



Euroopa Liit  
Euroopa  
Regionaalarengu Fond



Eesti  
tuleviku heaks

## Programmi RITA tegevuse 1 projekti

„COVID-19 haigusjuhtumite analüüs ja riskirühmade väljaselgitamine Eestis“

### LÕPPARUANNE

Uuringu tellis Sotsiaalministeerium ja uuringut rahastab Eesti Teadusagentuur Euroopa Regionaalarengu Fondist toetatava programmi „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevuse 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine“ kaudu.

**Raporti koostasid: Anneli Uusküla, Tatjana Meister, Ruth Kalda, Kadri Suija, Marko Piirsoo, Raivo Kolde, Lili Milani, Liis Karo-Astover.**

## Uuringu läbiviijad



Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

Arvutiteaduse instituut

Tehnoloogia instituut

Genoomika instituut

Ränilinna perearstikeskus

## Sisukord

EXECUTIVE SUMMARY .....	6
1. Sissejuhatus.....	9
1.1 Uus pandeemia .....	9
1.1.1 Immuunvastus nakkusele .....	10
1.1.2 COVID-19 (haigus).....	11
1.1.3 Haiguse tõsiduse riski prognoosimine .....	11
1.2 COVID-19-epideemia Eestis (2020–2022) (Koroonakaart 2022).....	12
1.3 Uuringu eesmärgid ja põhilised uuringu küsimused.....	13
2. Rahvastikupõhine COVID-19 haigestumuse, raske haiguse riskitegurite ja haiguse kulu uuring	16
2.1 SARS-CoV-2-ga nakatumise ja haiguse raske kulu riskifaktorid .....	16
2.2 COVID-19 ägeda haiguse raskete kuluvormidega isikute soo ja vanuse võrdlus haigust kergelt või keskmise raskusega põdenud inimestega.....	18
2.3 COVID-19 põdemise pikaajaline mõju .....	20
2.3.1 Uute haiguste avaldumus COVID-19 järel haigust raskelt põdenute hulgas .....	21
2.3.2 Suremus peale ägeda COVID-19 põdemist – jälgimine 12 kuu jooksul .....	22
2.3.3 Surmapõhjuste analüüs.....	25
3. COVID-19-sse haigestunute jälgimisuuring (kuni 12 kuud pärast haigestumist).....	28
3.1 Jälgimisuuringusse kaasatud uuritavate kirjeldus.....	28
3.2 Nakatumisteed küsimustiku vastuste alusel.....	32
3.3 Infovahetus ja isolatsioonis püsimine COVID-19 põdemise ajal .....	33
3.4 COVID-19 raske kuluga seotud tegurite analüüs (Kirss K, 2022).....	34
3.5 COVID-19 äge periood: patsientide kirjeldatud kaebused COVID-19 põdemise ajal ja nende seos COVID-19 raskusastmega (Kirss K, 2022) .....	37

3.6	Uuritavate hinnang oma tervisele COVID-i põdemise järel (Kirss K, 2022).....	39
3.7	Tervisekaebuste esinemine kuus kuud peale COVID-19 põdemist ja nende seos haiguseelse perioodi ja COVID-19 põdemise ajal esinenud sümptomitega .....	40
4.	Covid-19 läbi põdenud isikute humoraalse ja rakulise immuunvastuse analüüs .....	44
4.1	Humoraalne immuunvastus COVID-19 läbi põdenud isikute seas.....	44
4.2	Rakuline immuunsus.....	55
5.	COVID-19 läbi põdenud isikute geneetiliste riskifaktorite väljaselgitamine .....	60
5.1	CORIVA proovide genotüpiseerimine .....	60
5.2	Genoomianalüüsi tulemused.....	60
6.	Haigestumise, haiguse raske kulu ja covid-19-sse suremise riski hindava mudeli adopteerimine ja valideerimine Eestis .....	64
6.1	Andmestiku viimine OMOP-kujule.....	64
6.2	Andmeväljastused .....	64
6.3	Andmete teisendamine OMOP-kujule.....	65
6.4	Riskimudelite loomine ja valideerimine .....	65
6.5	Riskimudelite õppimine Eesti andmetel .....	67
6.5.1	Masinõppemeetodi valik.....	68
6.5.2	Lõplik mudel .....	70
6.5.3	<b>Vaktsineeritud isikud</b> .....	72
6.6	Mudeli rakendamine geenivaramu andmetel .....	72
6.7	Osalemine rahvusvahelistes uuringutes .....	73
6.8	Erilist huvi pakkuvate COVID-19 kõrvalnähtude uuring.....	74
7.	Poliitikasoovitused.....	75
7.1	Tervishoiu korraldus .....	75
7.2	Pandeemia reageerimise võimekuse tõsmine ja säilitamine .....	76

