНК, генетска предиспозиција, мушки пол, мањак витамина Д, лимфопенија, тромбоцитопенија, повишене вредности трансминаза, тропонина, Д димера и протромбинског времена (97–100).

Најтежа форма болести је пнеумонија са хипоксијом, поремећајем дисања и развојем мултиорганске дисфункције и то углавном код особа старијих од 60 година (101). Касније може доћи до АРДС-а, застоја дисања и септичког шока. У току *COVID-19* постоји и повећан ризик за настанак кардиоваскуларних болести, могу да се јаве аритмије, оштећење миокарда и срчани застој (102). Тешка компликација је и коагулопатија са настанком дубоке венске тромбозе и плућне емболије. Од неуролошких компликација, осим губитка мириса и укуса, могу се јавити продужена главобоља, вртоглавица, моторни и сензорни дефицити, енцефалопатија, možдано крварење, исхемијски и ментални поремећаји, итд. (103). Леталитет код ове инфекције тешко је утврдити јер се у обзир узимају само пријављени случајеви. У различитим студијама креће се од 0,15% до 1% у зависности од географског подручја и популације



(104). Учесталост преминулих значајно је већа код хоспитализованих, невакцинисаних пацијената и креће се од 7 до 17% (104,105).

### 1.11 Дијагноза инфекције *SARS-CoV-2* и *COVID-19*

Рана појава дијагностичких тестова омогућила је изолацију инфицираних, откривање асимптоматских преносилаца и у значајној мери спречила ширење болести. Методе вирусолошке дијагностике базирају се на детекцији вируса, вирусног антигена или нуклеинске киселине, као и детекцији антитела синтетисаних на присуство вируса. Као узорак за постављање дијагнозе *SARS-CoV-2* инфекције најчешће се користе брис назофаринкса или орофаринкса. За избегавање лажно негативних резултата важно је правилно узети узорак јер су *ACE-2* рецептори присутни у већој мери у дисталним деловима носа него у проксималним (106). Узорак може бити спутум, аспират и бронхоалвеоларни лават, док се узорци који не потичу из респираторног система не препоручују као стандардна дијагностичка метода и још увек су предмет истраживања (107). Антигенски тестови су јефтини и лако доступни, могу се користити у кућним условима, детектују структурне протеине *SARS-CoV-2*. Код ових тестова за избегавање лажно негативних резултата неопходна је довољна количина вируса па је битно и време узимања узорка у односу на појаву симптома болести. СЗО препоручује употребу антигенских тестова са минимум 80% осетљивости и 97% специфичности (108). Златни стандард у дијагностици *SARS-CoV-2* инфекције је детекција вирусне нуклеинске киселине методом ланчане реакције полимеразе са реверзном транскрипцијом (енгл. *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR*). Основи принцип је да ензим реверзна транскриптаза врши транскрипцију екстраховане РНК у комплементарну ДНК. Након овог процеса циљана секвенца се амплификује уз помоћ ДНК полимеразе и специфичних прајмера. Највише коришћени тестови данас су детекција у реалном времену (енгл. *Real-Time quantitative Polymerase Chain Reaction, RT-qPCR*), који детектују амплификоване комплементарне ДНК током целог процеса (109). Предности ових тестова су откривање веома мале количине вирусне нуклеинске киселине, имају високу специфичност и сензитивност, која у просеку износи 89% (110). Тестови за детекцију имуног одговора на присуство *SARS-CoV-2* или серолошки тестови, показују присуство специфичних антитела класе М и Г. Могу се користити за постављање дијагнозе акутне инфекције и као доказ прележане болести или вакцинације, методама као што су *ELISA* (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), *CLIA* (енгл. *Chemiluminescence Immunoassay*) и *LFIA* (енгл. *Lateral Flow Immunoassay*) (109). Резултати ових тестова користе се заједно са другим дијагностичким процедурама и клиничком сликом због укрштене реактивности са другим коронавирусима, али и због тога што негативан тест не искључује акутну болест (111).

Велики значај у дијагностици имају различити клинички параметри. Лимфопенија представља један од маркера који указује на тежак облик *COVID-19* (98). Већина пацијената са тежом формом *COVID-19* има повишене биомаркере повезане са инфекцијом (прокалцитонин, серумски феритин, Ц реактивни протеин) и инфламаторних цитокина (*IL-2R*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* и фактор некрозе тумора) (97). Повишење ензима лактат дехидрогеназе који се користи као маркер оштећења плућног ткива једна је од најчешћих биохемијских аномалија код пацијената са *COVID-19* при пријему у болницу (112). Пацијенти са тешком клиничком сликом показују и значајно више нивое *IL-6* у серуму (113). Важан дијагностички знак инфекције са *SARS-CoV-2* је пад сатурације хемоглобина кисеоником као и радиолошки знаци инфекције – мултифокална консолидација изгледа млечног стакла на компјутеризованој томографији (CT) (114).

## 1.12 Лечење *COVID-19*

Већина особа са *COVID-19* не захтева хоспитализацију и могу се лечити у кућним условима симптоматском терапијом. Код сваког оболелог потребно је проценити ризик за настанак тешке форме болести и спроводити континуирани надзор код особа са коморбидитетима. Током пандемије коришћени су разни лекови као што су хидрохлорокин, азитромицин и колхицин али велике студије не препоручују ову терапију (115). Према препорукама Националног протокола Републике Србије за лечење *COVID-19* користе се витамини (витамин Ц и алфакалцитриол), кортикостероиди, антикоагулантна терапија, антибиотици (искључиво код доказане или вероватне бактеријске инфекције), имуномодулаторна терапија (тоцилизумаб, барицитиниб, абатацепт и инфликсимаб), неутралишућа моноклонска антитела (бамланивимаб) и антивирусни лекови (фавипиравир, ремдесивир) (116). Код пацијената који су у повећаном ризику за настанак тешке форме болести може се укључити комбинација протеазних инхибитора нирматрелвир-ритонавир, за које је показано да смањују стопу хоспитализације и смртних исхода (115). Савремени приступ у терапији *COVID-19* представљају моноклонска антитела. Према резултатима метаанализе преваленција хоспитализације међу Омикрон инфицираним пацијентима који су лечени моноклонским антителима била је нижа него код оних који су лечени другим лековима (2,8% vs 11%). Такође, и смртност је била значајно мања у односу на контролну групу (0,30% vs 1,93%) (117).

Код одраслих пацијената са тешком хипоксијом надокнаду кисеоника треба започети давањем кисеоника преко носне каниле високог протока (*HFNC* енгл. *High-flow nasal cannula*), а уколико не реагују, треба започети неинвазивну вентилацију (*NIV* енгл. *Noninvasive ventilation*) или интубацију и механичку вентилацију. По резултатима студија, употреба кисеоника преко *HFNC* у поређењу са *NIV*, смањила је стопу интубације и леталитет (118). Оптимална zasiћеност кисеоником код одраслих који примају додатни кисеоник није позната. Међутим, циљна вредност zasiћености кисеоником је од 92% до 96% (119). Поједине студије су пре пандемије показале потенцијалну штетност код одржавања zasiћености кисеоником изнад 96% (120). Утврђено је да се оксигенација може побољшати позиционирањем у будном стању или лежањем на стомаку (121).

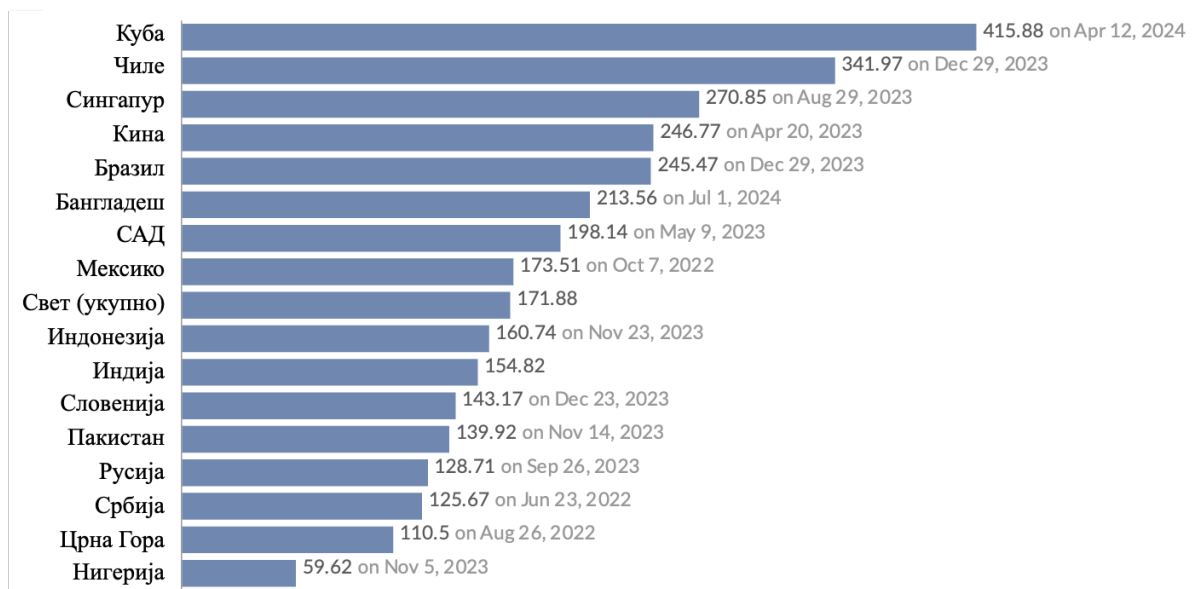
## 1.13 Продужени *COVID-19*

Продужени *COVID-19*, дуготрајни *COVID-19* (енгл. *Long COVID-19*) је стање након прележане инфекције са различитим клиничким манифестацијама и нејасном патофизиологијом. Обично се манифестује месец дана након инфекције и праћен је различитим физичким или психичким тегобама. Према проценама 10% документованих случајева могу развити продужени *COVID-19* и процењује се да око 651 милион људи широм света живи са овим поремећајем (122). Најчешће се јавља код особа старости између 36 и 50 година и то код 10–30% нехоспитализованих пацијената, након хоспитализације 50–70%, 10–12% вакцинисаних, код особа које нису имале потврђену инфекцију и након реинфекција (123,124). Симптоми могу бити умор, погоршање тегоба након физичког или менталног замора, отежано дисање, кашаљ, лупање срца, неуролошки симптоми (проблеми са концентрацијом, главобоља, вртоглавица, проблеми са спавањем, губитак чула мириса и укуса), проблеми са варењем, дијареја, бол у трбуху, промене у менструалном циклусу код жена, депресија, итд. Постоји неколико предложених хипотеза о настанку овог поремећаја, као што је упорна изложеност вирусу у ткивима, дисрегулација имуног система, реактивација

херпес вирусних инфекција, микробиомска дисбиоза на нивоу гастроинтестиналног тракта, аутоимуност, микроваскуларна коагулопатија, дисфункционална неуролошка сигнализација, итд. (125). Потенцијални фактори ризика су женски пол, шећерна болест, *SARS-CoV-2* виремија, виремија *Epstein-Barr* вируса, присуство специфичних аутоантитела и етничка припадност, чешће се јавља код људи хиспано или латино порекла (126,127).

### 1.14 Вакцине

Вакцине представљају један од највећих медицинских открића. У глобалним напорима за сузбијање пандемије *COVID-19*, вакцинација је имала кључну улогу. До краја 2023. године више од 13 милијарди доза вакцина је примењено широм света (128). Процент вакцинисаног становништва се разликовао између земаља што је резултат различитих могућности приступа вакцинама и логистичким изазовима. Број датих доза на 100 особа је приказан на слици 8 (подаци преузети са платформе *Our World in Data*).



Слика 8. Укупан број датих доза вакцина против *COVID-19* на 100 особа (Све дозе, укључујући и бустер дозе, су урачунате посебно). Преузето и прилагођено из (129).

Вакцине могу имати четири различита механизма дејства. То су инактивисане – мртве вакцине у којима се користе инактивирани вируси који не изазивају болест али стимулишу имуни систем, рекомбинантне вакцине (протеински антигени произведени техником рекомбинантне ДНК), векторске вакцине (користи се вирус као носач протеинског антигена) и вакцине засноване на нуклеинским киселинама (ДНК или РНК које улазе у ћелију домаћина и доводе до експресије вирусних антигена). Вакцинација у Републици Србији почела је 24. децембра 2020. године као друга држава у Европи, нешто после Уједињеног Краљевства (130). За вакцинацију против инфекције са *SARS-CoV-2* коришћено је више вакцина:

1. *BNT162b2, Comirnaty (Pfizer-BioNtech, Немачка, САД)* *COVID-19* вакцина. Она садржи иРНК матрицу која носи информацију за синтезу „spike“ гликопротеина, који као антиген активира хуморални и целуларни имунитет. Примењује се у две одвојене дозе са размаком од 21 дан, интрамускуларно.

2. *Gam-COVID-Vac (Sputnik V)* (СДБУ Национални истраживачки центар епидемиологије и микробиологије „Н. Ф. Гамалеја”, Русија) – векторска вакцина. Хумани аденовирус је носач или вектор за ген који носи информацију за „spike“ гликопротеин. Имуни одговор се развија и на делове вектора, па се у овој вакцини разликује серотип аденовируса у првој и другој дози. Тако се спречава да имуни одговор развијен на делове носача у првој дози негативно утиче на имуни одговор након друге дозе. У првој дози користи се серотип 26 а у другој дози серотип 5. Примењује се у две одвојене дозе са размаком од 21 дан, интрамускуларно.
3. *BBIBP-CorV, HB02 (Sinopharm, Народна Република Кина) COVID-19* вакцина је инактивисана вакцина. Овај тип вакцина се дуго користи и садрже целе микроорганизме, у овом случају вирус, који је инактивисан хемијским агенсом бета-пропиолактоном. Инактивисани вирус не изазива болест, а за постизање бољег имуноског одговора додаје му се адјуванс (лат. *adjuvare*-помоћ) – алуминијум хидроксид. За производњу вакцине коришћен је сој који је имао висок степен сличности „spike“ гликопротеина са осталим сојевима *SARS-CoV-2* који су постојали у бази података. Примењује се у две одвојене дозе у размаку 2–4 недеље, интрамускуларно.
4. *AZD1222, (ChAdOx1-S (Recombinant)), Vaxzervia (Oxford/AstraZeneca, Уједињено Краљевство) COVID-19* вакцина – векторска вакцина. Вектор је измењена форма аденовируса шимпанзе која носи ген за „spike“ гликопротеин. Примењује се у две одвојене дозе у размаку од 4 до 12 недеља, интрамускуларно.
5. *mRNA1273, Spikevax (Moderna, САД) COVID-19* вакцина – иРНК вакцина која садржи већу количину иРНК у односу на *BNT162b2* вакцину. Примењује се у две одвојене дозе са размаком од 28 дана, интрамускуларно.
6. *mRNA-1273.214, Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1 (Moderna, САД) COVID-19* вакцина – бивалентна вакцина направљена је технологијом иРНК и садржи оригинални, вухански сој вируса и модификовани *BA.1* Омикрон сој. Даје се најмање три месеца од последње примљене дозе вакцине као бустер доза без обзира која врста вакцине је претходно примењена.

Од почетка вакцинације до данас многе студије потврдиле су да је вакцинација веома значајна мера за спречавање тешких облика болести и хоспитализације, па тако *BNT162b2* пружа такву заштиту у 70% случајева, при чему је ефективност вакцине против Омикрон соја мања (131). Комплетна вакцинација подразумева три дозе вакцине. У истраживању у Београду које је спроведено међу студентима од јула до септембра 2021. године, вакцинисани студенти су имали 78% мању шансу да оболе од умерене форме *COVID-19*, а 96% мању шансу да имају тешку форму болести (132).

У поновном контакту са вирусом може да дође до реинфекције истим или новим сојем вируса, 1,5 до 6 месеци након претходне инфекције, а створена антитела трају најмање три месеца (133). Успех вакцинације зависи од сложене интеракције између вакцине, вируса и домаћина (Слика 9). Студије су показале да вакцинација утиче на трансмисију вируса у опсегу од 16–95%, без обзира на врсту вакцине или број доза. Ефекат је мање изражен за Омикрон варијанту, опсег 16–31%, док је потпуна вакцинација, и код Омикрон варијанте, значајно смањила ризик од хоспитализације и тешке исходе, а бустер доза је побољшала овај ефекат код људи старијих од 65 година (134,135).



Слика 9. Эффективность вакцины. Преузето и прилагођено из (136).

## 2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

### 2.1 ХИПОТЕЗЕ

1. Постоји разлика у заступљености присутних хроничних болести, симптома и знакова инфекције, као и у вакциналном статусу код пацијената који су имали позитиван *PCR* тест на *SARS-CoV-2* у односу на пацијенте који су имали негативан *PCR* тест.
2. У хоспитално лечених пацијената са *COVID-19* узраст, поједине хроничне болести, одређени симптоми и знакови инфекције, као и статус невакцинисани се значајно чешће региструју у пацијената са смртним исходом унутар 14 дана од лабораторијски потврђене инфекције у односу на преживеле пацијенте са истом инфекцијом.

## 2.2 ЦИЉЕВИ

1. Одредити кумулативну инциденцију (КИ) инфекције у пацијената лечених у ВМА у току 2021–2022. године у периоду циркулације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*.
2. Одредити учесталост присуства дефинисаних предиктора у популацији *PCR*-ом тестираних хоспитализованих пацијената у току 2021–2022. године, током циркулације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*.
3. Одредити ефективност примењених вакцина у популацији пацијената хоспитализованих због болести различитих од *COVID-19* у периоду доминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте.
4. Одредити учесталост присуства дефинисаних предиктора у пацијената болнички лечених од *COVID-19* у току 2021–2022. године, током циркулације Алфа, Делта и Омикрон варијанте *SARS-CoV-2*.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### 3.1 Испитаници

Студија је пратила кохорту пацијената хоспитализованих на Војномедицинској академији (ВМА) током преминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте у Србији, у периоду од 15. фебруара 2021. до 31. децембра 2022. године. У току овог периода хоспитализовани су пацијенти који су имали негативан антигенски/*PCR* тест до 48 часова пре пријема. Сви поступци су спроведени у складу са препорукама Министарства здравља Републике Србије (137). Код пацијената који су хоспитализовани, а код којих се током хоспитализације појаве симптоми респираторне инфекције, без обзира да ли су имали контакт са потврђеним случајем *SARS-CoV-2* инфекције рађен је *PCR* тест. Такође су тестирани и сви пацијенти који су били у контакту са позитивним пацијентима (они који су боравили у истој болничкој соби са пацијентом код кога је утврђена *SARS-CoV-2* инфекција, или су пацијент или родбина дали податак да је пацијент био у контакту са потврђеним случајем *SARS-CoV-2* инфекције). У току прикупљања епидемиолошких података, сви пацијенти су усмено обавештени о *PCR* тестирању и сврси прикупљања података на основу усмене сагласности. Студију је званично одобрио Етички комитет Војномедицинске академије (Н28/2021, 3. децембар 2021. године) и Етички одбор Медицинског факултета ВМА (И број 4802–2, 18. септембар 2024. године).

Као узорак за детекцију коришћен је брис назофаринкса у универзалном транспортном медијуму (*Copan® UTM® 3 mL – COPAN Diagnostic, Murrieta, Калифорнија, САД*) и чуван на собној температури (+ 18/+ 25°C) највише 1 дан или на + 2/+ 8°C у трајању од највише пет дана, по препоруци произвођача тестова.

Тестирање је обављено на Одељењу за вирусологију, Института за микробиологију, ВМА, употребом *RT-qPCR* теста. Узорци су обрађени комплетно аутоматским системима за екстракцију, амплификацију и интерперетацију резултата *ELITE InGenius®* – детекција *ORF8* и *ORF1ab* гена, (*ELITechGroup S.p.A. C.so Svizzera, 185 10149 Torino, Италија*) и *GeneXpert®Systems* – детекција *E* и *N* гена (*Cepheid, 904 Caribbean Drive, Sunnyvale, САД*).

#### 3.2 Дизајн истраживања

Истраживање је спроведено у два дела. У првом делу истраживање је спроведено по типу ретроспективне кохортне студије, у коју су укључени пацијенти хоспитализовани у ВМА у периоду 2021. и 2022. године а који су имали индикацију за тестирање на *SARS-CoV-2*. Пацијенти са позитивним *PCR* тестом су упоређени са пацијентима са негативним тестом.

У другом делу истраживања код пацијената који су наставили лечење *COVID-19* у болници Карабурма, урађена је и угнежђена анамнестичка студија у којој су пацијенти који су се опоравили упоређени са пацијентима који су имали смртни исход лечења унутар 14 дана од лабораторијски потврђене инфекције.

#### 3.3 Испитиване варијабле

Подаци потребни за први део истраживања су прикупљени упитником који је попуњавао епидемиолог/микробиолог током узимања узорка за *PCR* тестирање. Прикупљени су подаци о пацијенту: старост, пол, присуство хроничних болести (нема



хроничне болести, хронична болест срца, плућа, јетре, бубрега, неуролошко обољење (неуродегенеративне и цереброваскуларне болести), шећерна болест, малигнитет, хипертензија). Прикупљени су и подаци о тестирању: датум тестирања, датум пријема на клинику, клиника где је пацијент тестиран, подаци о претходним тестирањима на *SARS-CoV-2* (датум потврђене инфекције), присуство симптома и знакова болести (без симптома, повишена температура, малаксалост, бол у грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, гастроинтестинални симптоми (мучнина, повраћање, дијареја) и присуство пнеумоније (радиографски/*CT*), подаци о изложености (блиски контакт са инфицираним, лечење у болници у којој су лечени оболели од *COVID-19*).

Такође, из информационог система Републике Србије (Регистар вакцинације Србије, СБР) су извучени подаци о вакцинацији против *SARS-CoV-2* (вакцинисан/невакцинисан, а уколико је пацијент вакцинисан регистрована је врста примљене вакцине, све примљене дозе и датум вакцинације сваком примљеном дозом). У циљу процене ефикасности вакцине (ВЕ) испитаници су категорисани према врсти примљене вакцине, броју доза које су примили и броју дана који је протекао од датума примене последње дозе вакцине.