7.3	Eesti terviseandmete kasutustõhususe tõstmine .....	76
8.	Kokkuvõte.....	77
9.	Publikatsioonid .....	81
10.	Kasutatud kirjandus.....	82
11.	Lisad .....	88

## EXECUTIVE SUMMARY

CORIVA "(RITA1 / 02-120 agreement no. 7.2-2 / 20/15) is a project funded by the Estonian Research Council through the European Regional Development Fund-supported program "Strengthening Sectoral Research and Development" (RITA) Activity 1 "Supporting Strategic R&D Activities".

The CORIVA project is a systematic analysis of the incidence, severity of the disease, immune response and health consequences of SARS-CoV-2 infections in Estonia, enabling informed decisions to be made in future outbreaks and developing the use of health / administrative data for medical decision support, public health monitoring and, for the interventions evaluation. The project ran from 4 September 2020 to 21 March 2022.

On 11th March 2020, the World Health Organization (WHO) characterised COVID-19 — a condition caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) — as a pandemic. By the second anniversary of the epidemic, the world has passed the milestone of over 479 million confirmed cases and over 6 million deaths reported globally. In Estonia, up to April 2022, 560 233 SARS-CoV-2 cases and close to 2500 deaths have been recorded.

This nationwide, population-based cohort study used electronic health care data linked with SARS-CoV-2 testing, Estonian population registry, and death records in total of the 414380 individuals (66 295 SARS-CoV-2 infected and 348 085 population based control subjects). We assessed risk factors associated with SARS-CoV-2 infection, factors related to more severe course of the COVID-19, and long-term effects of SARS-CoV-2 infection on mortality. Further, to collect detailed and multifaceted data on COVID-19 and post-acute infection health status, we recruited 370 individuals for a follow-up study via the family physician practices in Estonia. In this arm of the project human immune response to SARS-CoV-2 infection, and human genetic factors influencing SARS-COV-2 infection and / or its course were explored.

Last but not least we translated large-scale personal data into a structured Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) format that allows rapid and standardized analysis, and we tested this to utilize the risk models developed internationally by OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics) consortium.

Based on the results of a population-based study, we can say that the risk of SARS-CoV-2 infection does not differ between the sexes and that people of all ages become infected. Focusing on the most vulnerable groups (e.g. vaccination) is not enough to limit the spread of the infection in the

population. The risk of infection is higher in people with serious comorbidities - cardiovascular, liver and kidney disease. Obesity is an important independent risk factor for infection.

In Estonia, 6.5% of all those infected with the SARS-CoV-2 virus were hospitalised for care in the acute phase of COVID-19 (26% of those hospitalised required intensive care), and 1.5% died during the acute phase of the COVID-19. Increasing age is the most important risk factor for the severe course of the COVID-19 -- 10% of people aged 60-69, 22% of those aged 70-79 and 63% of those over 80 died in the acute phase of the COVID-19. Patients with chronic diseases have a significantly higher risk of developing severe COVID-19 than people without the disease. Multimorbidity is also a strong risk factor for severe COVID-19. Among chronic diseases, none of the specific group of diseases / pathologies exhibited substantially stronger unfavourable effect.

Increased risk of death from COVID-19 is not limited to the acute episode of SARS-CoV-2 infection, and having had SARS-CoV-2 carries with it a substantially increased mortality in the following 12 months. Within 1-year follow up, 60,6% of all deaths among SARS-CoV-2 cases occurred in individuals with severe or critical acute COVID-19. Continuing post-acute SARS-CoV-2 increased mortality by broad array of causes among older individuals calls for multi-disciplinary and targeted interventions to prevent these deaths.

Among the COVID-19 patients recruited at the family physician practices in Estonia, non-Estonian ethnicity, (increasing) age, overweight, and number of pre-COVID co-morbid conditions predicted more severe course of the COVID-19. About one-fifth of the study participants (21.6%) were affected by long- COVID-19, a health condition, in which disturbing symptoms persist or appear after the acute phase of COVID-19, reducing the quality of life. Having long-COVID-19 was not associated with the severity of the acute phase COVID-19. Long- COVID-19 was associated with gender (more common in women) and increasing number of symptoms reported in the acute phase of COVID-19.

Analysis of the immune response of the subjects involved into the study showed that most of the patients recovered from COVID-19 had developed both humoral and cellular immune response. SARS-CoV-2 S1/N reactive IgG and/or IgM antibodies were detected in 92% of the subjects half a year after the disease. In part this high percentage of SARS-CoV-2 antibody positive subjects might be due to the fact, that some of them were vaccinated at the time of inclusion into the study. Older non-vaccinated subjects had developed higher SARS-CoV-2 antibody titers than younger ones, indicating a correlation between the age and humoral immunity. There was no such correlation found within vaccinated subjects. Usage of ACE inhibitors resulted in higher SARS-CoV-2 antibody titers, this effect was not related to the age of the subject.

Genetic analyses of included study participants suggest that polygenic risk scores can be used to predict the severity of the COVID-19 disease. Individuals with the highest risk (10% with the highest PRS value) are twice as likely to require hospitalization and three times as likely to require intensive care when compared to participants with lower risk scores. Based on CORIVA data, it can be concluded that the risk of hospitalization is even higher (five times the risk of requiring hospitalization, but the 95% confidence intervals are wide - 1.9-15.5), however, a larger sample would be needed to confirm this estimation.

When training risk models for COVID-19 severity, we relied on OMOP common data model. After transforming the administrative data described above into the format, we tested if we can use the risk models developed internationally by OHDSI consortium on these data. We showed that technically we can apply the models. However, the performance of the models was unsatisfactory for practical use, since the best results were obtained by the simplest model, using only age and gender in its predictions. Thus, we concentrated on developing risk models on Estonian data. We demonstrated that complex machine learning based models were accurate and the performance increased when including more predictors such as prescriptions and procedures. The resulting models also generalized over time – the risk models trained on second wave of COVID-19 did not lose performance on estimating risk for third wave patients. To demonstrate transferability of the developed risk models, we showed that the model predictions can be calculated also on the Estonian Biobank dataset that was independently transformed into OMOP common data model.

Evidence and competence developed in collaboration with different research groups is an important platform for the development of a learning health system.



## 1. Sissejuhatus

„CORIVA“ (RITA1/02-120 leping nr 7.2-2/20/15) on Eesti Teadusagentuuri algatatud valdkondliku teadus- ja arendustegevuse (TA) toetamise programmi RITA1 projekt, mille eesmärk on Eestis SARS-Cov-2-ga nakatunute haigestumise, haiguse kulu tõsidusastme, immuunvastuse ja nakkuse tervisetagajärgede süsteemne analüüs. See võimaldab teha informeeritud otsuseid tulevaste nakkuspuhangute korral ja arendab tervise-/administratiivandmete kasutamist meditsiiniliseks otsusetoeaks, rahvatervise seireks, terviseteenuste planeerimiseks ning meetmete tõhususe ja põhjendatuse analüüsiks. Projekt toimus 4. septembrist 2020 kuni 21. märtsini 2022. Uuringut rahastas Eesti Teadusagentuur Euroopa Regionaalarengu Fondist toetatava programmi „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevuse 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine“ kaudu. Uuringu tellijaks oli Sotsiaalministerium.