Подаци о болести (*COVID-19*) су прикупљени из медицинске документације (историја болести) лечених у болници Карабурма, а на основу процене инфектолога (138):

1. Облик болести, односно степен захваћености органа и система:
  - А) асимптоматска или са благим симптомима од стране горњих респираторних путева;
  - Б) благ облик инфекције са променама на плућима, а без потребе за кисеоничном супституцијом;
  - Ц) умерено тешка клиничка слика са мултиплим променама на плућима које захтевају кисеоничну супортивну терапију;
  - Д) тешка клиничка слика са тешком респираторном инсуфицијенцијом и потребом за кисеоничном терапијом  $>10$  l/min.
2. Праћењем болесника у току лечења је одређено да ли је дошло до прогресије или регресије болести у односу на пријем.
3. Наведене су компликације у току хоспитализације (акутна респираторна инсуфицијенција (АРИ), АРДС, акутно оштећење бубрега, јетре и срца, тромбоемболија плућа, секундарне инфекције).
4. Код сваког оболелог евидентирана је примена специфичне терапије: кортикостероиди, антивирусна терапија, антикоагулантна терапија, антибиотска терапија.
5. Евидентирана је потреба за супортивном кисеоничном терапијом преко кисеоничке маске и кисеоничке маске са резервоаром, као и путем неинвазивне механичке вентилације и инвазивне механичке вентилације. Евидентиран је боравак у јединици интензивног лечења (ЈИЛ).
6. Исход је евидентиран после 14 дана лечења болесника.

Подаци прикупљени упитником су анализирани као независне варијабле, односно предиктори.

### 3.4 Дефиниције

Блиским контактом се дефинише:

- контакт са *SARS-CoV-2* инфицираним унутар 2 метра око пацијента, без примене личне заштитне опреме, а током дужег временског периода (дуже од 15 минута); близак контакт се остварује приликом неговања и лечења инфицираног, током боравка у истој чекаоници/болесничкој соби, итд.;
- или директни контакт са секретима/екскретима инфициране особе.

Период доминације појединих варијанти вируса одређен је на основу података *GISAID*. На основу доступних информација за Републику Србију доминација Алфа варијанте била је у периоду од 15. фебруара 2021. године до 21. јуна 2021. године, доминација Делта варијанте у периоду од 21. јуна 2021. године до 20. децембра 2021. године, а Омикрон варијанте у периоду од 20. децембра 2021. године до данас (139).

Статус невакцинисаних су добили они испитаници који нису примили ниједну дозу вакцине или ако је прошло мање од 14 дана између последње дозе примарне серије вакцинације и оболевања или уколико су примили само једну дозу вакцине, односно није испоштован дводозни режим.

Испитаници су класификовани као потпуно вакцинисани ако је прошло најмање 14 дана од примене друге дозе *BBIBP-CorV*, *HB02* (*Sinopharm*, НР Кина), *BNT162b2*, *Comirnaty* (*Pfizer-BioNTech*, Немачка, САД), *Gam-COVID-Vac* (*Sputnik V*) (СДБУ Национални истраживачки центар епидемиологије и микробиологије „Н. Ф. Гамалеја”, Русија) и *AZD1222*, (*ChAdOx1-S (Recombinant)*), *Vaxzervia* (*Oxford /AstraZeneca*, Уједињено Краљевство) према националним препорукама (140). Под применом прве бустер дозе сматра се примање вакцине најмање три месеца од давања друге дозе вакцине (избор врсте вакцине за први бустер је био слободан). Под применом друге бустер дозе сматра се примање вакцине најмање пет месеци од давања прве бустер дозе (избор врсте вакцине за други бустер је био слободан). Време од вакцинације је класификовано у три категорије на следећи начин:

1. Од времена 0 до  $\leq 84$  дана након времена 0;
2. Од дана 85 до дана 168 (оба укључена) после времена 0;
3.  $\geq 169$  дана након времена 0.

Време 0 је дефинисано као 14. дан након датума примене последње дозе вакцине (141). Због малог броја делимично вакцинисаних пацијената, искључили смо их из студије.

### 3.5 Снага студије и величина узорка

У складу са првом хипотезом, на основу стандардних статистичких параметара (минимална снага студије 80%; вероватноћа  $\alpha$  грешке – 0,05; двострано тестирање; једнаке величине група), да би се пронашла статистички значајна разлика у старости између пацијената који су имали позитиван и оних који су имали негативан резултат теста на *SARS-CoV-2* (учесталост старијих од 65 година међу пацијентима са позитивним тестом је 85%, а међу пацијентима са негативним тестом на *SARS-CoV-2* је 81%) израчуната је потребна величина узорка уз помоћ  $\chi^2$  теста од 2 860 испитаника уз помоћ *G\*Power 3.1* (142).

У складу са другом хипотезом, на основу стандардних статистичких параметара (минимална снага студије 80%; вероватноћа  $\alpha$  грешке – 0,05; двострано тестирање; једнаке величине група) да би се пронашла статистички значајна разлика у старости

између умрлих и преживелих пацијената који су болнички лечени од инфекције (просечна старост код умрлих пацијената је била  $76,9 \pm 10,03$  године, код преживелих пацијената је била  $68,1 \pm 13,8$  година), израчуната је потребна величина узорка уз помоћ Студентовог  $t$ -теста за независне узорке при величини ефекта од 0,72949 од 31 испитаника по групи, односно укупно 62 испитаника уз помоћ *G\*Power 3.1* (143).

### 3.6 Статистичка обрада података

У истраживању су коришћене методе дескриптивне статистике, мере централне тенденције и мере варијабилитета. Већина варијабли је представљена као учесталост појединих категорија, а статистичка значајност разлика тестирана је  $\chi^2$  тестом. У случају континуираних података, варијабле су представљене средњом вредности  $\pm$  стандардна девијација ( $SD$ ), а статистичка значајност разлике тестирана је Студентовим  $t$ -тестом. Израчунавање унакрсних односа шанси и њихових 95%-них интервала поверења спроведено је одређивањем интензитета повезаности између фактора ризика за заражавање и умирање унутар 14 дана од дијагностиковања *COVID-19*. Значајне варијабле као независан фактор ризика су инкорпорисане у бинарну логистичку регресиону анализу. Адекватност униваријантног модела и значајност независних варијабли у мултиваријантном моделу је процењивана на нивоу статистичке значајности од  $p \leq 0,05$ .

Ефективност вакцине је израчуната према формули 1 минус однос ризика –  $OR$ , добијен путем униваријантног (УЛРА) и мултиваријантног модела логистичке регресије (МЛРА) за лабораторијски потврђену инфекцију *SARS-CoV-2* током лечења у болници (позитиван *SARS-CoV-2 PCR* тест). МЛРА је прилагођена у односу на пол, старост, број коморбидитета и доминантни сој. ВЕ је израчунат за хоспитализоване пацијенте који су у потпуности вакцинисани са две дозе примарне вакцинације или са додатном бустер дозом примљеном у поређењу са невакцинисаним особама (141). Због малог броја пацијената вакцинисаних другом бустер дозом, они су распоређени у одговарајућу категорију са првом бустер дозом. Статистичке анализе су обављене коришћењем софтвера *SPSS* програма, верзија 26.0.

#### 4. РЕЗУЛТАТИ

У први део истраживања спроведеном по типу ретроспективне кохортне студије, укључена су 3 593 пацијента хоспитализована у ВМА у периоду 2021. и 2022. године, а који су имали индикацију за тестирање на *SARS-CoV-2*. Пацијенти са позитивним *PCR* тестом су упоређени са пацијентима са негативним тестом.

У току доминације Алфа варијанте тестирано је 773 пацијента, од којих је код 110 *PCR*-ом било регистровано присуство *SARS-CoV-2*, што указује на КИ од 14,2%. У току доминације Делта варијанте од 909 тестираних пацијената *SARS-CoV-2* је регистрован код 107 са КИ од 11,7%. Током доминације Омикрон варијанте тестирано је највише пацијената – 1 911, а *SARS-CoV-2* је регистрован код 252 са КИ од 13,2%.

У униваријантној регресионој анализи зависна варијабла је била резултат *PCR* теста, а независне варијабле су биле: пол и старост пацијента, затим варијабле у вези са симптомима – грозница, бол у грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, малаксалост, гастроинтестинални симптоми (мучнина, повраћање/дијареја); затим варијабле о коморбидитетима – нема хроничне болести, има хроничну болест срца, кардиомиопатију, хипертензију, хроничне болести плућа, хроничну болест јетре, неуролошке болести (неуродегенеративне и цереброваскуларне болести), малигне болести, хроничну болест бубрега; варијабле о потенцијалним контактима и вакцинацији – лечени у болници са *COVID-19* случајевима, контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана, претходна инфекција, невакцинисани, примили две дозе и врсте вакцина, примили три дозе и врсте вакцина, примили четири дозе и врсте вакцина.

У табели 2 приказане су карактеристике пацијената у кохорти током доминације Алфа варијанте. Није било статистички значајне разлике у инциденцији *SARS-CoV-2* у односу на пол и године старости.

**Табела 2.** Карактеристике пацијената у кохорти током Алфа варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 663)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 110)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Мушкарци, <i>n</i> (%)	381 (87,0)	57 (13,0)	1,211 (0,891-1,789)	0,338
Жене, <i>n</i> (%)	282 (84,2)	53 (15,8)	<i>Ref.</i>	
Године, медијана ( <i>IQR</i> )	68 (21)	71 (21)	1,009 (0,997-1,021)	0,129

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *IQR* – интерквартилна разлика; *N* – укупан број

У табели 3 приказане су карактеристике пацијената у кохорти током доминације Делта варијанте. У току доминације Делта варијанте није било статистички значајне разлике у инциденцији *SARS-CoV-2* у односу на пол и године старости.

**Табела 3.** Карактеристике пацијената у кохорти током Делта варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 802)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 107)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Мушкарци, <i>n</i> (%)	445 (55,5)	58 (54,2)	1,042 (0,699-1,554)	0,839
Жене, <i>n</i> (%)	357 (44,5)	49 (45,8)	<i>Ref.</i>	
Године, медијана ( <i>IQR</i> )	70 (21)	73,5 (24)	1,009 (0,997-1,022)	0,130

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *IQR* – интерквартилна разлика; *N* – укупан број

У табели 4 приказане су карактеристике пацијената у кохорти током доминације Омикрон варијанте. Утврђена је статистички значајна разлика у односу на године старости за време Омикрон варијанте, када су пацијенти са негативним тестом били значајно млађи (68 vs 72; *RR*:1,011; 95% *CI*:1,003–1,019; *p* = 0,008). Није било статистички значајне разлике у односу на пол.

**Табела 4.** Карактеристике пацијената у кохорти током Омикрон варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 1659)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 252)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Мушкарци, <i>n</i> (%)	976 (58,8)	159 (63,1)	0,833 (0,635-1,092)	0,186
Жене, <i>n</i> (%)	683(41,2)	93 (36,9)	<i>Ref.</i>	
Године, медијана ( <i>IQR</i> )	68 (23)	72 (21)	<b>1,011 (1,003-1,019)</b>	<b>0,008</b>

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *IQR* – интерквартилна разлика; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У Табели 5 приказани су симптоми код пацијената током Алфа варијанте. Током Алфа варијанте, симптоми који су били значајно чешће заступљени код инфицираних пацијената и који су повећавали вероватноћу позитивног резултата теста на *SARS-CoV-2* су били: бол у грлу (7,3% vs 2,7%; *RR*:2,643; 95% *CI*:1,230–5,680; *p* = 0,013) и кашаљ (26,4% vs 17,8%; *RR*:1,746; 95% *CI*:1,119–2,724; *p* = 0,014). У односу на остале симптоме није утврђена статистички значајна разлика између пацијената са позитивним и негативним резултатима теста.

**Табела 5.** Симптоми код пацијената у кохорти током Алфа варијанте, униваријантна регресиона анализа

Симптоми	Негативан тест ( <i>N</i> = 663)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 110)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Грозница, <i>n</i> (%)	243 (36,7)	49 (44,5)	1,414 (0,954-2,094)	0,084
Бол у грлу, <i>n</i> (%)	18 (2,7)	8 (7,3)	<b>2,643 (1,230-5,680)</b>	<b>0,013</b>
Кашаљ, <i>n</i> (%)	118 (17,8)	29 (26,4)	<b>1,746 (1,119-2,724)</b>	<b>0,014</b>
Главобоља, <i>n</i> (%)	47 (7,1)	10 (9,1)	1,326 (0,670-2,626)	0,418
Болови у мишићима и костима, <i>n</i> (%)	54 (8,1)	15 (13,6)	1,728 (0,957-3,119)	0,069
Малаксалост, <i>n</i> (%)	1 (0,2)	0 (0,0)		0,999
Симптоми дигестивног тракта, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		1,000
Пнеумонија, <i>n</i> (%)	172 (25,9)	22 (20,0)	0,078 (0,439-1,141)	0,156

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У Табели 6 приказани су симптоми код пацијената током Делта варијанте. У току доминације Делта варијанте, пацијенти са грозницом (*RR*: 2,081; 95% *CI*: 1,387–3,122; *p* < 0,001), болом у грлу (*RR*:2,074; 95% *CI*:1,002–4,290; *p* = 0,049), кашљем (*RR*:2,404; 95% *CI*:1,552–3,726; *p* < 0,001), главобољом (*RR*:2,176; 95% *CI*:1,111–4,261; *p* = 0,023) и боловима у мишићима и костима (*RR*:2,016; 95% *CI*:1,101–3,690; *p* = 0,023) имали су двоструко већи ризик да имају позитиван резултат теста на присуство *SARS-CoV-2*.

**Табела 6.** Симптоми код пацијената у кохорти током Делта варијанте, униваријантна регресиона анализа

Симптоми	Негативан тест ( <i>N</i> = 802)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 107)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Грозница, <i>n</i> (%)	330 (41,1)	65 (60,7)	<b>2,081 (1,387-3,122)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Бол у грлу, <i>n</i> (%)	37 (4,6)	10 (9,3)	<b>2,074 (1,002-4,290)</b>	<b>0,049</b>
Кашаљ, <i>n</i> (%)	133 (16,6)	35 (32,7)	<b>2,404 (1,552-3,726)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Главобоља, <i>n</i> (%)	43 (5,4)	12 (11,2)	<b>2,176 (1,111-4,261)</b>	<b>0,023</b>
Болови у мишићима и костима, <i>n</i> (%)	58 (7,2)	15 (14,0)	<b>2,016 (1,101-3,690)</b>	<b>0,023</b>
Малаксалост, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	1 (0,9)		1,000
Симптоми дигестивног тракта, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	1 (0,9)		1,000
Пнеумонија <i>n</i> (%)	187 (23,3)	33 (30,8)	1,477 (0,956-2,283)	0,079

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У Табели 7 приказани су симптоми код пацијената током Омикрон варијанте. Током Омикрон варијанте, присуство бола у грлу (15,1% vs 4,9%; *RR*:3,326; 95% *CI*:2,209–5,006; *p* < 0,001), кашља (30,6% vs 13,4%; *RR*:2,762; 95% *CI*:2,046–3,728; *p* < 0,001), главобоље (6,7% vs 2,7%; *RR*:2,790; 95% *CI*:1,586–4,909; *p* < 0,001), болова у мишићима и костима (9,1% vs 4,2%; *RR*:2,219; 95% *CI*:1,360–3,622; *p* = 0,001) указивало

је да пацијенти имају између два и три пута већи ризик за позитиван резултат теста на присуство *SARS-CoV-2*, а малаксалост (1,6% vs 0,2%; *RR*:6,602; 95% *CI*:1,641–26,565; *p* = 0,008) је овај ризик повећавала више од шест пута. За остале симптоме није било статистички значајне разлике.

**Табела 7.** Симптоми код пацијената у кохорти током Омикрон варијанте, униваријантна регресиона анализа

Симптоми	Негативан тест ( <i>N</i> =802)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 107)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>p</i> вредност
Грозница, <i>n</i> (%)	579 (34,9)	125 (49,6)	<b>1,830 (1,406-2,383)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Бол у грлу, <i>n</i> (%)	81 (4,9)	38 (15,1)	<b>3,326 (2,209-5,006)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Кашаљ, <i>n</i> (%)	223 (13,4)	77 (30,6)	<b>2,762 (2,046-3,728)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Главобоља, <i>n</i> (%)	44 (2,7)	17 (6,7)	<b>2,790 (1,586-4,909)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Болови у мишићима и костима, <i>n</i> (%)	69 (4,2)	23 (9,1)	<b>2,219 (1,360-3,622)</b>	<b>0,001</b>
Малаксалост, <i>n</i> (%)	4 (0,2)	4 (1,6)	<b>6,602 (1,641-26,565)</b>	<b>0,008</b>
Симптоми дигестивног тракта, <i>n</i> (%)	1 (0,1)	0 (0,0)		1,000
Пнеумонија <i>n</i> (%)	252 (15,2)	35 (13,9)	0,941 (0,648-1,366)	0,747

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У Табели 8 приказани су коморбидитети код пацијената у кохорти током Алфа варијанте. Током Алфа варијанте није било статистички значајне разлике у односу на коморбидитете између пацијената са позитивним и негативним *PCR* тестом.

**Табела 8.** Коморбидитети код пацијената у кохорти током Алфа варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 663)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 110)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>p</i> вредност
Без хроничних болести, <i>n</i> (%)	71 (10,7)	7 (6,4)	0,503 (0,226-1,118)	0,092
Хронична болест срца, <i>n</i> (%)	189 (28,55)	30 (27,3)	0,995 (0,645-1,536)	0,982
Хипертензија, <i>n</i> (%)	273 (41,2)	39 (35,5)	0,865 (0,580-1,291)	0,478
Хронична плућна болест, <i>n</i> (%)	38 (5,7)	8 (7,3)	1,418 (0,668-3,011)	0,363
Хронична болест јетре, <i>n</i> (%)	20 (3,0)	2 (1,8)	0,565 (0,131-2,441)	0,444
Шећерна болест, <i>n</i> (%)	98 (14,8)	18 (16,4)	1,104 (0,648-1,881)	0,716
Неуролошка обољења, <i>n</i> (%)	70 (10,6)	11 (10,0)	1,079 (0,577-2,015)	0,812
Малигнитети, <i>n</i> (%)	152 (22,9)	25 (22,7)	0,986 (0,616-1,577)	0,952
Хронична бубрежна болест, <i>n</i> (%)	52 (7,8)	8 (7,3)	0,882 (0,409-1,904)	0,749

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У табели 9 приказани су коморбидитети код пацијената у кохорти током периода доминације Делта варијанте. У наведеном периоду пацијенти са хроничним срчаним болестима и хипертензијом су имали 1,5 пута већи ризик за *SARS-CoV-2* инфекцију и

статистички значајно чешће су били инфицирани *SARS-CoV-2* (33,6% vs 25,6%; *RR*:1,578; 95% *CI*:1,034–2,410; *p* = 0,035), односно (49,5% vs 40,5%; *RR*:1,505; 95% *CI*:1,010–2,242; *p* = 0,045). За остале коморбидитете између пацијената са и без потврђене *SARS-CoV-2* инфекције није било статистички значајне разлике.

**Табела 9.** Коморбидитети код пацијената у кохорти током Делта варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 802)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 107)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Без хроничних болести, <i>n</i> (%)	55 (6,9)	9 (8,4)	1,225 (0,588-2,552)	0,587
Хронична болест срца, <i>n</i> (%)	205 (25,6)	36 (33,6)	<b>1,578 (1,034-2,410)</b>	<b>0,035</b>
Хипертензија, <i>n</i> (%)	325 (40,5)	53 (49,5)	<b>1,505 (1,010-2,242)</b>	<b>0,045</b>
Хронична плућна болест, <i>n</i> (%)	49 (6,1)	5 (4,7)	0,739 (0,288-1,895)	0,529
Хронична болест јетре, <i>n</i> (%)	7 (0,9)	3 (2,8)	3,280 (0,836-12,876)	0,089
Шећерна болест, <i>n</i> (%)	131 (16,3)	23 (21,5)	1,353 (0,825-2,220)	0,231
Неуролошка обољења, <i>n</i> (%)	96 (12,0)	10 (9,3)	0,798 (0,414-1,538)	0,500
Малигнитети, <i>n</i> (%)	186 (23,2)	27 (25,2)	1,081 (0,680-1,719)	0,740
Хронична бубрежна болест, <i>n</i> (%)	34 (4,2)	8 (7,5)	1,827 (0,823-4,055)	0,138

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У табели 10 приказани су коморбидитети код пацијената у кохорти током Омикрон варијанте. Одсуство хроничних болести је показало протективан ефекат и смањило ризик за инфекцију *SARS-CoV-2* за готово 58% (8,7% vs 3,6%; *RR*:0,424; 95% *CI*:0,220–0,816; *p* = 0,010). Пацијенти са хроничним срчаним болестима су имали 1,6 пута већи ризик да буду инфицирани *SARS-CoV-2* у односу на пацијенте без хроничних болести током Омикрон таласа (28,2% vs 19,0%; *RR*:1,653; 95% *CI*:1,227–2,227; *p* = 0,001). За остала обележја у Табели 10 није уочена статистички значајна разлика.

**Табела 10.** Коморбидитети код пацијената у кохорти током Омикрон варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 1659)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 252)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>P</i> вредност
Без хроничних болести, <i>n</i> (%)	144 (8,7)	9 (3,6)	<b>0,424 (0,220-0,816)</b>	<b>0,010</b>
Хронична болест срца, <i>n</i> (%)	316 (19,0)	71 (28,2)	<b>1,653 (1,227-2,227)</b>	<b>0,001</b>
Хипертензија, <i>n</i> (%)	715 (43,1)	119 (47,2)	1,176 (0,904-1,530)	0,227
Хронична плућна болест, <i>n</i> (%)	99 (6,0)	15 (6,0)	0,956 (0,547-1,671)	0,873
Хронична болест јетре, <i>n</i> (%)	11 (0,7)	2 (0,8)	1,636 (0,459-5,838)	0,448
Шећерна болест, <i>n</i> (%)	269 (16,2)	45 (17,9)	1,099 (0,777-1,555)	0,593
Неуролошка обољења, <i>n</i> (%)	143 (8,6)	23 (9,1)	1,086 (0,690-1,710)	0,720
Малигнитети, <i>n</i> (%)	448 (27,0)	59 (23,4)	0,821 (0,604-1,118)	0,211
Хронична бубрежна болест, <i>n</i> (%)	96 (5,8)	16 (6,3)	1,057 (0,613-1,822)	0,843

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем



У табели 11 приказани су потенцијални контакти са оболелим од *COVID-19*, карактеристике тестираних пацијената у вези са претходном документованом инфекцијом, као и применом вакцине у време доминације Алфа варијанте. Током овог периода, пацијенти инфицирани *SARS-CoV-2* статистички значајно чешће су били лечени у болницама у којима су лечени пацијенти са *COVID-19* у односу на пацијенте без тренутне инфекције и имали су више од 3 пута већи ризик да имају позитиван тест на *SARS-CoV-2* (29,1% vs 12,7%; *RR*:3,353; 95% *CI*:2,138–5,260;  $p < 0,001$ ). У истом периоду, ризик за инфекцију *SARS-CoV-2* је био више од 3 пута већи код пацијената који су имали документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана у односу на пацијенте без инфекције (28,2% vs 12,1%; *RR*:3,316; 95% *CI*:2,096–5,244;  $p < 0,001$ ). Пацијенти који су били вакцинисани су имали 5 пута мањи ризик да буду инфицирани *SARS-CoV-2* у односу на невакцинисане (*RR*:0,268; 95% *CI*:0,159–0,452;  $p = 0,003$ ).

**Табела 11.** Потенцијални контакти, претходна инфекција и вакцинација код пацијената током Алфа варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 663)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 110)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>p</i> вредност
Лечени у болници са <i>COVID-19</i> случајевима, <i>n</i> (%)	32 (4,8)	84 (76,4)	<b>3,353 (2,138-5,260)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Контакт са потврђеним <i>COVID-19</i> случајевима унутар 14 дана, <i>n</i> (%)	80 (12,1)	31 (28,2)	<b>3,316 (2,096-5,244)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Претходна инфекција	113 (17,0)	61 (55,5)	6,059 (3,953-9,287)	< 0,001
Невакцинисани	512 (77,2)	99 (90,0)	<b>0,268 (0,159-0,452)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Две дозе	151 (22,8)	11 (10,0)		
Три дозе	/	/		
Четири дозе	/	/		

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број;  $p < 0,05$  су наглашене болдовањем

У табели 12 приказани су потенцијални контакти са оболелим од *COVID-19*, карактеристике тестираних пацијената у вези са претходном документованом инфекцијом, као и применом вакцине против *SARS-CoV-2* у време доминације Делта варијанте.

Током доминације Делта варијанте, пацијенти инфицирани *SARS-CoV-2* статистички значајно чешће су били лечени у болницама у којима су лечени пацијенти са *COVID-19* у односу на пацијенте без тренутне инфекције (28,0% vs 5,7%; *RR*:6,078; 95% *CI*:3,647–10,131;  $p < 0,001$ ). У истом периоду и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана статистички значајно је био чешће регистрован у пацијената са потврђеном инфекцијом *SARS-CoV-2* у односу на пацијенте без инфекције (29,0% vs 5,6%; *RR*:6,054; 95% *CI*:3,909–10,821;  $p < 0,001$ ). За остала обележја приказана у Табели 11 није постојала статистички значајна разлика између инфицираних и неинфицираних пацијената. Лечење у болници са *COVID-19* случајевима и контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана су фактори који више од 6 пута повећавају ризик за инфекцију *SARS-CoV-2*.

**Табела 12.** Потенцијални контакти, претходна инфекција и вакцинација код пацијената у кохорти током Делта варијанте, униваријантна регресиона анализа

	Негативан тест ( <i>N</i> = 802)	Позитиван тест ( <i>N</i> = 107)	<i>RR</i> 95% <i>CI</i>	<i>p</i> вредност
Лечени у болници са <i>COVID-19</i> случајевима, <i>n</i> (%)	46 (5,7)	30 (28,0)	<b>6,078 (3,647-10,131)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Контакт са потврђеним <i>COVID-19</i> случајевима унутар 14 дана, <i>n</i> (%)	45 (5,6)	31 (29,0)	<b>6,504 (3,909-10,821)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Претходна инфекција	105 (13,1)	14 (13,1)	0,999 (0,549-1,817)	0,998
Невакцинисани	361 (45,0)	55 (51,4)	0,689 (0,453-1,048)	0,082
Две дозе	330 (41,1)	41 (38,3)		
Три дозе	111 (13,8)	11 (10,3)		
Четири дозе	/	/		

*RR* – релативни ризик; *CI* – интервал поверења; *N* – укупан број; *p* < 0,05 су наглашене болдовањем

У табели 13 приказани су потенцијални контакти са оболелим од *COVID-19*, карактеристике тестираних пацијената у вези са претходном документованом инфекцијом, као и применом вакцине против *COVID-19* у време доминације Омикрон варијанте.

Током доминације Омикрон варијанте, пацијенти инфицирани *SARS-CoV-2* статистички значајно чешће су били лечени у болницама у којима су лечени пацијенти са *COVID-19* у односу на пацијенте без тренутне инфекције (31,0% vs 12,5%; *RR*:3,052; 95% *CI*:2,255–4,131; *p* < 0,001). У истом периоду и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана статистички значајно је био чешће регистрован у пацијената са потврђеном инфекцијом *SARS-CoV-2* у односу на пацијенте без инфекције (31,0% vs 10,9%; *RR*:3,547; 95% *CI*:2,610–4,821; *p* < 0,001). Статистички значајно чешће је регистрована претходна документована инфекција *SARS-CoV-2* међу пацијентима који нису били инфицирани у односу на оне са позитивним тестом (25,7% vs 14,7%; *RR*:0,497; 95% *CI*:0,344–0,716; *p* < 0,001). Није постојала статистички значајна разлика између инфицираних и неинфицираних у примени вакцине, као ни у броју примљених доза (две, три или четири) вакцине против *SARS-CoV-2* у овом периоду.



Табела 14. Вакцинални статус пацијената и дистрибуција примењених вакцина

Вакцинални статус	Број пацијената	Удео у односу на укупан број	Удео у односу на вакцинисане
Невакцинисани	1727	48,1	
Вакцинисани	1866	51,9	
<b>Комбинације примљених вакцина</b>			
СиСи	682	19,0	36,5
ФФ	135	3,8	7,2
СпСп	81	2,3	4,3
АА	14	0,4	0,8
СиСиСи	585	16,3	31,4
СиСиФ	148	4,1	7,9
СиСиСп	8	0,2	0,4
ФФФ	73	2,0	3,9
ФФС	7	0,2	0,4
СпСпСп	60	1,7	3,2
СпСпСи	4	0,1	0,2
СпСпФ	11	0,3	0,6
ААА	4	0,1	0,2
ААС	3	0,1	0,2
ААФ	11	0,3	0,6
СиСиСиСи	21	0,6	1,1
СиСиФС	1	0,0	0,1
СиСиСиФ	4	0,1	0,2
СиСиФФ	9	0,3	0,5
ФФФФ	2	0,1	0,1
ФФФС	1	0,0	0,1
СпСпСпСп	2	0,1	0,1

*BNT162b2* – Ф, *BBIBP-CorV* – Си, *Gam-COVID-Vac* – Сп, *AZD1222* – А

Преузето и прилагођено из (144).

ВЕ *BBIBP-CorV* вакцине након пуне вакцинације, у прва 84 дана, износи 45,6% (у распону од 68,6% до 5,8%). Једна *BBIBP-CorV* бустер доза у периоду више од 168 дана након вакцинације показала је ефективност од 34,2%. Најмање један *BNT162b2* бустер након пуне вакцинације са *BBIBP-CorV* вакцином, у периоду 168 дана након вакцинације, показао је ВЕ од 71,2% (у распону од 88,6% до 27,4%). Табела 15 илуструје ВЕ различитих вакцина и комбинације на основу времена протеклог од вакцинације.

**Табела 15.** Вакцинални статус пацијената и дистрибуција примењених вакцина

	<i>N (%)</i>	<b>ВЕ % (95% CI)</b>	<b>Прилагођено ВЕ % (95% CI)</b>
Невакцинисани	1727 (48,1)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
<b><i>BNT162b2</i></b>			
Комплетно вакцинисани 0–84	24 (0,67)	74,8 (–87,5–96,6)	74,8 (–88,9–96,6)
Комплетно вакцинисани 85–168	31 (0,86)	60,0 (–68,6–90,5)	54,6 (–94,1–89,4)
Комплетно вакцинисани > 168	80 (2,23)	26,5 (–48,9–63,7)	19,8 (–64,7–60,9)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер 0–84	13 (0,36)	–5,4 (–378,5–76,8)	–19,8 (–450,6–73,9)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер 85–168	21 (0,58)	–36,5 (–308,8–54,5)	–30,5 (–297,1–57,1)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер > 168	41 (1,58)	37,3 (–77,4–77,8)	40,8 (–69,6–79,4)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер 0–84	1 (0,03)	НА	НА
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер 85–168	3 (0,08)	–190 (–310,6–73,8)	–152,6 (–2725,9–77,4)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер > 168	4 (0,11)	–93,3 (–1765,7–80,0)	–74,9 (–1604,9–82,1)
<b><i>BBIBP-CorV</i></b>			
Комплетно вакцинисани 0–84	164 (4,56)	37,3 (–6,8–63,2)	<b>45,6 (5,8–68,6)</b>
Комплетно вакцинисани 85–168	147 (4,09)	24,2 (–27,9–55,0)	28,9 (–23,8–59,1)
Комплетно вакцинисани > 168	371 (10,33)	19,9 (–12,3–43,0)	23,4 (–9,7–46,6)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер 0–84	144 (4,01)	–4,6 (–67,8–34,8)	–1,8 (–66,5–37,8)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер 85–168	106 (2,95)	–18,6 (–100,4–29,8)	–5,3 (–83,0–39,4)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер > 168	356 (9,91)	24,5 (–7,3–46,9)	<b>34,2 (3,0–55,4)</b>
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BBIBP-CorV</i> бустер 0–84	29 (1,12)	57,0 (–81,8–89,8)	59,7 (–71,7–90,5)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер 85–168	38 (1,06)	–30,9 (–200,6–43,0)	–23,8 (–188,4–46,9)

Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер > 168	95 (2,64)	67,8 (19,9–87,0)	<b>71,2 (27,4–88,6)</b>
<b><i>Gam-COVID-Vac</i></b>			
Комплетно вакцинисани 0–84	17 (0,47)	63,8 (–174,5–95,2)	67,2 (–150,7–95,7)
Комплетно вакцинисани 85–168	19 (0,53)	НА	НА
Комплетно вакцинисани > 168	45 (1,25)	27,5 (–85,4–71,7)	24,0 (–96,4–70,6)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>Gam-COVID-Vac</i> бустер 0–84	15 (0,42)	10,8 (–297,7–80,0)	10,4 (–302,8–80,1)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>Gam-COVID-Vac</i> бустер 85–168	16 (0,44)	–93,3 (–504,1–38,1)	–87,6 (–495,2–40,9)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>Gam-COVID-Vac</i> бустер > 168	31 (0,86)	60,0 (–68,6–90,5)	58,5 (–76,8–90,3)
<b><i>AZD1222</i></b>			
Комплетно вакцинисани + најмање једном комплетно вакцинисани 0–84	4 (0,11)	–93,3 (–1 765,7–80)	–144,0 (–2 299,8–75,2)
Комплетно вакцинисани + најмање једном комплетно вакцинисани 85–168	/	НА	НА
Комплетно вакцинисани+ најмање једном комплетно вакцинисани > 168	10 (0,28)	35,6 (–410,8–91,9)	34,5 (–423,4–91,8)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер 0–84	8 (0,22)	17,2 (–576,2–89,9)	20,8 (–553,2–90,4)
Комплетно вакцинисани + најмање једна <i>BNT162b2</i> бустер 85–168	1 (0,03)	НА	НА

Прилагођено у односу на пол, године, хроничне болести и доминантан сој. Подебљано: означене вредности; VE – ефективност вакцине; N – укупан број; НА: недоступно  
Преузето и прилагођено из (144).

У други део истраживања, угнежђену анамнестичку студију, је укључено 103 пацијента лечених у ВМА и након дијагностикованог позитивног *PCR* теста на *SARS-CoV-2* премештених на даље лечење у болницу Карабурма у периоду извођења истраживања. Групу случајева је чинило 30 (29,1%) преминулих у првих 14 дана након што је *PCR* био позитиван, а контролну групу је чинило 73 (70,9%) преживела пацијента оболела од *COVID-19*.

За време доминације Алфа варијанте у студију је укључено 15 (14,6% од укупног броја у анамнестичкој студији) пацијената оболелих од *COVID-19*, од чега је 5 преминуло што говори о леталитету од 33,3%. За време доминације Делта варијанте у

студију је укључено 29 (28,2% од укупног броја у анамнестичкој студији) пацијената оболелих од *COVID-19*, од чега је 15 преминуло што говори о леталитету од 51,7%. За време доминације Омикрон варијанте у студију је укључено 59 (57,3% од укупног броја у анамнестичкој студији) пацијената оболелих од *COVID-19*, од чега је 5 преминуло што говори о леталитету од 16,9%. Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у леталном исходу унутар 14 дана од позитивног *PCR* теста у време доминације различитих варијанти, а да је највећа смртност била у време доминације Делта варијанте ( $\chi^2, p < 0,001$ ).

Резултати униваријантне и мултиваријантне регресионе анализе код преживелих и умрлих хоспитализованих пацијената оболелих од *COVID-19* приказани су у Табели 16.

**Табела 16.** Карактеристике хоспитализованих пацијената са *COVID-19*, процедуре и компликације у току хоспитализације, униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа

Варијабле	Преживели (N=73)	Умрли (N=30)	ULRA Crude OR (95%CI)	ULRA P	MLRA Adjusted OR (95%CI)	MLRA P
Године ( $\bar{x}\pm SD$ )	71,29±13,57	82,13±9,50	1,101 (1,044-1,162)	<0,001	1,173 (1,018- 1,352)	0,027
Мушкарци (n, %)	51 (69,9)	16 (53,3)	0,493 (0,206-1,182)	0,113		
Лечење у болници са <i>COVID-19</i> случајевима	21 (28,8)	4 (13,3)	0,381 ( 01,118-1,225)	0,105		
Контакт са <i>COVID-19</i> потврђеним случајем унутар 14 дана	22 (30,1)	4 (13,3)	0,357 (0,111-1,144)	0,083		
Температура	37 (50,7)	15 (50)	0,973 (0,416-2,277)	0,950		
Бол у грлу	6 (8,2)	1 (3,3)	0,385 (0,044-3,343)	0,387		
Кашаљ	18 (24,7)	8 (26,7)	1,111 (0,422-2,927)	0,831		
Главобоља	6 (8,2)	0 (0,0)		0,999		
Болови у мишићима и костима	12 (16,4)	4 (13,3)	0,782 (0,231-2,652)	0,693		
Малаксалост	2 (2,7)	1 (3,3)	1,224 (0,107-14,031)	0,871		
Симптоми дигестивног тракта	0 (0,0)	1 (3,3)		1,000		
Обострана пнеумонија	56 (76,7)	28 (93,3)	4,250 (0,917-19,702)	0,064		
<b>Стадијум <i>COVID</i>-а:</b>			<b>0,335 (0,132-0,849)</b>	<b>0,021</b>	0,485 (0,000-1974,542)	0,864
Стадијум А и Б	<b>38 (52,0)</b>	<b>8 (26,7)</b>				
Стадијум Ц и Д	35 (47,9)	22(73,4)				
Нема хроничних болести	5 (6,8)	3 (10,0)	1,511 (0,337-6,767)	0,589		
Хроничне болести срца	26 (35,6)	16 (53,3)	2,066 (0,872-4,895)	0,099		

Хипертензија	44 (60,3)	21 (70,0)	1,538 (0,619-3,824)	0,354		
Хроничне болести плућа	8 (11,0)	2 (6,7)	0,580 (0,116-2,908)	0,508		
Хроничне болести јетре	0 (0,0)	0 (0,0)				
Шећерна болест	21 (28,8)	5 (16,7)	0,495 (0,167-1,467)	0,205		
<b>Цереброваскуларна и неуродегенеративна обољења</b>	<b>9 (12,3)</b>	<b>10 (33,3)</b>	<b>3,556 (1,268-9,970)</b>	<b>0,016</b>	1,920 (0,045-81,467)	0,733
Малигнитети	22 (30,1)	8 (26,7)	0,843 (0,326-2,182)	0,725		
Хроничне болести бубрега	4 (5,5)	0 (0,0)		0,999		
<b>Процедуре током хоспитализације</b>						
<b>Примена кисеоника</b>	<b>38 (52,1)</b>	<b>25 (83,3)</b>	<b>4,605 (1,589-13,350)</b>	<b>0,005</b>	2,089 (0,001-8580,004)	0,862
Примена кисеоничне маске	33 (45,2)	13 (43,3)	0,927 (0,394-2,183)	0,862		
<b>Примена кисеоничне маске са резервоаром</b>	<b>5 (6,8)</b>	<b>15 (50,0)</b>	<b>13,600 (4,279-43,222)</b>	<b>&lt;0,001</b>	4,576 (0,016-1333,625)	0,599
Неинвазивна вентилација	0 (0,0)	7 (23,3)		0,999		
Механичка вентилација	0 (0,0)	15 (50,0)		0,998		
Антибиотици	71 (97,3)	30 (100,0)		0,999		
Антибиотици > 2	<b>41 (56,2)</b>	<b>25 (83,3)</b>	<b>3,902 (1,344-11,328)</b>	<b>0,012</b>	0,177 (0,006-5,303)	0,318
Антивирусна терапија	9 (12,3)	4 (13,3)				
Кортикостероиди	45 (61,6)	22 (73,3)	1,711 (0,671-4,366)	0,261		
Антикоагулантна терапија	69 (94,5)	30 (100,0)		0,999		
<b>ЈИЛ</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>17 (56,7)</b>	<b>46,423 (9,562-225,375)</b>	<b>&lt;0,001</b>	/	0,999
<b>Компликације током хоспитализације</b>						
<b>Прогресија болести</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>25 (83,3)</b>	<b>360,000 (40,101-3231,871)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>90,816 (4,383 -1881,810)</b>	<b>0,004</b>
<b>АРИ</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>24 (80,0)</b>	<b>288,0 (32,988-2514,382)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>25,971 (1,521-443,487)</b>	<b>0,024</b>
АРДС	0 (0,0)	8 (26,7)		0,999		
Акутна бубрежна инсуфицијенција	0 (0,0)	6 (20,0)		0,999		
Акутна инсуфицијенција јетре	1 (1,4)	1 (3,3)	2,483 (0,150-41,038)	0,525		
Акутна срчана инсуфицијенција	0 (0,0)	21 (70,0)		0,998		



Плућна тромбоемболија	2 (2,7)	1 (3,3)	1,224 (0,107-14,031)	0,871
Секундарна инфекција	5 (6,8)	6 (20,0)	3,400 (0,950-12,165)	0,060
Вакцинација	41 (56,2)	12 (40,0)	0,649 (0,274-1,537)	0,325

УЛРА – униваријантна логистичка регресиона анализа; МЛРА – мултиваријантна логистичка регресиона анализа;  $N$  – укупан број;  $OR$  – унакрсни однос (однос шанси); ЈИЛ – јединица интензивног лечења; АРИ – акутна респираторна инсуфицијенција; АРДС – акутни респираторни дистрес синдром;  $\bar{x}$  – средња вредност;  $SD$  – стандардна девијација;  $p < 0,05$  су наглашене болдовањем

У униваријантној анализи зависна варијабла је била смртни исход код пацијената у првих 14 дана након што је  $PCR$  био позитиван, а независне варијабле су биле подељене у четири групе: демографски подаци који су укључивали пол и старост пацијента, затим подаци у вези са симптомима регистровани током узимања бриса пацијенту који су укључивали – грозницу, бол у грлу, кашаљ, главобољу, болове у мишићима и костима, малаксалост, гастроинтестиналне симптоме – мучнина, повраћање/дијареја; подаци о коморбидитетима – нема хроничне болести, има хроничну болест срца, кардиомиопатију, хипертензију, хроничне болести плућа, хроничну болест јетре, неуролошке болести (цереброваскуларне и неуродегенеративне), малигне болести, хроничну болест бубрега; подаци о току болести  $COVID-19$  и лечењу – облик болести (асимптоматска или са благим симптомима од стране горњих респираторних путева, благ облик инфекције са променама на плућима, а без потребе за кисеоничном супституцијом, умерено тешка клиничка слика са мултиплим променама на плућима које захтевају кисеоничну супортивну терапију и тешка клиничка слика), присисутво прогресије болести у односу на пријем), компликације у току хоспитализације (АРИ, АРДС, сепса, акутно оштећење бубрега, јетре и срца, тромбоемболија плућа, секундарне инфекције), примена специфичне терапије (кортикостероиди; антивирусна, антикоагулантна), примена супортивне кисеоничне терапије (преко кисеоничке маске и кисеоничке маске са резервоаром, као и путем неинвазивне механичке вентилације и инвазивне механичке вентилације), хоспитализација у ЈИЛ.

Применом УЛРА у нашој студији је доказано да је средња старост умрлих пацијената статистички значајно већа од средње старости преживелих пацијената ( $82,13 \pm 9,50$  vs  $71,29 \pm 13,57$ ;  $OR:1,101$ ;  $95\% CI:1,044-1,162$ ;  $p < 0,001$ ).

Применом УЛРА у нашој студији је доказано да су преминули пацијенти у односу на преживеле статистички значајно чешће као хроничну болест имали регистрована цереброваскуларна и неуродегенеративна обољења ( $33,3\%$  vs  $12,3\%$ ;  $OR:3,556$ ;  $95\% CI:1,268-9,970$ ;  $p = 0,016$ ). Независност овог фактора ризика није потврђена у МЛРА ( $OR:1,920$ ;  $95\% CI: 0,045-81,467$ );  $p = 0,733$ ).

Стадијуми А и Б регистровани су код  $52,0\%$  преживелих и  $26,7\%$  преминулих пацијената, а стадијуми Ц и Д код  $47,9\%$  преживелих и  $73,4\%$  преминула. Применом УЛРА доказано је да су пацијенти у стадијуму А и Б били у  $67\%$  мањем ризику за смртни исход ( $OR:0,335$ ;  $95\% CI:0,132-0,849$ ;  $p = 0,021$ ). Независност овог фактора ризика није потврђена у МЛРА ( $OR:0,485$ ;  $95\% CI:0,000-1974,542$ ;  $p = 0,864$ ).

У анамнестичкој студији примена кисеоника регистрована је код 25 или  $83,3\%$  преминулих пацијената и код 38 или  $52,1\%$  преживелих што је УЛРА показала као статистички значајно чешће ( $OR:4,605$ ;  $95\% CI:1,589-13,350$ ;  $p = 0,005$ ). Такође је уочено да је примена кисеоничне маске са резервоаром регистрована код 15 или  $50,0\%$

преминулих, у односу на 5 или 6,8% преживелих пацијената што је УЛРА показала као статистички значјно чешће ( $OR:13,600$ ;  $95\% CI:4,279-43,222$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализирано је и лечење пацијената са више од два антибиотика које је уочено код 83,3% умрлих у односу на 56,2% преживелих пацијената, што је УЛРА показала као статистички значјно ( $OR:3,902$ ;  $95\% CI:1,344-11,328$ ;  $p = 0,012$ ). Иначе, секундарна инфекција је регистрована код 6,8% преживелих и 20,0% умрлих пацијената, што је било на граници статистичке значјности ( $OR:3,400$ ;  $95\% CI:0,950-12,165$ ;  $p = 0,060$ ).

У ЈИЛ је лечено 56,7% преминулих и 2,7% преживелих пацијената са *COVID-19*, што је УЛРА показала као статистички значјно чешће ( $OR:46,423$ ;  $95\% CI:9,562-225,375$ ;  $p < 0,001$ ).