Uuringuks andis tõuke 2020. aasta alguses vallandunud COVID-19-pandeemia. SARS-CoV-2-nakkus oli inimkonnale uus, samuti ei olnud valmis nii kiireks, mastaapseks ja tõsiste tagajärgedega epideemiaks. COVID-19-epideemia on meie elu mõjutanud määral, mida ei osanud ilmselt mitte keegi ette näha. Seni on pandeemia põhjustanud enam kui 6 miljonit surma kogu maailmas ja ei ole kaugeltki läbi.

COVID-19 vaktsiiniprogrammi edu Euroopas ja ka Eestis näitab, et pandeemia tõkestamise kogemuses on nii positiivseid kui ka negatiivseid õppetunde. Tulevaste pandeemiate tõenäosuse tõttu peab õppimine toimuma kiiresti. Projekt „CORIVA“ on üks panus tõendusbaasi ja kompetentsi arendusse. Teaduspõhine teadmine areneb väljakutsete lahendamise ja diskussiooni kaudu. Uusi ideid testitakse enne nende kasutuselevõttu rahvatervise praktikas või haiguste ravis.

### 1.1 Uus pandeemia

21. sajandi kolmanda kümnendi alul seisab kogu maailm silmitsi eksistentsiaalse tervisekriisiga: uudse koroonaviiruse põhjustatud haigusega COVID-19 (*coronavirus (COVI) disease (D)*), mille põhjustaja on koroonaviirus SARS-CoV-2. Tervisesüsteemidel puudub varasem kogemus haiguse ja kaugtagajärgede raviks ning ennetuseks. Vajalik tõendus tegutsemiseks koguneb paralleelselt pandeemiaga.

### 1.1.1 Immuunvastus nakkusele

Inimorganismi immuunvastus SARS-CoV-2 suhtes hõlmab nii rakkude vahendatud immuunsust kui ka viirusvastaste antikehade tootmist. T-lümfotsüütide vastust SARS-CoV-2 teravikvalgule (S-valk, ingl *spike protein*) on kirjeldatud ja see korreleerub hästi IgG- ja IgA-antikehade tiitritega COVID-19-ga patsientidel. Võimalik, et S-valgul on oluline mõju pikaajalisele immuunvastusele (Grifoni A, 2020; Weiskopf D, 2020; Ou X, 2020). Et enamiku akuutsete viirusinfektsioonide vastu tekib pikaajaline T-rakuline immuunvastus, on analoogselt mõistlik oletada, et see on nii ka SARS-CoV-2 puhul (Sallusto F, 2010). Väga huvitavad on Rootsi teadlaste (eel)publitseeritud tulemused, kus näidatakse, et asümptomaatiliste ja/või kergekujulise COVID-19-ga patsientide puhul on spetsiifiline T-rakuline vastus (just T-mälurakuline) leitav kaks korda sagedamini kui SARS-CoV-2 antikehad (Takuya S, 2020).

Enamikul SARS-CoV-2-ga nakatunud inimestest ilmneb antikehade vastus 5. kuni 21. päeval pärast nakatumist. Kergetel juhtudel võib antikehade (s.o IgM, IgG) teke võtta kauem (neli nädalat või rohkem) ja vähestel juhtudel antikehi üldse ei tuvastata (st nad jäävad seronegatiivseks, vähemalt uuringute ajakavas) (ECDC 2020). SARS-CoV-2-vastaste antikehade teke (nende tuvastamine) ei näita otsest kaitsvat immuunsust ja see, millised on COVID-19 kaitse immunoloogilised faktorid, pole veel kindlaks tehtud. SARS-CoV-2 antikehavastuse püsivus ei ole veel teada. Võrdluseks on näidatud, et SARS-CoV-1-vastased IgG- ja IgM-antikehad säilivad 90%-l patsientidest veres kaks aastat peale nakatumist, kuid enamasti seejärel kaovad (Wu LP, 2007). MERS-CoV-vastased antikehad kaovad aja jooksul ja homoloogsed reinfektsioonid hooajalise CoV-ga on võimalikud (Kellam P, 2020). Lisaks teadmisele, et primaarne SARS-CoV-2-ga nakatumine kaitseb reesusmakaake reinfektsiooni eest (Bao L, 2020), on veel tõendusmaterjali, mis seab kahtluse alla reinfektsioonide juhtude kirjeldused COVID-19-st paranenutel (Kirkcaldy RD, 2020). Teadmata on suu- ja ninaõõne limaskestades tekkivate SARS-CoV-2-vastaste IgA-tüüpi antikehade tekke dünaamika ja püsimine. IgA-tüüpi antikehade olemasolu võib olla oluline taasnakatamist ennetav tegur, kuna on võimalus, et viirus hävitatakse juba enne rakku sisenemist.

Inimese immuunvastusega seotule (sh selle püsivus ja korduva nakatumise eest kaitsva mõju hindamine) annavad vastused pikaajalised SARS-Cov-2 läbipõdenute immuunvastuse jälgimise uuringud.

### 1.1.2 COVID-19 (haigus)

Nagu ka teised hingamisteede viirused (MERS-CoV ja gripiviirused) kahjustab SARS-CoV-2 kopsu, põhjustades difuusseid alveolaarseid kahjustusi. SARS-CoV-2-nakkuse iseloomulik tunnus on veresoonte endoteeli tõsine kahjustus koos laialt levinud tromboosi, mikroangiopaatia ja angiogeneesiga (Ackermann M, 2020). Raske COVID-19 peamine komplikatsioon on äge respiratoorne distressi sündroom (ÄRDS), millega kaasneb düspnoe ja äge hingamispuudulikkus ning mis nõuab mehaanilist ventilatsiooni. Arvatakse, et raske COVID-19 on seotud koagulopaatia, mis esineb tromboosina eri elundites (Cui S, 2020; Tang N, 2020) tingituna SARS-CoV-2 põhjustatud endoteelirakkude kahjustusest. Lisaks tagajärgedele hingamisteedes on raske COVID-19 seotud kardiovaskulaarsete tagajärgedega, nagu müokardi kahjustus, rütmihäired, kardiomüopaatia ja südamepuudulikkus (Driggin E, 2019), ägeda neerukahjustusega (võib nõuda neeru siirdamist) (Cummings MJ, 2020) ning neuroloogiliste tüsistustega, nagu entsefalopaatia (Helms J 2020), entsefaliit (Moriguchi T, 2020) ja äge isheemiline insult. Tõendus, millised on SARS-CoV-2-nakkuse põdemise kaugtagajärjed tervisele, alles koguneb.

### 1.1.3 Haiguse tõsiduse riski prognoosimine

COVID-19 riskifaktoreid kirjeldanud uuringute (Zhou F, 2020; Williamson E, 2020) põhjal on arendatud haiguse tõsiduse riskimudeleid (Docherty AB, 2020; Urwin SG, 2020). Samas erinevad märgatavalt üksikute kohortide põhjal saadud tulemused (Burn E, 2020) (tõenäoliselt seoses kallutatusega (Wynants L, 2020) ja hinnangute usaldusväärsus ei ole enamasti valideeritud (Urwin SG, 2020).