Када се анализирају компликације током хоспитализације, уочава се да је прогресија болести регистрована код 83,3% преминулих у односу на 1,4% преживелих пацијената оболелих од *COVID-19* ( $OR:360,000$ ;  $95\% CI:40,101-3231,871$ ;  $p < 0,001$ ).

АРИ је регистрована код 1,4% испитаника у групи преживелих у односу на 80,0% испитаника у групи преминулих ( $OR:288,0$ ;  $95\% CI:32,988-2514,382$ ;  $p < 0,001$ ).

У табели 17 приказани су независни фактори ризика за смртни исход у хоспитализованих оболелих од *COVID-19*.

**Табела 17.** Независни фактори ризика за смртни исход у оболелих од *COVID-19*

Фактор ризика	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i> вредност
Прогресија	4,509	1,547	90,816	4,383-1881,810	0,004
АРИ	3,257	1,448	25,971	1,521-443,487	0,024
Године старости	0,160	0,072	1,173	1,018-1,352	0,027

АРИ – акутна респираторна инсуфицијенција; *B* – бета коефицијент; *SE* – стандардна грешка; *OR* – однос шанси

У МЛРА су укључене варијабле које су у УЛРА доказане као значјане ( $p < 0,05$ ). Зависна варијабла био је смртни исход у пацијената у првих 14 дана након што је *PCR* био позитиван, независне варијабле су биле: године старости, цереброваскуларна и неуродегенеративна обољења, примена кисеоника, примена кисеоничне маске са резервоаром, примена више од два антибиотика, лечење у ЈИЛ, прогресија болести и АРИ.

МЛРА је показала да су независни фактори ризика за смртни исход лечења пацијената са *COVID-19*: године старости пацијента ( $OR:1,173$ ;  $95\% CI:1,018-1,352$ ;  $p = 0,027$ ), прогресија болести ( $OR:90,816$ ;  $95\% CI: 4,383-1881,810$ ;  $p = 0,004$ ) и АРИ ( $OR:25,971$ ;  $95\% CI:1,521-443,487$ ;  $p = 0,024$ ). АРИ је 26 пута повећавала ризик за настанак смртог исхода, док је прогресија болести овај ризик повећавала преко 90 пута.

У Табели 18 је приказана дистрибуција преживелих и умрлих пацијената са *COVID-19* у односу на вакцинални статус током Алфа, Делта и Омикрон варијанте.

**Табела 18.** Дистрибуција преживелих и умрлих пацијената са *COVID-19* у односу на вакцинални статус током Алфа, Делта и Омикрон варијанте

Вакцинални статус	Алфа ( $N = 15$ )			Делта ( $N = 29$ )			Омикрон ( $N = 59$ )		
	Преживели ( $n = 10$ )	Умрли ( $n = 5$ )	$p$	Преживели ( $n = 14$ )	Умрли ( $n = 15$ )	$p$	Преживели ( $n = 49$ )	Умрли ( $n = 10$ )	$p$
Невакцинисани	9 (90,0)	5 (100,0)	0,714	6 (42,9)	5 (30,0)	0,673	16 (32,7)	5 (50,0)	0,514
Две дозе	1 (10,0)	/		5 (35,7)	9 (60,0)		10 (20,4)	/	
Три дозе	/	/		3 (21,4)	1 (6,7)		23 (46,9)	5 (50,0)	
Вакцинални статус	Алфа ( $N = 15$ )			Делта ( $N = 29$ )			Омикрон ( $N = 59$ )		
	Преживели ( $n = 10$ )	Умрли ( $n = 5$ )	$p$	Преживели ( $n = 14$ )	Умрли ( $n = 15$ )	$p$	Преживели ( $n = 49$ )	Умрли ( $n = 10$ )	$p$
Невакцинисани	9 (90,0)	5 (100,0)	0,714	6 (42,9)	5 (30,0)	0,885	16 (32,7)	5 (50,0)	0,495
Две дозе	1 (10,0)	/		8 (57,1)	10 (66,7)		33 (67,3)	5 (50,0)	
Три дозе									

$N$  – укупан број

Анализирана је и примена вакцина која је регистрована код 40,3% умрлих у односу на 56,2% преживелих пацијената, што УЛРА није показала као статистички значајно ( $OR:0,649$ ; 95%  $CI:0,274-1,537$ ;  $p = 0,325$ ). Није било статистички значајне разлике у заступљености вакцинације између преживелих и умрлих у периоду доминације све три варијанте (Табела 18).

## 5. ДИСКУСИЈА

Наше истраживање је показало да је доминантан симптом у хоспитализованих пацијената током доминације све три варијанте *SARS-CoV-2* био кашаљ, док је у току доминације Омикрон варијанте одсуство хроничних болести показало протективан ефекат и смањило ризик за инфекцију *SARS-CoV-2* за готово 58%. Код пацијената укључених у кохортну студију две дозе *BBIBP-CorV* вакцине у првих 84 дана имале су ВЕ 45,6%, а хетерологни режим вакцинације, посебно *BBIBP-CorV* као примовакцинација праћена *BNT162b2* бустером, сугерисао је повећану заштиту (ВЕ 168 дана након примене бустер дозе 34,2% за *BBIBP-CorV*, а 71,2% за *BNT162b2*). Такође смо показали да постоји статистички значајна разлика у леталном исходу унутар 14 дана од позитивног *PCR* теста у време доминације различитих варијанти, а да је највећи леталитет регистрован у време доминације Делта варијанте, уз процену да је АРИ 26 пута, а прогресија болести преко 90 пута повећавала ризик за смртни исход, док су преживели пацијенти били значајно млађи од преминулих ( $71,29 \pm 13,57$  vs  $82,13 \pm 9,50$ ).

Пандемија *COVID-19* показала је колики је изазов била организација лечења хоспитализованих пацијената без преношења *SARS-CoV-2* у болници (145,146). Подаци Агенције за јавно здравље прикупљени надзором у свим болницама у Енглеској показали су да је у првих шест месеци пандемије, свака шеста инфекција *SARS-CoV-2* била по свом пореклу болничка инфекција (БИ) (147). Одговоре на питање колико су честе БИ узроковане *SARS-CoV-2* и које карактеристике су повезане са стопама БИ узрокованих *SARS-CoV-2* дала је кохортна студија изведена у 288 болница у САД. Наиме, међу 171 564 хоспитализована пацијента са позитивним тестом на *SARS-CoV-2*, за 7 591 (4,4%) је утврђено да су настале у болничким условима, а 6 455 (3,8%) је било неодређеног порекла. МЛПА је показала да су стопе БИ (изражене на 1 000 пацијент-дана) узрокованих *SARS-CoV-2* биле удружене са повећаним стопама инфекције *SARS-CoV-2* у општој популацији, периодом пандемије *COVID-19* (пре-Делта, Делта и Омикрон), тестирањем пацијената на пријему, регионом према попису становништва (средњи Запад, Североисток, Југ и Запад) и бројем постеља у болници (148). Током нашег истраживања пријем пацијената у болницу био је условљен обавезним тестирањем на *SARS-CoV-2*, тако да је уношење ове инфекције од стране пацијената било значајно смањено. Током хоспитализације пацијенти у нашој кохорти су тестирани према индикацијама за тестирање на *SARS-CoV-2*. У време доминације Алфа варијанте регистрована је КИ од 14,2%. У току доминације Делта варијанте КИ је била 11,7%, а током доминације Омикрон варијанте 13,2%. Није утврђена статистички значајна разлика у односу на године старости за време доминације Алфа и Делта варијанте између инфицираних и неинфицираних пацијената, док је УЛПА показала да су у периоду доминације Омикрон варијанте, пацијенти са негативним тестом били статистички значајно млађи од инфицираних пацијената (медијана 68 vs 72, *RR*:1,011; 95% *CI*:1,003–1,019; *p* = 0,008).

Хоспитализоване особе старије животне доби представљају једну од највулнерабилнијих популација уопште. У случају да оболе од *COVID-19* у већем су ризику за настанак смртог исхода (149). Систематска анализа потврдила је да код инфицираних *SARS-CoV-2* ризик од хоспитализације износи 3,4% по години старости, а постоји и повећан ризик од смртог исхода (150). Бројна истраживања указују да су особе старије животне доби подложније инфекцији, компликацијама и настанку тежих форми *COVID-19* (151,152). Према подацима *CDC*, у САД, у периоду од фебруара 2020. године до 1. јула 2022. године, ризик за настанак тешке форме болести значајно расте

у старијој животној доби, при чему је у односу на узраст од 18–29 година, у групи старости од 50–64 године ризик од инфекције *SARS-CoV-2*, хоспитализације и смрти био 25 пута већи, за узраст од 65–74 године 60 пута, за узраст од 75–84 године 140 пута, а за узраст 85 + година чак 340 пута већи (96). Генерално гледано, људи било ког узраста са озбиљним здравственим проблемима су подложнији *SARS-CoV-2* инфекцији (153). На настанак инфекције, као и тежину и исход болести, велики утицај имају и индивидуалне разлике, опште стање појединца, придружене болести и многи други фактори. Познато је да код старије животне доби долази до дисрегулације *ACE-2* рецептора, што последично може утицати на настанак тешких форми болести. Ово је једно од објашњења зашто старија животна доб представља фактор ризика. Многа истраживања и даље су усмерена на изучавање корелације између рецептора на ћелијама домаћина и *SARS-CoV-2*.

У студији у САД у периоду од 1. јануара 2020. до 20. марта 2022. године, у коју је укључено 957 221 пацијент са потврђеном инфекцијом *SARS-CoV-2*, највећи ризик за настанак смртог исхода имали су старији пацијенти и они који су примљени у ЈИЛ. У истој студији показано је да су 3,45 пута више умирали пацијенти током преминације Делта варијанте (154). У САД током 2020. године водећи узрок смрти био је повезан са *COVID-19* (155). Такође, стопа смртности за старије од 84 године била је 2,8 пута већа у односу на особе старости од 75 до 84 године, а чак 7 пута већа него код особа старости од 65 до 74 године (156). Године старости су и у Кини биле предиктивни фактор смртог исхода у геријатријској популацији (157). Међутим, године старости морају се посматрати у односу на старост популације уопште. У Индији, ризик од смртог исхода, повезан са годинама старости знатно је нижи, а то се може објаснити чињеницом да је према последњем попису из 2019. године проценат становништва старијег од 65 година јако низак (6,38%) (153).

Метаанализа 19 оригиналних радова из 10 земаља света, која је обухватила 5 683 хоспитализована пацијента, старијих од 60 година, оболелих од *COVID-19*, показала је да је леталитет у овој популацији у 2020. години био 32%, током 2021. године 34%, а у току 2022. године опао је на 18%, са укупним леталитетом од 29% (158). У нашој анамнестичкој студији такође је уочена разлика у леталитету између варијанти. У време доминације Алфа варијанте измерен је леталитет од 33,3%, током доминације Делта варијанте леталитет је био 51,7%, док је у време доминације Омикрона леталитет у наших хоспитализованих пацијената са *COVID-19* био 16,9%. Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у леталном исходу унутар 14 дана од позитивног *PCR* теста у време доминације различитих варијанти, а да је највећа смртност била у време доминације Делта варијанте ( $\chi^2, p < 0,001$ ). Сличне податке забележила је и Данска, у којој је ризик за настанак смртог исхода за особе, без коморбидитета, старости 61–69 година био испод 3%, повећавао се са годинама старости али је опадао од првог до другог таласа пандемије у тој земљи (159). Овакви подаци указују да је током времена дошло до смањења леталитета, али да ова категорија пацијената и даље захтева посебан здравствени надзор. Подаци о утицају већ постојећих здравствених стања на настанак смртог исхода су недовољно доступни. У Универзитетској болници у Берлину урађена је аутопсија 26 пацијената оболелих од *COVID-19* и евидентирана су сва претходна обољења. Најчешћи непосредни узрок смрти био је септички шок и затајење више органа, углавном као последица гнојне инфекције плућа. У мањем броју случајева узрок смрти је била респираторна инсуфицијенција, што упућује да је код већ постојећег лошег здравственог стања, *COVID-19* био само додатни фактор погоршања (160).

Током Омикрон варијанте пацијенти са инфекцијом *SARS-CoV-2* су били млађи, на шта указују *Bouzid* и сар., који су анализирали 3 728 пацијената са позитивним *PCR* тестом у одељењу за хитне случајеве, од чега је 1 716 пацијената имало утврђену варијанту вируса којом су инфицирани (818 је било заражено Делта, а 898 Омикрон варијантом, средња старост 54 године vs 62 године). У поређењу са варијантом Делта, инфекција варијантом Омикрон код пацијената прегледаних у хитној помоћи имала је различите клиничке и биолошке обрасце и била је повезана са бољим болничким исходима, укључујући веће преживљавање (161). Студија из Холандије показала је да је од почетка пандемије, проценат инфициране деце порастао са 1,3% на 11,5% у току Омикрон варијанте (162). Овакав резултат је очекиван, јер су мере за спречавање и сузбијање болести током времена биле знатно блаже у односу на почетак пандемије, контакти међу људима били чешћи, а почела је и настава у школама. Године старости су се показале као независан фактор ризика за смртни исход у испитаника у нашој анамнестичкој студији. Наиме, преминули пацијенти лечени од *COVID-19* имали су  $82,13 \pm 9,50$  година, док су преживели пацијенти лечени од *COVID-19* били старости  $71,29 \pm 13,57$  (*OR*:1,173; 95% *CI*:1,018–1,352; *p* = 0,027).

Утицај пола на настанак инфекције увек је био посебно занимљив. Студије указују да је код жена осетљивост на *SARS-CoV-2* мања у односу на мушкарце због разлика у урођеном имунитету, утицаја полних хормона и *X* хромозома (163). На почетку пандемије, први радови из Кине указали су да је инфекција са *SARS-CoV-2* чешћа код мушкараца (164). У Кореји је удео жена међу оболелим износио 62,3% (164). Студија у Италији показала је да није било разлике по половима у периоду латенције између појаве симптома и пријема у болницу, а није било разлике ни у годинама старости (165). Међутим, метаанализа која је обухватила 3 111 714 пацијената оболелих од *COVID-19*, од јануара до јуна 2020. године, утврдила је да су особе мушког пола имале три пута већу шансу за пријем у ЈИЛ и скоро два пута већи ризик за смртни исход у односу на особе женског пола (166). Многобројни радови указују на различито деловање заразних болести на мушкарце и жене. Код жена естроген може појачати дејство витамина Д и тако утицати на имуни систем. Насупрот томе, утврђено је да мушки полни хормони могу повећати активност *ACE-2* рецептора, па се повећава и осетљивост на инфекцију, али постоје и сазнања да тестостерон испољава имunosупресивне ефекте (167). Осим тога, разлике у односу на пол зависе од културолошких, верских као и социоекономских прилика у посматраној популацији. У нашем истраживању није уочена разлика између полова како у односу на заражавање у кохортној студији током доминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте, тако и у односу на смртни исход унутар 14 дана од позитивног *PCR* теста у анамнестичкој студији.

Током пандемије *COVID-19*, профили симптома су варирали међу различитим варијантама вируса, а и увођење вакцинације утицало је на тежину симптома. Првобитна истраживања фокусирали су се на хоспитализоване пацијенте (168), али касније, студије изведене у општој популацији, као што је истраживање засновано на прикупљању података мобилном апликацијом, које је укључило преко два милиона људи у Великој Британији и САД, пружило је податке који се могу генерализовати. У Великој Британији, значајни симптоми међу учесницима ове студије су били губитак мириса и укуса (64,76% у особа са позитивним наспрам 22,68% са негативним тестом на *SARS-CoV-2*), грозница (34,34% vs 23,93%), прескочени оброци (25,95% vs 19,24%) и дијареја (42,03% vs 24,93%) (169). Наша студија која је фокусирана на хоспитализоване пацијенте идентификовала је различите неспецифичне симптоме као што су грозница, главобоља и болови у мишићима и костима, са различитом учесталошћу током доминације различитих варијанти *SARS-CoV-2*, уз напомену да они могу бити присутни



и код других болести. У истраживању у САД у првој половини 2020. године међу 373 883 инфицирана, 70% је пријавило грозницу, кашаљ или кратак дах, 36% је имало болове у мишићима и 34% је пријавило главобољу. Међу пацијентима старијим од 80 година, њих 60% је пријавило грозницу, кашаљ или кратак дах, при чему више од 10% ових испитаника није пријавило ниједан други симптом (170). У односу на ове податке са почетка пандемије, може се закључити да се подаци за старије пацијенте морају посматрати одвојено. У свом истраживању *Schulze* и сар. указују да су главобољу пријављивали и пацијенти са позитивним и негативним тестом на *SARS-CoV-2* (171). У нашем истраживању, међу пацијентима, главобоља је нарочито била честа током доминације Делта (код 5,4% пацијената са негативним и 11,2% пацијената са позитивним тестом на *SARS-CoV-2*;  $RR:2,176$ ; 95%  $CI:1,111-4,261$ ;  $p = 0,023$ ) и Омикрон варијанте (код 2,7% пацијената са негативним и 6,7% пацијената са позитивним тестом на *SARS-CoV-2*;  $RR:2,790$ ; 95%  $CI:1,586-4,909$ ;  $p < 0,001$ ), иако се очекује да ће се овај симптом појавити током доминације свих варијанти. У Омикрон варијанти углавном су били више изражени симптоми слични прехлади (161) који су значајно утицали на дневне активности и варирали у зависности од његових подваријанти (172).

У наших пацијената, кашаљ је идентификован као константан симптом, статистички значајно чешће регистрован код инфицираних у односу на неинфициране пацијенте током доминације свих варијанти (у току Алфа код 26,4%, Делта код 32,7%, а Омикрона код 30,6% испитаника са позитивним *PCR* тестом), што одговара резултатима истраживања у Јапану где је кашаљ истакнут као преовлађујући симптом (173). *Schulze* и сар. истичу да суви кашаљ, који је пријавило скоро 60% *SARS-CoV-2* позитивних појединаца није био повезан са одређеном варијантом вируса (174). Умор/слабост, кашаљ и главобоља су били најчешће пријављени симптоми и у Великој Британији, у периоду од априла 2020. године до августа 2021. године, по варијантама (54%, 54%, 52% позитивних пацијената са симптомима) (175). *Sumner* и колеге су доказали да је у Канади кашаљ био чешћи међу децом са Делта и Омикрон варијантом у поређењу са Алфа варијантом (176). У периоду од 1. јануара 2020. године до 31. октобра 2021. године, резултати метаанализе показују да је најчешћи симптом који су пријављивали *COVID-19* потврђени случајеви била грозница (88,47%; 95%  $CI:80,74-93,35\%$ ), а одмах након тога кашаљ (64,65%, 95%  $CI:58,42-70,43\%$ ) (177). У студији у Шангају, спроведеној у периоду од 14. априла до 8. маја 2022. године, укључено је 1 589 пацијената инфицираних Омикрон варијантом, а најчешћи регистровани симптоми су били кашаљ (23,2%), искашљавање (14,7%), умор (8,3%) и грозница (6,0%) (178). У другом истраживању, у истом граду, спроведеном у мају 2022. године са 1 139 инфицираних Омикрон варијантом и са благим симптомима, показано је да су најчешћи симптоми били кашаљ (57,5%), искашљавање (48,3%), зачепљеност и цурење из носа (43,4%), жеђ (43,2%), знојење (36,1), бол у грлу (35,9%), горчина у устима (35,9%), умор (34,2%), бол у удовима (32,7%) и проблеми са спавањем (31,5%) (179).

*Korber* и сар. указују да је губитак чула укуса и мириса био доминантан симптом током Алфа варијанте (51). Овај симптом је био доминантан на почетку пандемије, а са појавом нових варијанти учесталост јављања се смањивала. Међутим, у студији из САД у периоду од 22. јануара до 30. маја 2020. године свега 8% инфицираних као симптом је навело губитак чула мириса и укуса (170). У неким студијама око две трећине позитивних пацијената пријавило је оштећење или губитак чула укуса и мириса током доминације Алфа и Делта варијанте, док је у току Омикрон варијанте проценат пао на око 23,8% (174).

Раније цитирано истраживање *Vihita* и сар. указује и да постоје варијације у симптомима код испитаника са позитивним тестом на *SARS-CoV-2* које зависе од

старости, пола, етничке припадности, доминације одређених варијанти вируса, утицаја сезонских патогена и вакцинације (175). И аутори из Ирана указују на статистички значајну разлику у регистровању пријављених симптома у току доминације различитих варијанти *SARS-CoV-2* (180). Овакви налази упућују и да продукција цитокина код људи, у односу на варијанту вируса, може да варира.

У нашој студији варијације у резултатима произилазе из прегледа пацијената у различитим стадијумима болести, субјективном доживљају симптома и специфичној структури испитаника. Осим тога, различите симптоме пријављивали су пацијенти са коморбидитетима у односу на општу популацију. Са напредовањем пандемије дошло је и до смањења страха код људи, који је у значајној мери утицао у почетку када се о вирусу и самој болести знало много мање. Разлике у учесталости појаве појединих симптома на самом почетку пандемије произилазе и из смањеног капацитета тестирања, који је у мање развијеним земљама био присутан у дужем временском периоду, па су тестирани само они са симптомима који су тада сматрани као специфични симптоми за инфекцију изазвану *SARS-CoV-2*.

Клиничке манифестације инфекције са *SARS-CoV-2* варирају од асимптоматских случајева до тешке пнеумоније која може довести до смртог исхода што зависи од старости, општег здравственог стања и пратећих болести. На почетку пандемије, међу зараженим пацијентима уобичајени коморбидитети били су хипертензија (21,1%), шећерна болест (9,7%), кардиоваскуларне болести (8,4%) и респираторне болести (1,5%), које су биле повезане са лошијим исходом (181). Међутим, студија *Arshad* и сар., која је обухватила период од маја 2020. године до октобра 2021. године, открила је да коморбидитети не утичу значајно на тежину *COVID-19* у Пакистану (182). Наше истраживање указује да је у току доминације Омикрон варијанте одсуство хроничних болести показало протективан ефекат и смањило ризик за инфекцију *SARS-CoV-2* за готово 58% (8,7% vs 3,6%; *RR*:0,424; 95% *CI*:0,220–0,816; *p* = 0,010).