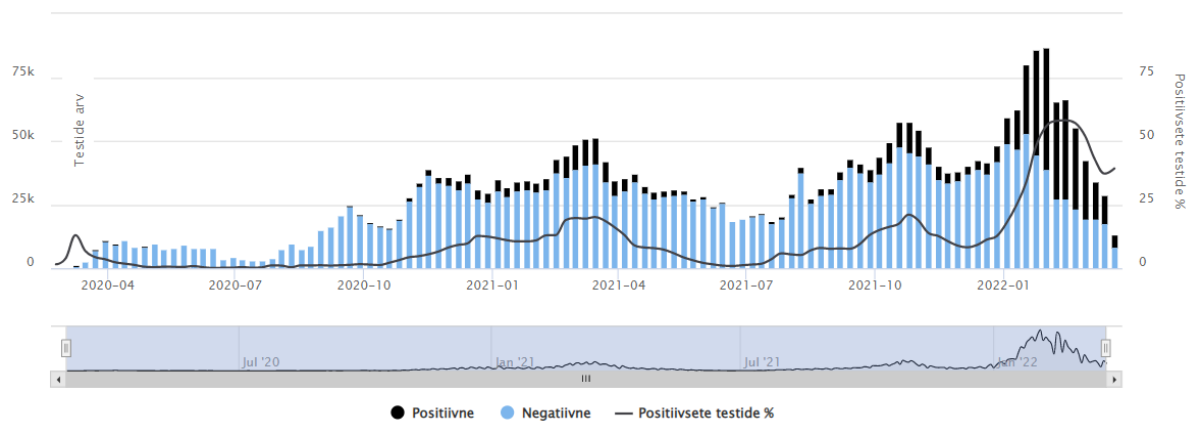
Usaldusväärsete mudelite loomiseks on vajalik rahvusvaheline koostöö populatsioonipõhiste andmestike ühendamisel ning loodud mudelite võrdlemisel ja valideerimisel (Jordan RE 2020). Selleks tuleb terviseandmete allikad eri riikidest ja organisatsioonidest ühtlustada, et oleks võimalik rakendada sarnaseid mudeleid ja uurimisprotokolle. Hea näide on konsortsium The Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) (OHDSI 2022), mis tegi tänu ühtsele andmeformaadile (CDM – Common Data Model) Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) (OMOP 2020) COVID-19 riskifaktorite uuringu, kasutades korrara mitme riigi andmebaase. Euroopa IMI (Innovative Medicines Initiative, IMI 2021) projekti EHDEN (The European Health Data & Evidence Network, EHDEN 2020) raames arendatakse seda lähenemist edasi, luues andmeallikate võrgustikku, mis hõlmab üle 200 000 COVID-19 positiivse testitulemusega inimese ning arendab riskimudelid ka tulemitele nagu hospitaliseerimine ja surm (Williams RD, 2020). Täpsete ja valideeritud riskimudelite saamise oluliseks võimaluseks on koostöö rahvusvaheliste võrgustikega.