*Momtazmanesh* и сар. пријавили су посебну повезаност између кардиоваскуларних болести и *COVID-19*. Тачније, акутни срчани поремећај се јавља у више од 25% случајева, а леталитет је био 20 пута већи код ове групе пацијената (183). У САД до маја 2020. године, од 287 320 инфицираних најчешћи пријављени коморбидитети су кардиоваскуларне болести (32%), шећерна болест (30%) и хроничне болести плућа (18%) (170). Током периода доминације Делта варијанте наши пацијенти са хроничним срчаним болестима (33,6% vs 25,6%; *RR*:1,578; 95% *CI*:1,034–2,410; *p* = 0,035) и хипертензијом (49,5% vs 40,5%; *OR*:1,505; 95% *CI*:1,010–2,242; *p* = 0,045) су имали 1,5 пута већи ризик за инфекцију *SARS-CoV-2*, док су током Омикрон варијанте пацијенти са хроничним срчаним болестима имали 1,6 пута већи ризик да буду инфицирани *SARS-CoV-2* у односу на пацијенте без хроничних болести срца (28,2% vs 19,0%; *RR*:1,653; 95% *CI*:1,227–2,227; *p* = 0,001). Такође, учесталост наших пацијената који имају хипертензију и позитиван *PCR* тест током доминације Алфа, Делта и Омикрон варијанте била је 35,5%, 49% и 47,2%. Већина аутора показује нижу учесталост (21,1%, 22,9%), иако је хипертензија удружена са шећерном болешћу идентификована као најчешћи коморбидитет (181). Већа учесталост хипертензије у нашој студији може се објаснити чињеницом да у Србији око половина становништва старијег од 15 година болује од ове болести (184). На глобалном нивоу, хипертензију има око 30% одраслих особа и фактор је ризика за настанак можданог удара, кардиоваскуларних болести, хроничних болести бубрега и преране смрти (185). У популацији старијих, хипертензија је обично удружена са другим коморбидитетима. Код ове болести долази



до активације моноцита, са последичним ослобађањем цитокина, што може сугерисати на повезаност хипертензије са инфекцијом *SARS-CoV-2* и појавом *COVID-19* (186).

Слично као и хипертензија, шећерна болест представља значајан здравствени проблем у Србији. Према Институту за јавно здравље Србије од ове болести болује 12,2% становништва (187). Стога, не изненађује чињеница да су ови пацијенти у нашој студији чешће били инфицирани вирусом током сва три таласа (16,4%, 21,5%, 17,9%) у односу на податке из литературе (181,188). За болести као што су шећерна болест тип 2, леукемија и псоријаза, показано је да постоје карактеристични обрасци експресије гена и да су веома слични оним код *COVID-19*, па се може претпоставити да слична експресија гена може бити добра основа за *SARS-CoV-2* инфекцију (189). Студија из 12 болница у САД, спроведена на 5 700 *COVID-19* пацијената сугерише да је на првом месту коморбидитета код инфицираних била хипертензија (56% испитаника), на другом гојазност (42% испитаника), а на трећем шећерна болест (код приближно 34% испитаника) (167). Инсулинска резистенција праћена је вишком протеинске гликолизације, оксидативним стресом и општим инфламаторним одговором који повећавају осетљивост на инфекцију. Са друге стране, *SARS-CoV-2* инфекција може утицати на  $\beta$  ћелије панкреаса преко *ACE-2* рецептора, доводећи до смањења производње инсулина (167). Такође, може довести до пропадања ћелија панкреаса и представља фактор ризика за настанак шећерне болести након инфекције (190). *Valero-Bover* и сар. су у мултицентричној кохорти са 10 551 хоспитализованих оболелих од *COVID-19*, закључили да су минималан утицај за настанак тешке болести имале године старости а знатно већи утицај су имали коморбидитети (191). Са годинама старости чешће су присутне кардиоваскуларне болести, шећерна болест, метаболички синдром и гојазност, које доприносе настанку тежих форми *COVID-19* (192). Имајући у виду тешку клиничку слику и мултисистемска оштећења код ових пацијената неопходно је споровести континуиран надзор и вакцинацију ради спречавања инфекције са *SARS-CoV-2* и лоших исхода, као што су предложили и други аутори (181,193).

Вакцинација као мера превенције *COVID-19* је још увек недовољно истражена код хоспитализованих пацијената, посебно у земљама са ограниченим ресурсима (194). Прва истраживања ВЕ за *BBIBP-CorV*, *BNT162b2*, *Gam-COVID-Vac* и *AZD1222* против симптоматских инфекција, благе и тешке форме *COVID-19* код особа старијих од 60 година изведена су у Војводини, у периоду од јануара до априла 2021. године, а показала су укупну ВЕ од 88,4% са варијацијама између вакцина: за *BBIBP-CorV* 86,9%, за *Gam-COVID-Vac* 95% и за *BNT162b2* 99%. Главно ограничење наведеног истраживања је што је изведено само у време доминације Алфа варијанте (195). Студија у аустралијској болници *Royal Adelaide* преодчила је да 24% пацијената није примило ниједну дозу вакцине против *COVID-19*, што указује на недовољно прихватање вакцине међу високоризичним групама (196). У нашој кохорти, више од 48% је невакцинисано, што се приписује забринутости због нежељених ефеката, ефикасности, недовољног тестирања, неповерења у систем и теорије завере, који су били присутни међу становницима Србије (197). Према подацима до августа 2024. године у свету је примењено укупно 13,72 милијарде вакцина, примарном серијом вакцинације обухваћено је 67% становништва, 32% је примило бар једну бустер дозу, док је у нашој земљи укупно примењено 8,3 милиона вакцина, а обухват примарном вакцинацијом је био 48,3% (198).

ВЕ за *BNT162b2* показала се као највиша након комплетне вакцинације код наших хоспитализованих пацијената. ВЕ је достигла 74,8% у року од 0–84 дана након друге дозе вакцине. Међутим, заштита је временом ослабила па је након 85–168 пала на 54,6%

а у периоду > 168 дана након друге дозе смањена је на 19,8%. *Gram* и сар. су у националној кохорти особа старијих од 60 година у Данској регистровали смањење ВЕ али са нешто вишим вредностима за обе доступне иРНК вакцине (*BNT162b2*, *mRNA1273*). Утврдили су ВЕ за Алфа, Делта и Омикрон варијанту у периоду 14–30 дана након друге дозе од 90,7%, 82,3% и 39,9%. Такође, добили су и вредности за > 120 дана након друге дозе, од 73,2%, 50,0% и 4,4% за Алфа, Делта и Омикрон варијанту (199). *Tchuet* и сар., у Француској, код старијих од 50 година, између 6. јуна 2021. године и 10. фебруара 2022. године, су показали да је ВЕ против симптоматске инфекције *COVID-19*, 7–30 дана након друге дозе за иРНК вакцине (*BNT162b2*, *mRNA1273*) износила 86% за Делта и 70% за Омикрон варијанту. Поред тога, ова студија је показала да је након више од 120 дана од потпуне вакцинације заштита опала на 60% за Делта варијанту и 20% за Омикрон варијанту (200). Метаанализа која је испитивала леталитет у односу на континенте и варијанте показала је да је током Алфа варијанте леталитет износио 2,62%, за Бета варијанту 4,19%, за Гама 3,60%, за Делта 2,01% и за Омикрон варијанту 0,70%. Ниже вредности леталитета забележене су у Европи и Океанији, а леталитет је зависио од варијанте, старосне дистрибуције, развијености земље, квалитета здравственог система, животног стандарда и обима вакцинације (201).

У анализи која је обухватила 50 земаља поређен је леталитет током Делта и Омикрон варијанте. Средња вредност леталитета износила је током Делта варијанте 8,56% а током Омикрон варијанте 3,04%. У 47 земаља забележено је снижавање леталитета током ове варијанте, као последица смањене патогености и повећаног обима вакцинације (202). Пацијенти са инфекцијом изазваном Делта варијантом имали су виши леталитет у односу на Алфа и Омикрон, у студији која је обухватила 240 пацијената са потврђеном варијантом вируса методом секвенцирања (203). *Xia* и сар. сугеришу да је леталитет нижи код вакцинисаних. Упоредили су леталитет код испитаника са стопом вакцинације од 30%, између 30% и 60% и изнад 60% и потврдили статистички значајну разлику са леталитетом од 4,86%, 1,44% и 0,63% (201).

У току пандемије истраживан је утицај вакцина на преношење различитих варијанти *SARS-CoV-2*, па су *Braeye* и сар. проценили ВЕ за секундарну стопу јављања током праћења контаката у периоду између јануара 2021. године до јануара 2022. године у Белгији. Наиме, код високо ризичних контаката ВЕ за *BNT162b2* вакцину за Алфа варијанту износила је 96%, за Делта варијанту 87%, док је за Омикрон варијанту износила 31%. Са применом бустер дозе, ВЕ за Омикрон за блиске контакте, порастао је на 68%, али је опет опао на 55%, 150–200 дана након примене бустер дозе вакцине (204). У Аустралији је пренос *SARS-CoV-2* био занемарљив до фебруара 2022. године када је уследио талас инфекција узрокованих Омикрон варијантом. Вакцинисано је 90% одраслих особа и ова ситуација омогућила је процену ВЕ без утицаја претходне инфекције. Поређена је група 188 950 инфицираних током фебруара-маја 2022. године са контролном групом неинфицираних изабраних на основу старости, пола, датума тестирања и других могућих придружених фактора (енгл. *confounders*). ВЕ након три дозе била је 42% у погледу заштите од инфекције и 81,7% у заштити од хоспитализације и смртног исхода. Такође, примарна вакцинација са две вирусно-векторске вакцине праћена иРНК бустер дозом пружила је дужу заштиту од инфекције 60 и више дана након вакцинације него код оних који су примили 3 дозе иРНК вакцине (205).

*Song* и сар. су у метаанализи у коју је укључено 42 студије о процени утицаја различитих вакцина на настанак инфекције и тешких компликација инфекције током циркулације Омикрон варијанте, показали да се у поређењу са невакцинисаним особама, код комплетно вакцинисаних особа, без обзира на тип примењене вакцине

против *COVID-19*, уз примену једног или два бустера обезбеђује значајна ВЕ против инфекције Омикроном и против тешких компликација током ове инфекције. Даље, прва бустер доза је пружила јачу заштиту од Омикрона него примена две дозе, што показује ВЕ од 53,1% наспрам 28,6% кад је у питању инфекција, односно ВЕ 82,5% наспрам 57,3% када се ради о тешким компликацијама ове инфекције. Примена друге бустер дозе пружила је снажну заштиту одраслих у року од 60 дана од вакцинације са измереном ВЕ од 53,1% против инфекције и ВЕ од 87,3% од тешких компликација. Такође, показано је да је примена само иРНК вакцина пружила сличан заштитни ефекат у односу на комбинацију иРНК и других вакцина, али обе комбинације примењених вакцина обезбеђују већу заштиту у односу на не-иРНК вакцине (206). *Jara* и сар. пријављују ВЕ инактивисане вакцине (*CoronaVac*) примењене у Чилеу, у националној кохорти са 10,2 милиона испитаника старијих од 16 година. Ова ВЕ је у случају заштите од инфекције износила 65,9%, за превенцију хоспитализације 87,5%, за превенцију пријема у ЈИЛ 90,3%, а од смртног исхода повезаног са *COVID-19* штитила је са 86,3% (207). Мађарска студија је објавила, у кохорти старости 65–100 година, нижу стопу инциденције *SARS-CoV-2* инфекције 14–120 дана након пуне вакцинације за сваки тип вакцине (*BBIBP-CorV*, *BNT162b2*, *Gam-COVID-Vac*, *AZD1222*, *mRNA1273* и *Ad26.COV2.S* (*Johnson & Johnson*, САД)) у поређењу са кохортом невакцинисаних (54,8 на 100 000 особа-дана), растућу стопу инфекције након 4 месеца и веома ниске стопе (< 10 на 100 000 особа-дана) након бустера са иРНК, без обзира на примарни тип вакцине (208). Системска анализа *Graña* и сар. применом *Cochrane* метода указује да највећу ВЕ након потпуне вакцинације, у складу са постојећим подацима за иРНК вакцине, има вакцина *BNT162b2* (209). Код наших испитаника који су примили *BBIBP-CorV* вакцине, ВЕ у првих 84 дана након друге дозе је била 45,6%, до 168-ог дана 28,9% и након 168 дана 23,4%, са мање забележеним падом након > 168 дана него код *BNT162b2* (23,4 % vs 19,8%). Такође смо указали на нешто вишу ВЕ од 10%, која је пријављена у Мађарској 14–120 дана након друге дозе. Интересантно је истраживање инфекција *SARS-CoV-2* након примене различитих комбинација вакцина спроведено у Уједињеним Арапским Емиратима у којима је обухват вакцинацијом у популацији у мају 2022. године био 97,7% (210). У узорку од 1 533 испитаника, појединци који су примили три дозе *BBIBP-CorV* имали су највећу стопу пробоја вакциналног имунитета (45,6%, 77/169). У поређењу са испитаницима, који су били потпуно вакцинисани или примили бустер *BNT162b2*, стопа пробојних инфекција *COVID-19* међу испитаницима који су примили три дозе *BBIBP-CorV* вакцине или две дозе *BBIBP-CorV* (примарне дозе) и као бустер *BNT162b2*, остаје релативно висока, 37% (84/227) и 36,4% (28/77) (211).

За иРНК вакцине као што су *BNT162b2* и *mRNA1273*, истраживања указују да пружају бољу заштиту у поређењу са вакцинама *AZD1222*, *Ad26.COV2.S* и *BBIBP-CorV* (212,213). *Yuan* и сар. анализирају укупан број смртних исхода у популацији одраслих у периоду од 1. априла 2021. до 30. јуна 2022. године у Висконсину и доводе га у везу са евиденцијом о вакцинацији против *COVID-19* (*mRNA1273*, *BNT162b2*, *Ad26.COV2.S*). Регистровано је прогресивно опадање ефективности две дозе, при чему је релативни ризик за умирање за особе старије од 60 година у односу на невакцинисане износио 11% током јуна 2021. године и 36% током периода јануар-јун 2022. године. Бустер доза вакцине је смањила релативни ризик за умирање за старије од 60 година на 9,5% током периода октобар-децембар 2021. године и на 10,8% у периоду јануар-јун 2022. године, када су бустер дозе вакцине биле доступне и закључено је да ВЕ значајно расте са увођењем бустер доза (214).

Наша студија сугерише да приступ вакцинацији хетероложним вакцинама, које комбинују *BBIBP-CorV* вакцину као прве две дозе и *BNT162b2* као бустер дозу, може пружити ефективну заштиту од инфекције *SARS-CoV-2*. То је била и најчешће примењена комбинација вакцина дата код укупно 148 или 7,9% пацијената у нашој кохортној студији и у периоду 168 дана након вакцинације показала је БЕ од 71,2% (у распону од 88,6% до 27,4%). Ово је у складу са клиничком студијом спроведеном у болници у Бејруту која пружа доказе да је хетероложна имунизација са две дозе *BBIBP-CorV* током примарне вакцинације, праћене једном бустер дозом *BNT162b2*, безбедна и значајно имуногенија од хомологне вакцинације применом *BNT162b2* (215). *Atmar* и сар. спровели су отворено клиничко испитивања фазе 1–2 на 10 локација у САД, код 458 одраслих испитаника који су завршили режим вакцинације против *COVID-19* најмање 12 недеља раније и нису имали пријављену историју тешког акутног респираторног синдрома изазваног *SARS-CoV-2*. Испитаници су добили бустер дозу са једном од три вакцине: *mRNA1273*, *Ad26.COV2.S*, или *BNT162b2*. Аутори закључују да су и хомоложни и хетероложни режими вакцинације били сигурни и имуногени (216). *Jara* и сар., настављајући своје истраживање у националној кохорти у Чилеу, су процењивали БЕ у односу на три исхода (хоспитализација, пријем у ЈИЛ и смртни исход повезан са *COVID-19*) код особа које су примарно вакцинисане инактивисаном вакцином (*CoronaVac*) и бустер дозом *AZD1222* или *BNT162b2* у односу на невакцинисане. Међу 4 127 546 испитаника који су примили две дозе инактивисане вакцине у току 2021. године, 1 921 340 (46,5%) њих примило је бустер *AZD1222*, 2 019 260 (48,9%) је добило бустер *BNT162b2*, а 186 946 (4,5%) је добило хомологи бустер, тј. инактивисану вакцину (*CoronaVac*). БЕ у превенцији симптоматског *COVID-19* за хомологи бустер, *CoronaVac* износила је 78,8%, за *BNT162b2* као бустер 96,5% и за *AZD1222* бустер 93,2%. БЕ за превенцију хоспитализације, пријема у ЈИЛ и смртног исхода показала је такође високе вредности (86,3%; 92,2% и 86,7%); (96,1%; 96,2% и 96,8%) и (97,7%; 98,9% и 98,1%) (217). *De Gier* и сар. су користећи податке од 43 257 одраслих учесника проспективне кохортне студије у Холандији, прикупљене између 10. јануара 2022. и 1. септембра 2022. године проценили заштитни ефекат претходних инфекција и вакцинација на инфекцију Омикрон варијантом. Закључили су да за испитанике са 2, 3 или 4 претходна контакта са *SARS-CoV-2*, било током вакцинације или претходне инфекције, хибридни имунитет успешније штити од инфекције Омикроном од имунитета изазваног вакцином, до најмање 30 недеља након последње имунизације/инфекције (218). Хибридни имунитет представља комбинацију имуног одговора насталог након прележане инфекције и вакцинације. Из ових података закључујемо да је тешко посматрати БЕ без укључивања посебног утицаја који могу имати претходне инфекције. Осим тога, намеће се и питање да ли постоји унакрсна заштита између *SARS-CoV-2* и других ендемских хуманих коронавируса који узрокују прехладе. Тако су *Bean* и сар. указали да је претходна инфекција са *SARS-CoV-2*, за разлику од вакцинације била повезана са мањим бројем случајева симптоматске инфекције са ендемским коронавирусима. Открили су да су одговори специфичних *CD8+* ћелија усмерени на два неструктурна протеина (*nsp 12* и *nsp 13*) ендемских вируса, обogaћени само код испитаника са претходном инфекцијом, па сугеришу да одговори *CD8+* ћелија усмерени на конзервиране протеине могу пружити заштиту од широког спектра коронавируса (219). УЛПА је показала да је у току доминације Омикрон варијанте код наших пацијената значајно чешће регистрована претходна документована инфекција *SARS-CoV-2* међу пацијентима који нису били инфицирани у односу на оне са позитивним тестом (25,7% vs 14,7%; *RR*: 0,497; 95% *CI*:0,344–0,716; *p* < 0,001), што говори о за половину смањеном ризику за поновну инфекцију *SARS-CoV-*

2 код особа које су имале регистровану инфекцију. МЛРА није доказала независну повезаност ове карактеристике са заражавањем наших пацијената.

Мађарске студије су показале да апликација треће дозе *BNT162b2* вакцине након две дозе *BBIBP-CorV* значајно појачава и хуморални и имуни одговор посредован Т ћелијама, упоредив са три дозе *BNT162b2* вакцине (208,220). У групи која је примила две дозе *BBIBP-CorV* и бустер дозу *BNT162b2* кумулативни *IFN*γ-позитиван одговор Т ћелија био је јачи него у групи која је добила две дозе *BNT162b2* и бустер са *BNT162b2* или *BBIBP-CorV* вакцином. Најупечатљивији резултати су постигнути у групи са две дозе *BBIBP-CorV* и бустер дозом *BNT162b2*, наглашавајући да је најефикаснији метод употребе инактивисаних вирусних вакцина хетерологно појачавање (220). И студија из Кине указала је да хетерологно појачавање иРНК вакцином (*CS-2034*, *CanSino*, Шангај, Кина) индукује јачи имуни одговор и заштиту од симптоматске инфекције Омикрон варијантом у поређењу са хомологним појачавањем са инактивираним *BBIBS-CorV* вакцином (221). Такође, *SARS-CoV-2* специфичан одговор посредован неутралишућим антителима био је значајно виши код хетерологног иРНК режима у односу на хомологни режим (221). Према подацима из Јордана *Gam-COVID-Vac* вакцина је била најефикаснија у спречавању тешке форме *COVID-19* (222).

У Србији је највише коришћена *BBIBP-CorV* вакцина јер је била најдоступнија а следи је *BNT162b2*, као и у нашој студији – 36,5% испитаника је примило две дозе *BBIBP-CorV* вакцине, а две дозе *BNT162b2* свега 7,2%. Многи грађани су се определили за комбинацију ове две вакцине, нарочито за комбинацију две дозе *BBIBP-CorV* и бустер са *BNT162b2*. Неколико фактора је утицало на избор вакцине, укључујући доступност и индивидуалне одлуке појединаца. *Gazibara* и сар. то објашњавају тиме што је за већину људи који су одлучили да приме *BBIBP-CorV*, главни разлог била чињеница да је произведена по добро познатој технологији (223).

Студија изведена у 14 земаља Европске Уније сугерише да је ВЕ примењених вакцина била већа у периоду доминације Алфа варијанте, него у периоду доминације Делта варијанте. ВЕ након потпуне вакцинације против хоспитализације варијала је од 54–85%, а примање бустер дозе након потпуне вакцинације повећало је ВЕ до 90% (224). И у нашој кохорти највећи заштитни ефекат вакцина на заражавање уочен је током доминације Алфа варијанте, када је дефинисано да су пацијенти који су били вакцинисани имали 5 пута мањи ризик да буду инфицирани *SARS-CoV-2* у односу на невакцинисане (*RR*: 0,268; 95% *CI*:0,159–0,452; *p* < 0,001). Током Омикрон таласа вакцинација је значајно смањила ризик од хоспитализације и тешке последице. Примање додатне дозе значајно је побољшало ову заштиту (135,224). У најновијем мултицентричном истраживању спроведеном на примарном нивоу здравствене заштите у Европској унији/Европском економском простору, у јесен 2023. године показано је да је ефективност моновалентних вакцина износила 40% у заштити од настанка симптоматске инфекције у прва три месеца, али је била нижа код старијих одраслих особа у односу на млађе пацијенте – 36% наспрам 59%. Аутори закључују да су вакцине против *COVID-19*, које су примењене циљним групама током јесењих кампања 2023. године показале клинички значајну ВЕ против лабораторијски потврђене симптоматске *SARS-CoV-2* инфекције у 3 месеца након вакцинације (225). *CDC* из Атланте, тачније његово саветодавно тело за имунизације, је у септембру 2023. године препоручио давање ажуриране моновалентне вакцине са *XBB.1.5* за све особе узраста 6 месеци и старије у циљу превенције *COVID-19*, укључујући и тешке форме болести у наступајућој сезони (226). Током јесени 2023. године поред подваријанте заступљене у примењеној вакцини, у популацији у САД је кружила и подваријанта

*JN.1*, која је у децембру 2023. године, потпуно потиснула *XBB.1.5* и постала доминантна, тако да су ажуриране моновалентне вакцине показале ВЕ од 54% у просеку међу одраслим особама узраста 18 година и старији, у заштити од симптоматских *SARS-CoV-2* инфекција код особа које су недавно вакцинисане у поређењу са онима које нису примиле ажурирану вакцину (227). Процене ВЕ за различите Омикрон субваријанте сугеришу већи ниво неутралишућих антитела код вакцинације двовалентном у поређењу са моновалентном вакцином (228).

Метаанализа која је на основу доступних радова проучавала ВЕ мерењем нивоа неутралишућих антитела сугерише да је ефективност пуне вакцинације износила 44,5% за превенцију асимптоматских инфекција, 76% за превенцију симптоматских, 95,4% за превенцију хоспитализације, 90,8% за превенцију тешке форме болести и 85,8% за спречавање смртог исхода. Уочено је да ВЕ против симптоматске инфекције опада просечно 13,6% на месечном нивоу (229). На основу ових података уочава се да је ВЕ у превенцији асимптоматских инфекција субоптимална, а управо ове инфекције су главни извор преношења вируса у популацији. Појава нових варијанти вируса условљава овакве резултате али и даље је непознато да ли на ВЕ утичу други фактори као што су године старости, интервал између доза и колики утицај имају различите врсте вакцина. Разлике у понашању испитаника такође имају утицај, невакцинисани верују да *COVID-19* није озбиљна болест али и потпуно вакцинисани сматрају да су имуни, па не примењују мере заштите. Да би се ВЕ егзактно израчунао неопходна су и опсежна имунолошка истраживања хуморалног и целуларног имунитета. Последња истраживања Европског центра за контролу и превенцију болести сугеришу да је време од последњег бустера било много важније од броја примењених доза (230). Знања о новим субваријантама, њиховим карактеристикама и нивоу заштите коју пружају вакцине и даље су ограничена и како истичу сва релевантна тела за спровођење имунизације наставља се праћење еволуције субваријанти и ВЕ примењених вакцина (226). Наша студија показује предности у својој разноврсној евалуацији више врста вакцина, нудећи увид у ВЕ *BNT162b2* и *BBIBP-CorV*, појединачно и у комбинацији. Лонгитудинални приступ пружа увид у временску ВЕ, што је кључно за разматрање доза.

Наша анамнестичка студија показала је да је највећа смртност била у време доминације Делта варијанте ( $\chi^2, p < 0,001$ ). Такође, учесталост смртог исхода је била значајно већа код болесника који су боловали од цереброваскуларних и неуродегенеративних болести (33,3% vs 12,3%; *OR*: 3,556; 95% *CI*: 1,268–9,970;  $p = 0,016$ ). У Универзитетској болници у Торину од укупно 332 пацијента оболела од *COVID-19*, њих 75 (22,6%) је имало неко неуролошко обољење (цереброваскуларне 29, неуродегенеративне 26 и остале 20). У кохортној анализи ризик од смртог исхода код болесника са неуролошким обољењима био је 2 пута већи (48,0 vs 24,0%). У истом истраживању и у мултиваријантној анализи присуство неуролошких болести био је предиктивни фактор за настанак смртог исхода, као и године старости, тежина инфекције *SARS-CoV-2* и хронична опструктивна болест плућа (231). Истраживање у здравственом систему *Montefiore* у Њујорку, показало је да претходно неуролошко обољење, при пријему у болницу због инфекције *SARS-CoV-2*, представља значајан ризик за настанак смртог исхода у болничким условима у поређењу са контролном групом (пацијенти без неуролошких обољења, упарени по узрасту и тежини *COVID-19*) (232). У две опсервационе студије ризик за настанак смртог исхода био је 4,6 (233) и 2,9 пута већи код оболелих од неуролошких болести (234). На основу здравствене базе података за 40% пацијената из Енглеске, процењено је скоро 11 000 смртних исхода који су повезани са *COVID-19*, са повећаним ризиком 2,1 пут код можданог удара и 2,5



пута код деменције (93). *Marsters* и сар. су између 1. марта 2020. и 30. јуна 2021. године, испитивали 177 892 особе позитивне на *SARS-CoV-2* и 177 800 негативних на присуство вируса упарених у односу на године старости, пол, коморбидитете и слично време тестирања на присуство инфекције. Праћењем у току девет месеци, ризик од смртности био је значајно чешћи код *SARS-CoV-2* позитивних, посебно оних са потврђеном дијагнозом неуролошких обољења пре инфекције. У истом истраживању постојао је и значајно већи ризик за настанак нових неуролошких обољења након *COVID-19* (235). Према прегледу литературе објављене у периоду од 1. јануара 2020. године и 1. јануара 2023. године, у коју су укључени оболели од неуролошких болести и *COVID-19*, из 51 земље са подацима процењеним на више од 3 милиона испитаника, при чему је већина испитивала утицај цереброваскуларних болести – 43,5% и деменције – 12,8% на исход *COVID-19*, значајну повезаност између неуролошких болести, тешких облика *COVID-19* и леталитета сугерисало је чак 92,3% чланака (236). Повећани леталитет код неуролошких пацијената може се објаснити и чињеницом да су често ова обољења повезана или су последица других хроничних болести као што су хипертензија и шећерна болест као и то да се ова обољења чешће региструју у старијој животној доби. Не треба занемарити чињеницу је да је *SARS-CoV-2* неуротропан вирус (237), па већ оштећени нервни систем и неуротропни ефекат вируса могу довести до тежег облика инфекције, па самим тим и лошијег исхода. Исто тако и пре појаве пандемије код особа оболелих од деменције, у случају настанка пнеумоније, постојао је двоструко већи ризик за настанак смртог исхода (238).

Током пандемије указивало се на повезаност гојазности и тешких форми *COVID-19*. Гојазност испољава различите физичке, метаболичке и молекуларне ефекте, па је главни фактор ризика за више коморбидитета код пацијената у тешком стању (239). Међутим, прави утицај гојазности на тежину болести *COVID-19* и даље је упитан јер је на глобалном нивоу преваленца гојазности висока, према СЗО у 2022. години 43% старијих од 18 година (240).

У Канади, студија која је укључила 52 429 особа, показала је да већина испитаника са коморбидитетима током 30 дана, старости ниже од 45 година, има нижи леталитет у односу на испитанике од 65 година (241). Студија из Мексика, у коју је укључено 20 804 испитаника, старијих од 60 година, са доказаним присуством *SARS-CoV-2*, је показала да старост није била предиктор тежег облика *COVID-19* код испитаника без коморбидитета (242). Поједини аутори истичу да различити терапијски протоколи за лечење коморбидитета доводе до појачане експресије *ACE-2* рецептора и да се на тај начин повећава вероватноћа инфекције *SARS-CoV-2* и настанак тежих форми болести (243). Праћењем леталитета утврђено је да су људи црне расе и хиспаноамериканци имали виши леталитет у односу на људе беле расе, али су основни разлози за такве резултате и даље непознати (244). У Вијетнаму је за 240 оболелих методом секвенцирања утврђена варијанта вируса, коморбидитети нису били предиктивни фактор а највећу стопу леталитета имали су инфицирани Делта варијантом вируса (245). У нашој студији изузев цереброваскуларних и неуродегенеративних обољења, нисмо доказали повезаност између осталих коморбидитета и смртог исхода, а то се може објаснити учешћем испитаника углавном са више хроничних болести, при чему је познато да у тако осетљивој популацији често и уобичајена вирусна инфекција која узрокује прехладу, може довести до погоршања здравственог стања и настанка тешких компликација са смртним исходом. Такође, интеракције између вирусом инфицираних ћелија *SARS-CoV-2* и претходно постојећег оштећења хроничним болестима и даље су предмет истраживања. Компликације након инфекције *SARS-CoV-2* условљене су стањем слабијег имунитета у старијој животној доби и већ постојећим обољењима,

међутим, старост и стварно здравствено стање представљају индивидуалне и независне варијабле (246). Амерички истраживачи утврдили су ограничену предиктивну моћ старости и коморбидитета и да они не могу објаснити различите географске варијације у хоспитализацији, пријему у ЈИЛ или смртним исходима повезаним са *COVID-19*, те да су потребна даља истраживања у утврђивању односа између старости, коморбидитета и исхода (247).

Сатурација кисеоника ( $SpO_2$ ) представља један од основних параметара за процену респираторне функције. Током пандемије, пад сатурације указивао је на тешку форму и прогресију болести *COVID-19*. Хипоксија је директно повезана са повећаном стопом смртности услед срчаних аритмија и исхемије (119). Код оболелих од *COVID-19*, уочена је и појава „тихе хипоксемије“ коју карактерише ниска засићеност кисеоником без присуства било каквих симптома, која може бити одговорна за нагло погоршање код пацијената доброг општег стања (248). Примена кисеоника, код наших пацијената, регистрована је код 25 или 83,3% преминулих пацијената и код 38 или 52,1% преживелих што је УЛРА показала као статистички значајно чешће ( $OR:4,605$ ; 95%  $CI:1,589-13,350$ ;  $p = 0,005$ ).

Још на самом почетку пандемије у Вухану, међу 1 362 пацијента, хипоксију су чешће имали они са тешким обликом болести, при чему је смртни исход био повезан са употребом терапије кисеоником више од 2 дана од настанка хипоксије (249). *Plášek* и сар. су показали да је стање оксигенације било повезано са смртношћу, при чему је код тешке форме болести њих 82% умрло и да је бактеријска пнеумонија представљала важан предиктор смртности (250). Ретроспективна анализа из Немачке показала је да су године живота и потреба за снабдевањем кисеоником били одлучујући предиктори смртности у болничким условима (251). У случају пада сатурације важно је што раније започети терапију кисеоником. Анализирано је 26 земаља, од којих је шест препоручило да се терапија кисеоником започне кад је  $SpO_2$  нижа од 95% (Сингапур, Перу, Швајцарска, Ирска, Катар и Пакистан), пет је препоручило почетак терапије испод 94% (Саудијска Арабија, Чиле, Бразил, Индија и Русија), пет при вредностима мањим од 93% (Португал, Иран, Турска, Бангладеш и Италија), шест за мање од 92% (Канада, Белгија, Француска, Велика Британија, САД и Кина) и четири за мање од 91% (Немачка, Мексико, Шпанија и Шведска). Ризик од смртности кретао се од 0,06% у Катару до 16,4% у Белгији (252). У Боливији је праћено 100 пацијената оболелих од *COVID-19*, у периоду од јануара до јула 2021. године, који живе на надморској висини од 3 400–4 150 метара, који због услова живота уобичајено имају нижу сатурацију од 89–95% и адаптирани су на нижу засићеност крви кисеоником. Без обзира на ову чињеницу студија сугерише да терапију кисеоником треба започети како би се ниво оксигенације одржао између 89% до 93% (253). Код одраслих пацијената са АРИ употреба неинвазивне респираторне подршке је повезана са смањењем стопе интубираних и леталитета у поређењу са конвенционалном терапијом кисеоником (254). У Француској је праћено 711 оболелих од *COVID-19* са респираторном инсуфицијенцијом. Након 28 дана, леталитет је износио 10% код употребе кисеоника са високим протоком и 11% код употребе стандардне терапије кисеоником (255). Студије пре пандемије показале су да након 7 дана, пацијенти који су лечени методом континуираног позитивног притиска употребом назофарингеалне или орофарингеалне каниле, у артеријској крви имају већи парцијални притисак кисеоника и нижи парцијални притисак угљен диоксида у односу на оне лечене преко стандардне маске за кисеоник (256). Употреба назалне каниле високог протока показала је нижи леталитет у односу на употребу стандардне терапије кисеоником (257). Очекивано, већу смртност у нашој кохорти имали су пацијенти у клиничком стадијуму Ц и Д и на терапији кисеоником преко кисеоничне маске са резервоаром у односу на пацијенте



лечене кисеоником високог протока преко назалне каниле, континуираним позитивним притиском у дисајним путевима или методом неинвазивне вентилације. Код употребе кисеоничне маске са резервоаром постоји повећан ризик од поновног удисања издахнутог ваздуха, односно повећане концентрације угљен диоксида у удахнутом ваздуху. Употреба механичке вентилације у нашој студији није била предиктивни фактор за настанак смртог исхода. Истраживања указују да су пацијенти на механичкој вентилацији са тешком пнеумонијом *COVID-19* имали сличан леталитет као и они са пнеумонијама другог узрока, али да им је било потребно дуже времена за ослобађање од апарата (258).

У току тешких обољења респираторног тракта укључујући и *COVID-19* често долази до секундарних инфекција које додатно погоршавају основну болест. Распрострањена употреба антибиотика последично доводи до повећања антимикробне резистенције са којом се суочавамо. Један од најчешће коришћених антибиотика током пандемије је азитромицин, за кога је утврђено да учествује у модулацији имунолошког одговора макрофага и моноцита (259). Истраживања показују да азитромицин у ћелијама домаћина може узроковати митохондријалну токсичност, прекомерну производњу радикала оксидативног стреса, оштећење ДНК а утичу и на имунолошки одговор и ток вирусне инфекције (260-262). На овај начин антибиотици не делују само на бактеријску ћелију, већ доводе до поремећаја метаболизма, оштећења у ћелији домаћина и на крају до апоптозе (263). Међутим, у случају секундарне бактеријске инфекције употреба антибиотика је неопходна. Студија из Швајцарске сугерише да је средње време до појаве секундарне инфекције респираторног тракта износило 12,5 дана, 14 дана за сепсу, а болнички стечене бактеријске и гљивичне инфекције биле су чешће међу пацијентима у ЈИЛ (264). *Garcia-Vidal* и сар. показали су да пацијенти са секундарним инфекцијама имају дужи боравак у ЈИЛ и већи леталитет (265). Подаци из Чешке указују да су снажни предиктори смртности били степен оксигенације оболелих и бактеријска пнеумонија (250). У нашем истраживању лечење пацијената са више од два антибиотика је уочено код 83,3% умрлих у односу на 56,2% преживелих пацијената, што је УЛРА показала као статистички значајно ( $OR:3,902$ ; 95%  $CI:1,344-11,328$ ;  $p = 0,012$ ).

Боравак у ЈИЛ и трајање механичке вентилације су много дужи код пацијената са *SARS-CoV-2* пнеумонијом, у поређењу са другим респираторним патогенима, па се на овај начин може објаснити и повећан број системских компликација (266). За време пандемије ЈИЛ широм света примале су велики број пацијената. Пријем у ЈИЛ је уобичајено повезан са повећаном стопом смртности и указивао је на прогресију, односно тешку форму болести са респираторном инсуфицијенцијом. Анализа из 2020. године је закључила да је проценат смртности у ЈИЛ износио 48,5% и да су умрли били старији белци, са већим бројем коморбидитета и са поремећајем свести (267). Пријем у ЈИЛ је и код наших болесника био предиктор повезан са смртним исходом ( $OR:46,423$ ; 95%  $CI:9,562-225,375$ ;  $p < 0,001$ ). Од 375 хоспитализованих у ЈИЛ, у Грчкој, од почетка 2020. до марта 2022. године, укупно преживљавање износило је 49,6% (268). У метаанализи са 948 309 пацијената, укупан број смртних случајева износио је 25,9%, такође био је већи 2020. године у односу на 2021. годину, а проценат умрлих на механичкој вентилацији посматрано на 118 862 пацијента износио је 51,6%, такође са тенденцијом смањења у 2021. години. У истој студији смртни исход повезан са ЈИЛ у Француској је износио 24,2%, у Шведској 20%, у САД је био знатно већи 47% и у Мексику 60,2% (269). *Tabatabai* и сар. у студији у САД указују да су пацијенти на ЈИЛ имали леталитет од 59,9% док је код пацијената који нису лечени у ЈИЛ износио 2,5% (154).

АРИ се дефинише као акутна, прогресивна хипоксија узрокована различитим кардиореспираторним или системским обољењима код претходно здравих пацијената. АРДС је озбиљно стање са билатералном инфилтрацијом плућа, која се развија као последица низа основних стања, болести или повреда (270). Са теоријског аспекта, респираторна инсуфицијенција повезана са *COVID-19* је према Берлинској дефиницији АРДС (271). Поједини истраживачи указују на присуство већ поменуте „тихе или срећне хипоксије“ без диспнеје, па су разлике између АРИ повезане са *COVID-19* и типичног АРДС-а покренуле питање да ли је *COVID-19* пнеумонија АРДС или није (272). Процењује се да је АРДС повезан са *COVID-19* присутан код 75% хоспитализованих у ЈИЛ и код 90% оних који нису преживели интензивну терапију (273). Клинички, у почетку се манифестује као озбиљно поремећена размена гасова са радиографски релативно малим захватањем паренхима и могућим драматичним променама током времена (274). МЛРА је показала да су независни фактори ризика за смртни исход лечења пацијената са *COVID-19*: године старости пацијента ( $OR:1,173$ ; 95%  $CI:1,018-1,352$ ;  $p = 0,027$ ), прогресија болести ( $OR:90,816$ ; 95%  $CI:4,383-1881,810$ ;  $p = 0,004$ ) и АРИ ( $OR:25,971$ ; 95%  $CI:1,521-443,487$ ;  $p = 0,024$ ). У нашој студији АРИ је 26 пута повећавала ризик за смртни исход, а прогресија болести овај ризик је повећавала преко 90 пута. У студији из 2023. године, у САД, показано је да је током 2020. године дошло до петоструког пораста смртних исхода повезаних са АРДС, а преко 80% њих били су оболели од *COVID-19* (275). *Gujski* и сар. су на основу података за 116 539 оболелих од *COVID-19*, у периоду између марта и децембра 2020. године, показали да је преваленца АРДС-а износила 3,6%, са већом учесталашћу код старијих од 60 година, особа мушког пола и са присуством кардиоваскуларних болести. Иако је забележена ниска преваленција проценат умрлих од последица АРДС-а износио је чак 88,8% (276).

Метаанализа у коју је укључено 11 студија са 2 845 учесника, показала је да је укупна преваленца АРДС-а изазваног *COVID-19* висока и износила је 32,2% (277). Већина доступних података сугерише да је патофизиологија настанка АРДС код *COVID-19* слична настанку АРДС-а који није повезан са *COVID-19* (278). У Енглеској, Велсу и Северној Ирској, у 289 јединица интензивне неге, на основу медицинске документације, стопа леталитета између кохорте са пнеумонијом узрокованом *COVID-19* и кохорте са не-*COVID-19* вирусним пнеумонијама износила је 42,0% наспрам 24,7% (279). Анализом две групе пацијената старијих од 80 година вероватноћа за механичку вентилацију и смртни исход била је већа код оболелих од *COVID-19* (38,0% vs 57,0) (280). Слични подаци о леталитету добијени су и у студији са 467 пацијената са АРДС узрокованим *COVID-19*, где је укупан леталитет износио 45,8% (281). У Немачкој, од 1. марта до 31. августа 2021. године, међу 149 оболелих од *COVID-19*, који су били на механичкој вентилацији, леталитет је био висок – 72,5% (282). За 10 815 случајева АРДС-а повезаног са *COVID-19* укупна процена смртног исхода била је 39%, за Кину је износила 69%, у Пољској 73% а у Немачкој 13% (283). Налази обдукције оболелих од *COVID-19* показују да је АРДС био присутан код већине (284,285), међутим АРДС је као узрок смрти пријављен код 1 од 10 смртних случајева повезаних са *COVID-19* (275).

## 5.1 Ограничења студије

Једно од ограничења наше студије је да преминација појединих варијанти није утврђена секвенцирањем за сваког позитивног пацијента и нису узети у обзир периоди ко-циркулације између варијанти, између јуна и августа 2021. године (Алфа и Делта) и између новембра и децембра 2021. године (Делта и Омикрон). Већина студија у свету се такође позива на податке *GISAIID* и њихово праћење, па добијени резултати у великој мери одражавају стварну слику преминације варијанти вируса (201). Такође, приликом испитивања учесталости симптома у наших испитаника у кохортној студији, губитак мириса и укуса као симптом није евидентиран, иако је то био један од најчешћих симптома инфекције *SARS-CoV-2* током Алфа варијанте. Као типичан симптом био је присутан углавном на почетку а са напредовањем пандемије његова учесталост се смањивала, па није у значајној мери утицао на наше резултате (51). Осим тога није испитан утицај гојазности на тешке форме *COVID-19*. Наша студија показује предности у својој разноврсној евалуацији више врста вакцина, нудећи увид у *BE BNT162b2* и *BBIBP-CorV*, појединачно и у комбинацији. Лонгитудинални приступ пружа увид у *BE* у времену, што је кључно за разматрање доза. Сматрамо да добијени резултати несумњиво упућују на значај вакцинације нарочито у популацији хоспитализованих пацијената старијег животног доба са бројним коморбидитетима.

Што се тиче анамнестичке студије, њихово главно ограничење јесте тешкоћа избора квалитетне контролне групе. С обзиром да смо извели анамнестичку студију угнежђену у кохорту хоспитално лечених пацијената и да смо анализирали смртни исход у групи пацијената лечених у истој болници у одређеној мери овај проблем је превазиђен. Уз то подаци о изложености, како случајева, тако и контрола током лечења су били прецизно дефинисани и прикупљани од стране доктора који је учествовао у лечењу, па је пристрасност присећања била сведена на минимум.

Свакако су потребна даља истраживања о *SARS-CoV-2* и *COVID-19*, не само у смислу испитивања симптома, утицаја коморбидитета и *BE*, већ и у доношењу стратегија за будуће пандемије.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. КИ у наших пацијената у време доминације Алфа варијанте била је 14,2%, у току Делта варијанте 11,7%, а током доминације Омикрон варијанте 13,2%.
2. УЛРА у кохортној студији је показала да су статистички значајно чешће заступљени код инфицираних пацијената у односу на неинфициране били: током Алфа варијанте – бол у грлу, кашаљ, лечење у болници у којој су лечени пацијенти са *COVID-19* и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана; током Делта варијанте – бол у грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, присуство хроничних срчаних болести, хипертензија, лечење у болници у којој су лечени пацијенти са *COVID-19* и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана; током Омикрон варијанте – старија животна доб, бол у грлу, кашаљ, главобоља, болови у мишићима и костима, малаксалост, присуство хроничних срчаних болести, лечење у болници у којој су лечени пацијенти са *COVID-19* и документовани контакт са потврђеним *COVID-19* случајевима унутар 14 дана. Пацијенти који су били вакцинисани су имали 5 пута мањи ризик да буду инфицирани *SARS-CoV-2* у односу на невакцинисане у току доминације Алфа варијанте.
3. МЛРА у кохортној студији је показала да је ВЕ две дозе *BBIBP-CorV* вакцине у прва 84 дана износила 45,6%. Процењена ВЕ 168 дана након примене бустер дозе била је 34,2% за *BBIBP-CorV*, а 71,2% за *BNT162b2*.
4. Постоји статистички значајана разлика у леталном исходу унутар 14 дана од позитивног *PCR* теста у време доминације различитих варијанти, а највећа смртност била је у време доминације Делта варијанте.
5. УЛРА у анамнестичкој студији је показала да су статистички значајно чешће заступљени код умрлих у односу на преживеле: старија животна доб, цереброваскуларна и неуродегенеративна обољења, стадијуми Ц и Д, примена кисеоника, примена кисеоничне маске са резервоаром, примена више од два антибиотика, лечење у ЈИЛ, прогресија болести и АРИ.
6. МЛРА у анамнестичкој студији је показала да су независни фактори ризика за смртни исход у наших пацијената били: прогресија болести, АРИ и старија животна доб.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1967–76.
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1814–20.
3. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018 Feb;23(2):130–7.
4. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Mercer TR, Salit M. Testing at scale during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Genet.* 2021 Jul;22(7):415–26.
6. World Health Organization. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report [Internet]. 2020 Feb. Report No.: 22. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>
7. SUBOTICA.com. SUBOTICA.com. [cited 2024 Feb 24]. Prvi slučaj korona virusa u Srbiji potvrđen u Subotici, pacijent u izolaciji | (Vesti - 06. 03. 2020) Subotica.com. Available from: <https://www.subotica.com/vesti/prvi-slucaj-korona-virusa-u-srbiji-potvrdjen-u-subotici-pacijent-u-izolaciji-id37397.html>
8. Institut za Javno Zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut.” Статистички подаци о вирусу COVID-19 у Републици Србији [Internet]. Available from: <https://covid19.rs/>
9. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. [cited 2024 Oct 9]. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
10. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet Lond Engl.* 2022 Oct 8;400(10359):1224–80.
11. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020 Mar 13;27(2):taaa021.
12. Achaiah NC, Subbarajasetty SB. R0 and Re of COVID-19: Can We Predict When the Pandemic Outbreak will be Contained? *Indian J Crit Care Med.* 2020 Dec 16;24(11):1125–7.
13. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
14. D’Arienzo M, Coniglio A. Assessment of the SARS-CoV-2 basic reproduction number, R 0, based on the early phase of COVID-19 outbreak in Italy. *Biosaf Health.* 2020 Jun;2(2):57–9.
15. Manathunga SS, Abeyagunawardena IA, Dharmaratne SD. A comparison of transmissibility of SARS-CoV-2 variants of concern. *Virol J.* 2023 Apr 2;20(1):59.