## 1.2 COVID-19-epideemia Eestis (2020–2022) (Koroonakaart 2022)

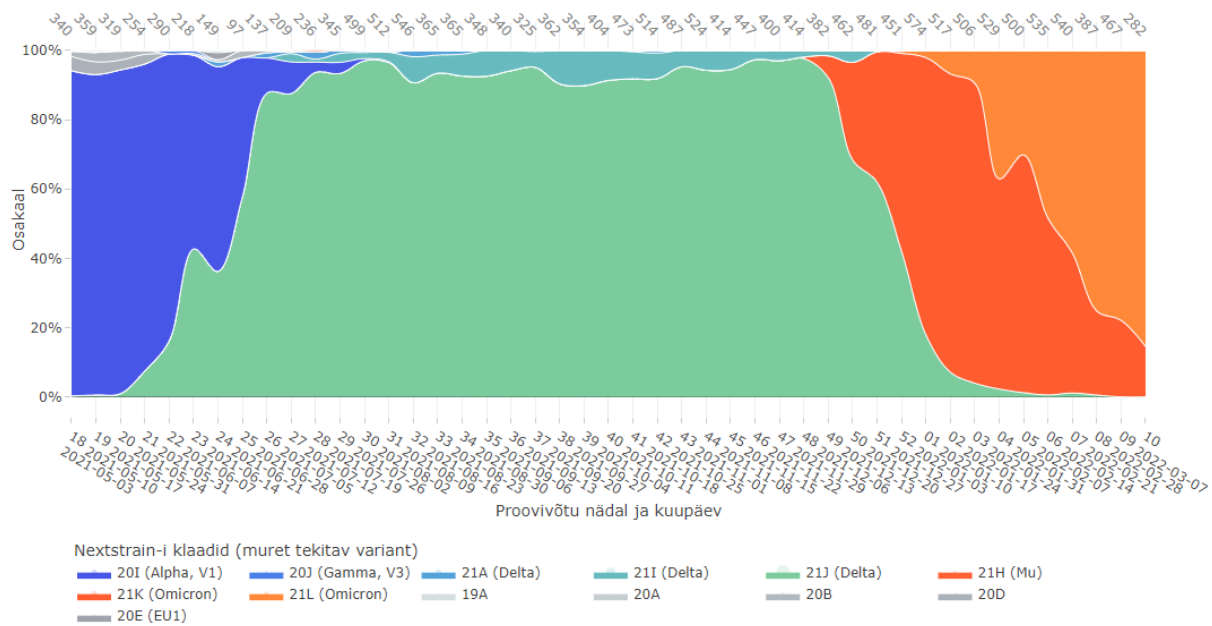
Joonistel 1 kuni 3 on esitatud COVID-19 epideemia kulu olulisimad indikaatorid Eestis.



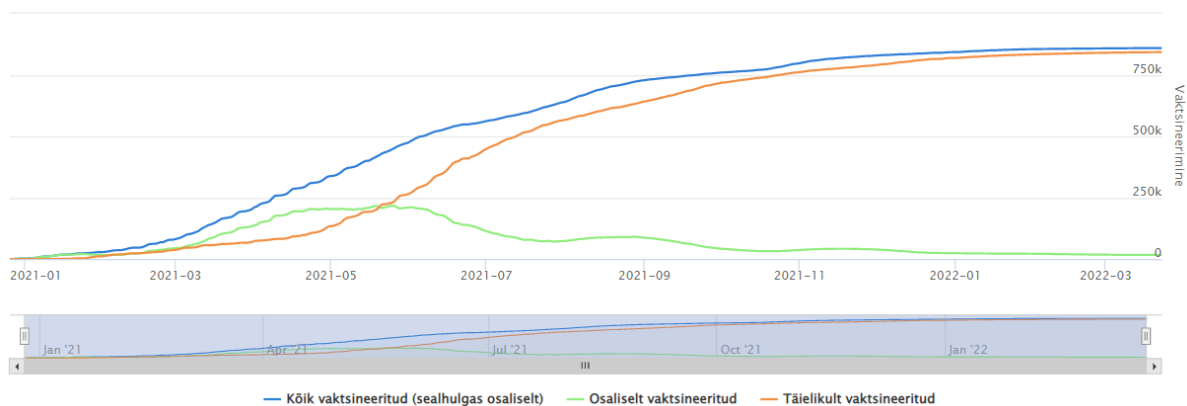
Joonis 1A. COVID-19 haigestumus Eestis (14 päeva keskmine 100 000 elaniku kohta; 26.02.2020–23.03.2022)



Joonis 1B. Testimise intensiivsus ja positiivsete testide määr Eestis (24.02.2020–23.03.2022)



Joonis 2. SARS-CoV-2 klaadide osakaalud proovide võtmise kuupäeva järgi Eestis (03.05.2021–03.07.2022)



Joonis 3. COVID-19 vastu vaktsineerituse tase Eestis (26.12.2021–23.03.2022)

### 1.3 Uuringu eesmärgid ja põhilised uuringu küsimused

Uuringu eesmärk on süsteemselt analüüsida Eestis SARS-Cov-2-ga nakatunute haigestumist, haiguse kulu tõsidusastet, immuunvastust ja nakkuse tervisetagajärgi. Analüüs võimaldab teha informeeritud otsuseid tulevaste nakkuspuhangute korral ja arendab tervise-/administratiivandmete kasutamist meditsiiniliseks otsusetooks, rahvatervise seireks, tervisteenuste planeerimiseks ning meetmete tõhususe ja põhjendatuse analüüsiks.