16. Estola T. Coronaviruses, a New Group of Animal RNA Viruses. *Avian Dis.* 1970;14(2):330–6.
17. Bushnell LD, Brandly CA. Laryngotracheitis in Chicks\*. *Poult Sci.* 1933 Jan 1;12(1):55–60.
18. Gledhill AW, Dick GWA, Andrewes CH. Production of hepatitis in mice by the combined action of two filterable agents. *The Lancet.* 1952 Sep;260(6733):509–11.
19. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* 1967 Apr;1(2):175–8.
20. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* 1966 Jan;121(1):190–3.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome --- Worldwide and United States, 2003 [Internet]. [cited 2024 Oct 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5228a4.htm>
22. Acute respiratory syndrome in China - Update 3 [Internet]. [cited 2024 Oct 22]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2003\\_2\\_20-en](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2003_2_20-en)
23. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res.* 2014 Jan;101:45–56.
24. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004 Apr;10(4):368–73.
25. Woo PCY, Lau SKP, Chu C ming, Chan K hung, Tsoi H wah, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005 Jan;79(2):884–95.
26. CSR. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cited 2024 Oct 19]. MERS outbreaks. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
27. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cited 2024 Oct 19]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
29. Anthony SJ, Gilardi K, Menachery VD, Goldstein T, Ssebide B, Mbabazi R, et al. Further Evidence for Bats as the Evolutionary Source of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *mBio.* 2017 Apr 4;8(2):e00373-17.
30. Vlasova AN, Diaz A, Dامتie D, Xiu L, Toh TH, Lee JSY, et al. Novel Canine Coronavirus Isolated from a Hospitalized Patient With Pneumonia in East Malaysia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2022 Feb 11;74(3):446–54.
31. Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. *J Clin Virol.* 2022 Jul 21;155:105246.
32. Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng ZM. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci.* 2021 Jul 19;11(1):136.

33. Pizzato M, Baraldi C, Boscato Sopetto G, Finozzi D, Gentile C, Gentile MD, et al. SARS-CoV-2 and the Host Cell: A Tale of Interactions. *Front Virol.* 2022 Jan 12;1:815388.
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
35. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020 Sep;41(9):1141–9.
36. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
37. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562–9.
38. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155–70.
39. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci.* 2022 Feb;65(2):280–94.
40. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165878.
41. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell.* 2020 May 14;181(4):914-921.e10.
42. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020 May;581(7807):215–20.
43. Wrobel AG, Benton DJ, Xu P, Roustan C, Martin SR, Rosenthal PB, et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol.* 2020 Aug;27(8):763–7.
44. Dhama K, Patel SK, Sharun K, Pathak M, Tiwari R, Yattoo MI, et al. SARS-CoV-2 jumping the species barrier: Zoonotic lessons from SARS, MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101830.
45. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 Transmission Is More Efficient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? *Biomolecules.* 2020 Sep 11;10(9):1312.
46. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronaviruses use discontinuous extension for synthesis of subgenome-length negative strands. *Adv Exp Med Biol.* 1995;380:499–506.
47. Chen D, Zheng Q, Sun L, Ji M, Li Y, Deng H, et al. ORF3a of SARS-CoV-2 promotes lysosomal exocytosis-mediated viral egress. *Dev Cell.* 2021 Dec 6;56(23):3250-3263.e5.
48. Buchan BW, Yao JD. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Emergence of Important Genetic Variants and Testing Options for Clinical Laboratories. *Clin Microbiol Newsl.* 2021 Jun 1;43(11):89–96.

49. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020 Nov;5(11):1403–7.
50. World Health Organization (WHO). “Weekly Epidemiological Update on COVID-19 - 1 June 2021”. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021> [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021>
51. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19.
52. Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, et al. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020 Aug;25(32):2001410.
53. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2024 Oct 22]. COVID-19 variants | WHO COVID-19 dashboard. Available from: <http://data.who.int/dashboards/covid19/variants>
54. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J Infect.* 2021 Apr;82(4):e27–8.
55. Graham C, Seow J, Huettner I, Khan H, Kouphou N, Acors S, et al. Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B.1.1.7 variant. *Immunity.* 2021 Jun 8;54(6):1276-1289.e6.
56. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature.* 2021 Apr;592(7854):438–43.
57. Ćupić M. SARS-COV-2: GENETIČKA VARIJABILNOST, MUTACIJE I VARIJANTE KOJE ZABRINJAVAJU GLOBALNI SVET. *Med Podml.* 2021 Oct 16;72(3):1–7.
58. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature.* 2021 Apr 15;592(7854):438–43.
59. Ferreira IATM, Kemp SA, Datir R, Saito A, Meng B, Rakshit P, et al. SARS-CoV-2 B.1.617 Mutations L452R and E484Q Are Not Synergistic for Antibody Evasion. *J Infect Dis.* 2021 Sep 17;224(6):989–94.
60. Shieh-zadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract.* 2021 Oct 21;11(4):778–84.
61. Liu Y, Liu J, Johnson BA, Xia H, Ku Z, Schindewolf C, et al. Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant. *Cell Rep.* 2022 May 17;39(7):110829.
62. Kim SM, Kim EH, Casel M a. B, Kim YI, Sun R, Kwak MJ, et al. SARS-CoV-2 variants with NSP12 P323L/G671S mutations display enhanced virus replication in ferret upper airways and higher transmissibility. *Cell Rep.* 2023;42(9):113077–113077.
63. Cocherie T, Zafilaza K, Leducq V, Marot S, Calvez V, Marcelin AG, et al. Epidemiology and Characteristics of SARS-CoV-2 Variants of Concern: The Impacts of the Spike Mutations. *Microorganisms.* 2022 Dec 22;11(1):30.



64. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis*. 2021 Apr;27(4):1243–5.
65. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet Lond Engl*. 2021 Feb 6;397(10273):452–5.
66. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Internet]. [cited 2024 Oct 20]. Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
67. Magazine N, Zhang T, Wu Y, McGee MC, Veggiani G, Huang W. Correction: Magazine et al. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Viruses* 2022, 14, 640. *Viruses*. 2023 Aug 23;15(9):1787.
68. Bazargan M, Elahi R, Esmaeilzadeh A.OMICRON: Virology, immunopathogenesis, and laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2022 Jul;24(7):e3435.
69. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023 Jan 5;15(1):167.
70. Syed AM, Ciling A, Taha TY, Chen IP, Khalid MM, Sreekumar B, et al. Omicron mutations enhance infectivity and reduce antibody neutralization of SARS-CoV-2 virus-like particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Aug 2;119(31):e2200592119.
71. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet Lond Engl*. 2022 Apr 23;399(10335):1618–24.
72. Shang W, Kang L, Cao G, Wang Y, Gao P, Liu J, et al. Percentage of Asymptomatic Infections among SARS-CoV-2 Omicron Variant-Positive Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 2022 Jun 30;10(7):1049.
73. Yao L, Zhu KL, Jiang XL, Wang XJ, Zhan BD, Gao HX, et al. Omicron subvariants escape antibodies elicited by vaccination and BA.2.2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2022 Aug;22(8):1116–7.
74. Kung YA, Chuang CH, Chen YC, Yang HP, Li HC, Chen CL, et al. Worldwide SARS-CoV-2 Omicron variant infection: Emerging sub-variants and future vaccination perspectives. *J Formos Med Assoc*. 2024 Aug;S0929664624003899.
75. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
76. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020 Dec;7(1):4.
77. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260–3.

78. Hoang HD, Naeli P, Alain T, Jafarnejad SM. Mechanisms of impairment of interferon production by SARS-CoV-2. *Biochem Soc Trans.* 2023 Jun 28;51(3):1047–56.
79. Milicevic O, Loncar A, Abazovic D, Vukcevic M, Despot D, Djukic T, et al. Transcriptome from Paired Samples Improves the Power of Comprehensive COVID-19 Host-Viral Characterization. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan;24(17):13125.
80. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. What Is Currently Known about the Role of CXCL10 in SARS-CoV-2 Infection? *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 27;23(7):3673.
81. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol.* 2023;14:1116131.
82. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Oct 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
83. Machado NR, Dias KT, Cortes BF, Rodrigues SF. Effect of coronaviruses on blood vessel permeability: potential therapeutic targets. *Ther Adv Respir Dis.* 2023 Apr 17;17:17534666231162252.
84. Carvalho PR de, Sirois P, Fernandes PD. The role of kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in COVID-19 infection. *Peptides.* 2021 Jan;135:170428.
85. Sefik E, Qu R, Junqueira C, Kaffé E, Mirza H, Zhao J, et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. *Nature.* 2022 Jun;606(7914):585–93.
86. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
87. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020 Apr;80(4):401–6.
88. CDC [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 20]. CDC Newsroom. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0301-respiratory-virus.html>
89. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177–9.
90. Jeganathan K, Paul AB. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review. *Obstet Med.* 2022 Jun;15(2):91–8.
91. Abd EW, Eassa SM, Metwally M, Al-Hraishawi H, Omar SR. SARS-CoV-2 Transmission Channels: A Review of the Literature. *MEDICC Rev.* 2020 Oct;22(4):51–69.
92. Galmiche S, Cortier T, Charmet T, Schaeffer L, Chény O, Platen C von, et al. SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *Lancet Microbe.* 2023 Jun 1;4(6):e409–17.
93. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430–6.

94. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 [cited 2024 Oct 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
95. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):655–62.
96. CDC. COVID-19. 2024 [cited 2024 Oct 23]. Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>
97. Lamichhane A, Pokhrel S, Thapa TB, Shrestha O, Kadel A, Joshi G, et al. Associated Biochemical and Hematological Markers in COVID-19 Severity Prediction. *Adv Med.* 2023;2023:6216528.
98. Shouman S, El-Kholy N, Hussien AE, El-Derby AM, Magdy S, Abou-Shanab AM, et al. SARS-CoV-2-associated lymphopenia: possible mechanisms and the role of CD147. *Cell Commun Signal CCS.* 2024 Jul 4;22(1):349.
99. Mocan M, Chiorescu RM, Tirnovan A, Buksa BS, Farcaş AD. Severe Thrombocytopenia as a Manifestation of COVID-19 Infection. *J Clin Med.* 2022 Feb 18;11(4):1088.
100. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052–9.
101. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Aug;45(8):100618.
102. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health.* 2021 Jan 15;8:582932.
103. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India.* 2020;68(3):560–72.
104. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020 Dec;101:138–48.
105. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
106. Pondaven-Letourmy S, Alvin F, Boumghit Y, Simon F. How to perform a nasopharyngeal swab in adults and children in the COVID-19 era. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020 Sep;137(4):325–7.
107. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron.* 2020 Oct 1;165:112454.
108. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. 2021. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345948/WHO-2019-nCoV-Antigen-Detection-2021.1-eng.pdf?sequence=1>
109. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta.* 2022 Jul 1;244:123409.

110. Marando M, Tamburello A, Gianella P, Taylor R, Bernasconi E, Fusi-Schmidhauser T. Diagnostic sensitivity of RT-PCR assays on nasopharyngeal specimens for detection of SARS-CoV-2 infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Casp J Intern Med.* 2022;13(Suppl 3):139–47.
111. Ward S, Lindsley A, Courter J, Assa'ad A. Clinical testing for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):23–34.
112. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2022;29(5):751–8.
113. Majidpoor J, Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2022 Jan;145:112419.
114. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Jul;215(1):87–93.
115. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting>
116. Lekarska komora Srbije [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. COVID-19 Нови terapijski protokol i uputstvo za primarnu zdravstvenu zaštitu - Lekarska komora Srbije. Available from: <https://www.lks.org.rs/obavestena/obavestena-za-lekare/https%3A%2F%2Fwww.lks.org.rs%2Fobavestena%2Fobavestena-za-lekare%2F1127>
117. Miljanovic D, Cirkovic A, Lazarevic I, Knezevic A, Cupic M, Banko A. Clinical efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies in preventing hospitalisation and mortality among patients infected with Omicron variants: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2023 Jul;33(4):e2439.
118. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018 Feb;36(2):226–33.
119. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Mar 12;382(11):999–1008.
120. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2018 Apr 28;391(10131):1693–705.
121. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2020 May;27(5):375–8.
122. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM, Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2022 Aug 6;400(10350):452–61.

123. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1461–7.
124. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, et al. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study [Internet]. *Epidemiology*; 2022 [cited 2024 Oct 20]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.23.22271388>
125. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Aug 6;21(1):148.
126. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20.
127. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Author Correction: Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jun;21(6):408–408.
128. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
129. Our World in Data [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Total COVID-19 vaccine doses administered per 100 people. Available from: [https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccination-doses-per-capita?time=latest&country=BGD~BRA~CHL~CHN~CUB~IND~IDN~MEX~NGA~PAK~RUS~SGP~USA~OWID\\_WRL~MNE~SVN~SRB](https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccination-doses-per-capita?time=latest&country=BGD~BRA~CHL~CHN~CUB~IND~IDN~MEX~NGA~PAK~RUS~SGP~USA~OWID_WRL~MNE~SVN~SRB)
130. Markovic-Denic L, Popadic D, Jovanovic T, Bonaci-Nikolic B, Samardzic J, Tomic Spiric V, et al. Developing COVID-19 vaccine recommendations during the pandemic: The experience of Serbia's Expert Committee on Immunization. *Front Public Health*. 2022 Nov 17;10:1056670.
131. Del Rio C, Omer SB, Malani PN. Winter of Omicron-The Evolving COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):319–20.
132. Paunic M, Filipovic S, Nieuwenhuis M, Paunic A, Pesic M, Tomasevic M, et al. Severity of COVID-19 Symptoms among University of Belgrade Students during the July–September 2021 Pandemic Wave: Implications for Vaccination. *Med Princ Pract*. 2022;31(2):165–73.
133. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):44–53.
134. Oordt-Speets A, Spinardi J, Mendoza C, Yang J, Morales G, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccination on Transmission: A Systematic Review. *COVID*. 2023 Sep 23;3(10):1516–27.
135. Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Casado I, Navascués A, Trobajo-Sanmartín C, Burgui C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain, January to April 2021. *Eurosurveillance*. 2021 May 27;26(21):2100438.
136. Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*. 2022 Mar 11;375(6585):1116–21.

137. Republika Srbija. STRUČNO-METODOLOŠKO UPUTSTVO ZA KONTROLU UNOŠENJA I SPREČAVANJE ŠIRENJA NOVOG KORONA VIRUSA SARS-CoV-2 U REPUBLICI SRBIJI [Internet]. [cited 2024 Oct 20]. Available from: [http://demo.paragraf.rs/demo/combined/Old/t/t2020\\_04/PP\\_004\\_2020\\_002.htm](http://demo.paragraf.rs/demo/combined/Old/t/t2020_04/PP_004_2020_002.htm)
138. Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, Hanbury G, Bower M, Salazar R, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *Lancet Oncol.* 2022 Jun 2;23(7):865.
139. CoVariants: Per Country [Internet]. [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://covariants.org/per-country>
140. СТРУЧНО-МЕТОДОЛОШКО УПУТСТВО ЗА СПРОВОЂЕЊЕ ВАНРЕДНЕ ПРЕПОРУЧЕНЕ ИМУНИЗАЦИЈЕ ПРОТИВ COVID-19 У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ ВАКЦИНАМА: PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (Comirnaty), Гам-КОВИД-Вак, SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated И ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD/AstraZeneca SKBio AZD1222-COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S(recombinant))/COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://www.zzjzle.org.rs/wp-content/uploads/2021/10/smuZaVanrednuPreporucenuImunizacijuProtivCOVID191.pdf>
141. European Centre for Disease Prevention and Control. Core protocol for ECDC studies of vaccine effectiveness against symptomatic laboratory-confirmed influenza or SARS-CoV-2 infection at primary care level: version 1.0, September 2023. [Internet]. LU: Publications Office; 2023 [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/25966>
142. Hatfield KM, Baggs J, Wolford H, Fang M, Sattar AA, Montgomery KS, et al. Effectiveness of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Among Residents of US Nursing Homes Before and During the Delta Variant Predominance, December 2020–November 2021. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2022 Oct 3;75(Suppl 2):S147–54.
143. O’Leary AL, Wattengel BA, Carter MT, Drye AF, Mergenhagen KA. Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection during the period of omicron (B.1.1.529) variant predominance. *Am J Infect Control.* 2023 Jun;51(6):603–6.
144. Đurić-Petković D, Šuljagić V, Begović-Kuprešanin V, Rančić N, Nikolić V. Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Infection during the Circulation of Alpha, Delta, or Omicron Variants: A Retrospective Cohort Study in a Tertiary Hospital in Serbia. *Vaccines.* 2024 Feb;12(2):211.
145. Abbas M, Robalo Nunes T, Martischang R, Zingg W, Iten A, Pittet D, et al. Nosocomial transmission and outbreaks of coronavirus disease 2019: the need to protect both patients and healthcare workers. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Dec;10(1):7.
146. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Is Nosocomial SARS-CoV-2 Still Worth Preventing? *JAMA Netw Open.* 2023 Nov 10;6(11):e2344704.
147. Bhattacharya A, Collin SM, Stimson J, Thelwall S, Nsonwu O, Gerver S, et al. Healthcare-associated COVID-19 in England: A national data linkage study. *J Infect.* 2021 Nov;83(5):565–72.

148. Hatfield KM, Baggs J, Maillis A, Warner S, Jernigan JA, Kadri SS, et al. Assessment of Hospital-Onset SARS-CoV-2 Infection Rates and Testing Practices in the US, 2020-2022. *JAMA Netw Open*. 2023 Aug 28;6(8):e2329441.
149. Xing Y, Sun Y, Tang M, Huang W, Luo J, Ma Q. Variables Associated with 30-Day Mortality in Very Elderly COVID-19 Patients. *Clin Interv Aging*. 2023 Jul;Volume 18:1155–62.
150. Romero Starke K, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021 Dec;6(12):e006434.
151. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1032–8.
152. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
153. Chatterjee S, Nalla LV, Sharma M, Sharma N, Singh AA, Malim FM, et al. Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2023 Mar 10;6(3):334–54.
154. Tabatabai M, Juarez PD, Matthews-Juarez P, Wilus DM, Ramesh A, Alcendor DJ, et al. An Analysis of COVID-19 Mortality During the Dominancy of Alpha, Delta, and Omicron in the USA. *J Prim Care Community Health*. 2023 Jan;14:21501319231170164.
155. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021 May 11;325(18):1829.
156. Tejada-Vera B, Kramarow EA. COVID-19 Mortality in Adults Aged 65 and Over: United States, 2020. *NCHS Data Brief*. 2022 Oct;(446):1–8.
157. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech Ageing Dev*. 2020 Jun;188:111255.
158. Esmaili ED, Azizi H, Sarbazi E, Khodamoradi F. The global case fatality rate due to COVID-19 in hospitalized elderly patients by sex, year, gross domestic product, and continent: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *New Microbes New Infect*. 2023 Jan;51:101079.
159. Kaspersen KA, Hindhede L, Boldsen JK, Mikkelsen S, Vestergaard LS, Berthelsen ASN, et al. Estimation of SARS-CoV-2 Infection Fatality Rate by Age and Comorbidity Status Using Antibody Screening of Blood Donors During the COVID-19 Epidemic in Denmark. *J Infect Dis*. 2022 Jan 18;225(2):219–28.
160. Elezkurtaj S, Greuel S, Ihlow J, Michaelis EG, Bischoff P, Kunze CA, et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Feb 19;11(1):4263.
161. Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022 Jun;175(6):831–7.

162. Boldea O, Alipoor A, Pei S, Shaman J, Rozhnova G. Age-specific transmission dynamics of SARS-CoV-2 during the first 2 years of the pandemic. Galea S, editor. *PNAS Nexus*. 2024 Feb 1;3(2):pgae024.
163. Conti P. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost AGENTS* [Internet]. 2020 Feb 29 [cited 2024 Oct 27];34(2). Available from: <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>
164. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577–83.
165. Quaresima V, Scarpazza C, Sottini A, Fiorini C, Signorini S, Delmonte OM, et al. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves. *Biol Sex Differ*. 2021 Dec;12(1):45.
166. Peckham H, De Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020 Dec 9;11(1):6317.
167. Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M, Bercea I. Comorbidities of COVID-19 Patients. *Med Kaunas Lith*. 2023 Jul 29;59(8):1393.
168. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
169. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1037–40.
170. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
171. Schulze H, Bayer W. Changes in Symptoms Experienced by SARS-CoV-2-Infected Individuals – From the First Wave to the Omicron Variant. *Front Virol*. 2022 Jul 1;2:880707.
172. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay W, Ward H, Cooke G, et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. *Nat Commun*. 2022 Nov 11;13(1):6856.
173. Akaishi T, Ishii T. Variation in the prevalence of cough symptoms 4–5 days after infection with SARS-CoV-2 between seasons with different prevalent strains. *J Gen Fam Med*. 2022 Jul;23(4):248–54.
174. Schulze H, Bayer W. Changes in Symptoms Experienced by SARS-CoV-2-Infected Individuals – From the First Wave to the Omicron Variant. *Front Virol*. 2022 Jul 1;2:880707.
175. Vihta KD, Pouwels KB, Peto TEA, Pritchard E, Eyre DW, House T, et al. Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Positivity in the General Population in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e329–37.
176. Sumner MW, Xie J, Zemek R, Winston K, Freire G, Burstein B, et al. Comparison of Symptoms Associated With SARS-CoV-2 Variants Among Children in Canada. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 9;6(3):e232328.



177. Talukder A, Razu SR, Alif SM, Rahman MA, Islam SMS. Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Multidiscip Healthc*. 2022 May;Volume 15:1101–10.
178. Yin C, Jin M, Wang S, Jin J, Chen C. Clinical characteristics and prognosis of 1589 omicron patients with cardiovascular disease in Shanghai. *J Infect*. 2023 Mar;86(3):e72–4.
179. Wang M, Liu Z, Wang Z, Li K, Tian Y, Lu W, et al. Clinical characteristics of 1139 mild cases of the SARS-CoV-2 Omicron variant infected patients in Shanghai. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28224.
180. Torabi SH, Riahi SM, Ebrahimzadeh A, Salmani F. Changes in symptoms and characteristics of COVID-19 patients across different variants: two years study using neural network analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 Nov 28;23(1):838.
181. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91–5.
182. Arshad M, Jaleel H, Iqbal S, Asif M, Ali M, Mubarak M, et al. Comorbidities Affect the Recovery Rate of Covid-19 Patients - A Retrospective Study in Lahore, Pakistan. *Med Res Arch* [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 28];10(9). Available from: <https://esmed.org/MRA/index.php/mra/article/view/3060>
183. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Hanaei S, Mahmoud-Elsayed H, Dalvi B, Malakan Rad E. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. *Egypt Heart J*. 2020 Dec;72(1):41.
184. Sipetic-Grujicic S, Miljus D, Soldatovic I, Nikolic A, Vujcic I. Prehypertension and hypertension prevalence and risk factors among adult population in Republic of Serbia: A cross-sectional study. *Vojnosanit Pregl*. 2020;77(6):590–600.
185. Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, Fritzen K, Schnell O. COVID-19 and Cardiovascular Comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022 Mar;130(03):178–89.
186. Cao Q, Lei H, Yang M, Wei L, Dong Y, Xu J, et al. Impact of Cardiovascular Diseases on COVID-19: A Systematic Review. *Med Sci Monit* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2024 Oct 28];27. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/930032>
187. Илић Д. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА ЗДРАВЉА СТАНОВНИШТВА СРБИЈЕ 2013. ГОДИНА [Internet]. Београд: ИН-СТИ-ТУТ ЗА ЈАВ-НО ЗДРА-ВЉЕ СР-БИ-ЈЕ „Др Ми-лан Јо-ва-но-вић Ба-тут“; 2014. Available from: <https://batut.org.rs/download/publikacije/IstrazivanjeZdravljaStanovnistvaRS2013.pdf>
188. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, et al. Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID -19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1915–24.
189. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med*. 2021 Mar;130:104219.
190. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jun;43(6):867–9.

191. Valero-Bover D, Monterde D, Carot-Sans G, Cainzos-Achirica M, Comin-Colet J, Vela E, et al. Is Age the Most Important Risk Factor in COVID-19 Patients? The Relevance of Comorbidity Burden: A Retrospective Analysis of 10,551 Hospitalizations. *Clin Epidemiol.* 2023 Jun;Volume 15:811–25.
192. Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnoo S, Negrete JAT, Sharaf M, Ho JQ, et al. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. *Front Immunol.* 2022 May 27;13:890517.
193. Péterfi A, Mészáros Á, Szarvas Z, Péntes M, Fekete M, Fehér Á, et al. Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. *Physiol Int.* 2022 Jun 16;109(2):163–76.
194. Borowicz J, Zhang Z, Day G, Pinto Da Costa M. Vaccine equity in COVID-19: a meta-narrative review. *BMJ Glob Health.* 2022 Dec;7(12):e009876.
195. Petrović V, Vuković V, Marković M, Ristić M. Early Effectiveness of Four SARS-CoV-2 Vaccines in Preventing COVID-19 among Adults Aged  $\geq 60$  Years in Vojvodina, Serbia. *Vaccines.* 2022 Mar 3;10(3):389.
196. Pathum S, Viroj W. Suboptimal COVID-19 vaccine uptake among hospitalised patients. *Intern Med J.* 2022 Sep;52(9):1651–1651.
197. Ljajić A, Prodanović N, Medvecki D, Bašaragin B, Mitrović J. Uncovering the Reasons Behind COVID-19 Vaccine Hesitancy in Serbia: Sentiment-Based Topic Modeling. *J Med Internet Res.* 2022 Nov 17;24(11):e42261.
198. Our World in Data [Internet]. [cited 2024 Oct 28]. Total COVID-19 vaccine doses administered. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-covid-vaccinations>
199. Gram MA, Emborg HD, Schelde AB, Friis NU, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection or COVID-19 hospitalization with the Alpha, Delta, or Omicron SARS-CoV-2 variant: A nationwide Danish cohort study. Beeson JG, editor. *PLOS Med.* 2022 Sep 1;19(9):e1003992.
200. Tamandjou Tchuem CR, Auvigne V, Vaux S, Montagnat C, Paireau J, Monnier Besnard S, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of COVID-19 mRNA vaccines against Delta and Omicron BA.1 symptomatic and severe COVID-19 outcomes in adults aged 50 years and over in France. *Vaccine.* 2023 Mar;41(13):2280–8.
201. Xia Q, Yang Y, Wang F, Huang Z, Qiu W, Mao A. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents. *Int J Infect Dis.* 2024 Apr;141:106950.
202. Wang C, Liu B, Zhang S, Huang N, Zhao T, Lu Q, et al. Differences in incidence and fatality of COVID-19 by SARS-CoV-2 Omicron variant versus Delta variant in relation to vaccine coverage: A world-wide review. *J Med Virol.* 2023 Jan;95(1):e28118.
203. Van Nam L, Dien TC, Bang LVN, Thach PN, Van Duyet L. Genetic features of SARS-CoV-2 Alpha, Delta, and Omicron variants and their association with the clinical severity of COVID-19 in Vietnam. *IJID Reg.* 2024 Jun;11:100348.
204. Braeye T, Catteau L, Brondeel R, Van Loenhout JAF, Proesmans K, Cornelissen L, et al. Vaccine effectiveness against transmission of alpha, delta and omicron SARS-COV-2-infection, Belgian contact tracing, 2021–2022. *Vaccine.* 2023 May;41(20):3292–300.

205. Bloomfield LE, Ngeh S, Cadby G, Hutcheon K, Effler PV. SARS-CoV-2 Vaccine Effectiveness against Omicron Variant in Infection-Naive Population, Australia, 2022. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2023 Jun [cited 2024 Oct 28];29(6). Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/6/23-0130\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/6/23-0130_article)
206. Song S, Madewell ZJ, Liu M, Longini IM, Yang Y. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines against Omicron infection and severe events: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Front Public Health*. 2023 Jun 9;11:1195908.
207. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):875–84.
208. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Wittmann I, et al. Effectiveness and Waning of Protection With Different SARS-CoV-2 Primary and Booster Vaccines During the Delta Pandemic Wave in 2021 in Hungary (HUN-VE 3 Study). *Front Immunol*. 2022 Jul 22;13:919408.
209. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. Cochrane Emergency and Critical Care Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 Dec 7 [cited 2024 Oct 28];2023(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015477>
210. UAE Coronavirus (COVID-19) Updates [Internet]. [cited 2024 Oct 28]. Available from: <https://covid19.ncema.gov.ae/en>
211. Dash NR, Barqawi HJ, Obaideen AA, Al Chame HQ, Samara KA, Qadri R, et al. COVID-19 Breakthrough Infection Among Vaccinated Population in the United Arab Emirates. *J Epidemiol Glob Health*. 2023 Feb 16;13(1):67–90.
212. Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Nov 23;11(1):22777.
213. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022 Jan;114:252–60.
214. Atanasov V, Barreto N, Whittle J, Meurer J, Weston BW, Luo Q (Eric), et al. Understanding COVID-19 Vaccine Effectiveness against Death Using a Novel Measure: COVID Excess Mortality Percentage. *Vaccines*. 2023 Feb 7;11(2):379.
215. Mallah SI, Alawadhi A, Jawad J, Wasif P, Alsaffar B, Alalawi E, et al. Safety and efficacy of COVID-19 prime-boost vaccinations: Homologous BBIBP-CorV versus heterologous BNT162b2 boosters in BBIBP-CorV-primed individuals. *Vaccine*. 2023 Mar;41(12):1925–33.
216. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17;386(11):1046–57.
217. Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, González C, Pizarro A, Acevedo J, et al. Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2022 Jun;10(6):e798–806.
218. De Gier B, Huiberts AJ, Hoeve CE, Den Hartog G, Van Werkhoven H, Van Binnendijk R, et al. Effects of COVID-19 vaccination and previous infection on Omicron SARS-CoV-2 infection and relation with serology. *Nat Commun*. 2023 Aug 9;14(1):4793.

219. Bean DJ, Monroe J, Liang YM, Borberg E, Senussi Y, Swank Z, et al. Heterotypic immunity from prior SARS-CoV-2 infection but not COVID-19 vaccination associates with lower endemic coronavirus incidence. *Sci Transl Med*. 2024 Jun 12;16(751):eado7588.
220. Matula Z, Gönczi M, Bekő G, Kádár B, Ajzner É, Uher F, et al. Antibody and T Cell Responses against SARS-CoV-2 Elicited by the Third Dose of BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccines Using a Homologous or Heterologous Booster Vaccination Strategy. *Vaccines*. 2022 Mar 30;10(4):539.
221. Wu JD, Li JX, Liu J, Wang HM, Zhou GH, Li J, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the mRNA vaccine CS-2034 as a heterologous booster versus homologous booster with BBIBP-CorV in adults aged  $\geq 18$  years: a randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Sep;23(9):1020–30.
222. Toubasi AA, Al-Sayegh TN, Obaid YY, Al-Harasis SM, AlRyalat SAS. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A network meta-analysis. *J Evid-Based Med*. 2022 Sep;15(3):245–62.
223. Gazibara T, Cvjetkovic S, Milic M, Dotlic J, Maksimovic N, Jovanovic V, et al. Preferences of COVID-19 Vaccines in the General Population in Belgrade, Serbia: A Qualitative Study. *Behav Med*. 2022 Jun 7;1–10.
224. Rose AM, Nicolay N, Sandonis Martín V, Mazagatos C, Petrović G, Baruch J, et al. Vaccine effectiveness against COVID-19 hospitalisation in adults ( $\geq 20$  years) during Omicron-dominant circulation: I-MOVE-COVID-19 and VEBIS SARI VE networks, Europe, 2021 to 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2023 Nov;28(47):2300187.
225. Laniece Delaunay C, Melo A, Maurel M, Mazagatos C, Goerlitz L, O'Donnell J, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines administered in the 2023 autumnal campaigns in Europe: Results from the VEBIS primary care test-negative design study, September 2023–January 2024. *Vaccine*. 2024 Jul;42(19):3931–7.
226. Regan JJ, Moulia DL, Link-Gelles R, Godfrey M, Mak J, Najdowski M, et al. Use of Updated COVID-19 Vaccines 2023–2024 Formula for Persons Aged  $\geq 6$  Months: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, September 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Oct 20;72(42):1140–6.
227. Link-Gelles R, Ciesla AA, Mak J, Miller JD, Silk BJ, Lambrou AS, et al. Early Estimates of Updated 2023–2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Co-Circulating Omicron Variants Among Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September 2023–January 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024 Feb 1;73(4):77–83.
228. Cheng SMS, Mok CKP, Li JKC, Chan KKP, Luk KS, Lee BHW, et al. Cross-neutralizing antibody against emerging Omicron subvariants of SARS-CoV-2 in infection-naïve individuals with homologous BNT162b2 or BNT162b2(WT + BA.4/5) bivalent booster vaccination. *Virology*. 2024 Mar 21;21(1):70.
229. Yang ZR, Jiang YW, Li FX, Liu D, Lin TF, Zhao ZY, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose–response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Microbe*. 2023 Apr;4(4):e236–46.
230. Nicolay N, Monge Corella S, Fontán-Vela M, Nunes B, Kislaya I, Nardone A, et al., editors. Interim analysis of COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation and death using

electronic health records in six European countries: April 2022 to March 2023. Stockholm: ECDC; 2023. 1 p.

231. Romagnolo A, Imbalzano G, Artusi CA, Balestrino R, Ledda C, De Rosa FG, et al. Neurological comorbidities and COVID-19-related case fatality: A cohort study. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117610.
232. Eskandar EN, Altschul DJ, De La Garza Ramos R, Cezayirli P, Unda SR, Benton J, et al. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology*. 2021 Mar 16;96(11).
233. Samuels S, Niu J, Sareli C, Eckardt P. The Epidemiology and Predictors of Outcomes Among Confirmed COVID-19 Cases in a Large Community Healthcare System in South Florida. *J Community Health*. 2021 Aug;46(4):822–31.
234. Jackson BR, Gold JAW, Natarajan P, Rossow J, Neblett Fanfair R, Da Silva J, et al. Predictors at Admission of Mechanical Ventilation and Death in an Observational Cohort of Adults Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4141–51.
235. Marsters CM, Bakal JA, Lam GY, McAlister FA, Power C. Increased frequency and mortality in persons with neurological disorders during COVID-19. *Brain*. 2024 Jul 5;147(7):2542–51.
236. Boruah AP, Thakur KT, Gadani SP, Kothari KU, Chomba M, Guekht A, et al. Pre-existing neurological conditions and COVID-19 co-infection: Data from systematic reviews, meta-analyses, and scoping reviews. *J Neurol Sci*. 2023 Dec;455:120858.
237. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995–8.
238. Foley NC, Affoo RH, Martin RE. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining Pneumonia-Associated Mortality in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39(1–2):52–67.
239. Anderson MR, Shashaty MGS. Impact of Obesity in Critical Illness. *Chest*. 2021 Dec;160(6):2135–45.
240. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2024 Oct 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
241. Abdel-Qadir H, Austin PC, Sivaswamy A, Chu A, Wijeyesundera HC, Lee DS. Comorbidity-stratified estimates of 30-day mortality risk by age for unvaccinated men and women with COVID-19: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2023 Mar 13;23(1):482.
242. Bello-Chavolla OY, González-Díaz A, Antonio-Villa NE, Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Vargas-Vázquez A, et al. Unequal Impact of Structural Health Determinants and Comorbidity on COVID-19 Severity and Lethality in Older Mexican Adults: Considerations Beyond Chronological Aging. Newman A, editor. *J Gerontol Ser A*. 2021 Feb 25;76(3):e52–9.
243. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med*. 2021 Mar;130:104219.
244. Webb Hooper M, Nápoles AM, Pérez-Stable EJ. COVID-19 and Racial/Ethnic Disparities. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2466.

245. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):35–42.
246. Landstra CP, De Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol*. 2021 Jun 17;12:649525.
247. Cegan JC, Trump BD, Cibulsky SM, Collier ZA, Cummings CL, Greer SL, et al. Can Comorbidity Data Explain Cross-State and Cross-National Difference in COVID-19 Death Rates? *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Jul;Volume 14:2877–85.
248. Kumar A, Aggarwal R, Khanna P, Kumar R, Singh AK, Soni KD, et al. Correlation of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (S/F) ratio and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) ratio in patients with COVID-19 pneumonia. *Med Intensiva*. 2022 Jul;46(7):408–10.
249. Long L, Wu L, Chen L, Zhou D, Wu H, Lu D, et al. Effect of early oxygen therapy and antiviral treatment on disease progression in patients with COVID-19: A retrospective study of medical charts in China. Althouse BM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jan 6;15(1):e0009051.
250. Plášek J, Dodulík J, Gai P, Hrstková B, Škrha J, Zlatohlávek L, et al. A Simple Risk Formula for the Prediction of COVID-19 Hospital Mortality. *Infect Dis Rep*. 2024 Jan 29;16(1):105–15.
251. Kurzeder L, Jörres RA, Unterweger T, Essmann J, Alter P, Kahnert K, et al. A simple risk score for mortality including the PCR Ct value upon admission in patients hospitalized due to COVID-19. *Infection*. 2022 Oct;50(5):1155–63.
252. Mansab F, Donnelly H, Kussner A, Neil J, Bhatti S, Goyal DK. Oxygen and Mortality in COVID-19 Pneumonia: A Comparative Analysis of Supplemental Oxygen Policies and Health Outcomes Across 26 Countries. *Front Public Health*. 2021 Jul 13;9:580585.
253. Viruez-Soto A, Arias S, Casas-Mamani R, Rada-Barrera G, Merino-Luna A, Molano-Franco D, et al. Oxygen therapy limiting peripheral oxygen saturation to 89-93% is associated with a better survival prognosis for critically ill COVID-19 patients at high altitudes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022 May;299:103868.
254. Pisciotta W, Passannante A, Arina P, Alotaibi K, Ambler G, Arulkumaran N. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2024 May;132(5):936–44.
255. Frat JP, Quenot JP, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 27;328(12):1212.
256. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. High-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Dec;19(1):157.
257. Song Y, Zhang J, Xing J, Wang N, Wang J. Comparison of high-flow nasal oxygen cannula therapy versus a standard oxygen face mask in patients with hypostatic pneumonia. *J Int Med Res*. 2021 Jun;49(6):03000605211022279.

258. Nolley EP, Sahetya SK, Hochberg CH, Hossen S, Hager DN, Brower RG, et al. Outcomes Among Mechanically Ventilated Patients With Severe Pneumonia and Acute Hypoxemic Respiratory Failure From SARS-CoV-2 and Other Etiologies. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 10;6(1):e2250401.
259. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol*. 2021 Jan 1;109(1):13–22.
260. Gyselinck I, Janssens W, Verhamme P, Vos R. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Jan;8(1):e000806.
261. Jiang X, Baucom C, Elliott RL. Mitochondrial Toxicity of Azithromycin Results in Aerobic Glycolysis and DNA Damage of Human Mammary Epithelia and Fibroblasts. *Antibiotics*. 2019 Aug 3;8(3):110.
262. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Morones-Ramirez JR, Slomovic S, et al. Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells. *Sci Transl Med [Internet]*. 2013 Jul 3 [cited 2024 Oct 28];5(192). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3006055>
263. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):66–72.
264. Søgaaard KK, Baettig V, Osthoff M, Marsch S, Leuzinger K, Schweitzer M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care*. 2021 Dec;9(1):10.
265. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):83–8.
266. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature*. 2021 Feb 25;590(7847):635–41.
267. Srichawla BS, Quast J, Pacut P, Sivakumar S, Garcia-Dominguez MA, Belgrad J, et al. COVID-19 in the intensive care unit: Unmasking the critical factors impacting patient survival. *J Investig Med*. 2023 Dec;71(8):907–16.
268. Lavrentieva A, Kaimakamis E, Voutsas V, Bitzani M. An observational study on factors associated with ICU mortality in Covid-19 patients and critical review of the literature. *Sci Rep*. 2023 May 13;13(1):7804.
269. Chandel A, Leazer S, Alcover KC, Farley J, Berk J, Jayne C, et al. Intensive Care and Organ Support Related Mortality in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2023 Mar;5(3):e0876.
270. Fujishima S. Guideline-based management of acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2023 Mar 10;11(1):10.
271. ARDS Definition Task Force, V Marco Ranieri, Gordon D Rubenfeld, B Taylor Thompson, Niall D Ferguson, Ellen Caldwell, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23).

272. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):154, s13054-020-02880-z.
273. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):516.
274. Kummer RL, Marini JJ. The Respiratory Mechanics of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome—Lessons Learned? *J Clin Med*. 2024 Mar 22;13(7):1833.
275. Oud L, Garza J. The Contribution of COVID-19 to Acute Respiratory Distress Syndrome-Related Mortality in the United States. *J Clin Med Res*. 2023 May;15(5):279–81.
276. Gujski M, Jankowski M, Rabczenko D, Goryński P, Juszczak G. The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19—A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses*. 2022 Jan 1;14(1):76.
277. Azagew AW, Beko ZW, Ferede YM, Mekonnen HS, Abate HK, Mekonnen CK. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023 Nov 13;12(1):212.
278. Beloncle FM. Is COVID-19 different from other causes of acute respiratory distress syndrome? *J Intensive Med*. 2023 Jul;3(3):212–9.
279. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC, Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med*. 2020 Nov;46(11):2035–47.
280. Guidet B, Jung C, Flaatten H, Fjølner J, Artigas A, Pinto BB, et al. Increased 30-day mortality in very old ICU patients with COVID-19 compared to patients with respiratory failure without COVID-19. *Intensive Care Med*. 2022 Apr;48(4):435–47.
281. Yeşilyurt AÖ, Bayrakçı S, Ayhan NA, Bulut Y, Firat A, Saygılı NB, et al. Prediction of mortality in COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients during the critical first three days in ICU. *J Crit Care*. 2024 Jun;81:154674.
282. Aweimer A, Petschulat L, Jettkant B, Köditz R, Finkeldei J, Dietrich JW, et al. Mortality rates of severe COVID-19-related respiratory failure with and without extracorporeal membrane oxygenation in the Middle Ruhr Region of Germany. *Sci Rep*. 2023 Mar 29;13(1):5143.
283. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Nov 1;14(11):1149–63.
284. Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2518.
285. Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A, et al. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology*. 2021;88(1):56–68.



## БИОГРАФИЈА АУТОРА

Данијела Ђурић-Петковић је рођена 21. септембра 1976. године у Бајиној Башти, Република Србија. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршила 2002. године, са просечном оценом 8,83. Од 2004. године је запослена у ВМА, а од 2008. године на Институту за микробиологију ВМА. Специјализацију из Микробиологије са паразитологијом завршила је 2007. године у ВМА УО у Београду. Члан је Српског лекарског друштва, Лекарске коморе Србије и Српског удружења за клиничку микробиологију.

Објављени радови из докторске дисертације:

1. Ђурић-Петковић D, Šuljagić V, Begović Kuprešanin V, Rančić N, Nikolić V. Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Infection during the Circulation of Alpha, Delta, or Omicron Variants: A Retrospective Cohort Study in a Tertiary Hospital in Serbia. *Vaccines (Basel)*. 2024 Feb 18;12(2):211. doi: 10.3390/vaccines12020211. M21
2. Šuljagić V, Ђурић-Петковић D, Lazić S, Mladenović J, Rakonjac B, Опаčić D, Ljubenović N, Milojković B, Radojević K, Nenezić I, Rančić N. Epidemiological Predictors of Positive SARS-CoV-2 Polymerase Chain Reaction Test in Three Cohorts: Hospitalized Patients, Healthcare Workers, and Military Population, Serbia, 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 17;20(4):3601. doi: 10.3390/ijerph20043601. M21