Planeeritud uuringute tegemine on kooskõlastatud Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomitees (protokollid 323/T-28 (21.09.2020) ja 330/T-10 (16.11.2020)).

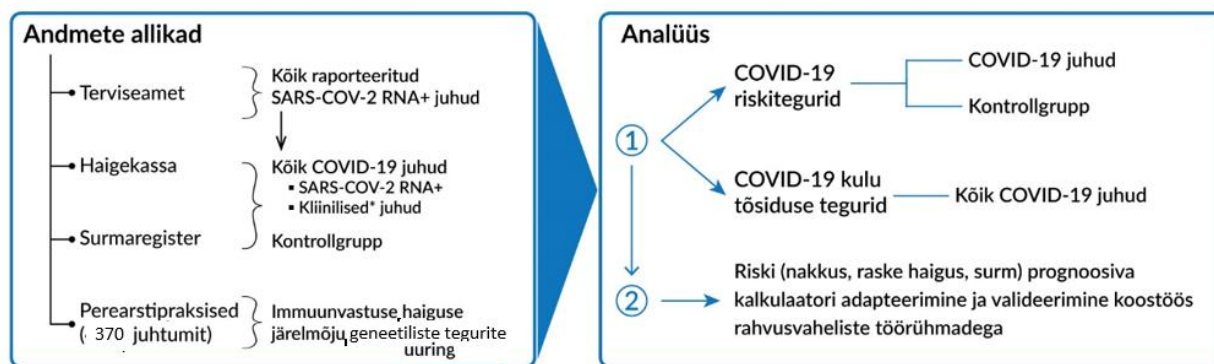
Põhilised küsimused, millele soovisime uurimistöö käigus vastused leida, on järgmised:

1. Milline on Eestis SARS-CoV-2-viirusega nakatunute haigestumise profiil?
2. Millised on erineva COVID-19 haiguskulu tõsiduse põhjused ja mil määral mõjutab seda inimeste varasem terviseprofiil (sh kaasuvad haigused ja ravimid), tervisekäitumine, valitud füsioloogilised ja geneetilised taustatunnused?
3. Milline on COVID-19 erineva haiguskulu ja taustatunnustega inimestel SARS-CoV-2-nakkuse tagajärjel tekkiv immuunreaktsioon ja selle kestus?
4. Kuidas mõjutab eri tõsidusega COVID-19 läbipõdemine inimeste edasist tervist?
5. Kas on võimalik elanikkonna rühmadesse jaotamine viirusesse haigestumise riski alusel, sh elanike riskirühmade väljaselgitamine ennetavate meetmete (nt informeerimine, vaksineerimine) rakendamiseks?

Eesmärkide saavutamiseks tehtud uuringud:

- 1) kõigi Eestis SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivselt testitud ja/või kliinilise COVID-19 diagnoosi saanud inimeste haigestumise ning haiguse kulu jälgimine;
- 2) perearstikeskustes tehtav eri raskusastmega COVID-19 läbi põdenud isikute jälgimisuuring; COVID-19 läbi põdenud isikute humoraalse ja rakulise immuunvastuse analüüs ning võimalike geneetiliste riskifaktorite väljaselgitamine (geenianalüüs);
- 3) haigestumise, haiguse raske kulu ja COVID-19-sse suremise riski hindava mudeli adopteerimine ja valideerimine Eestis.

Uuringu meetoodika on ülevahtlikult esitatud joonisel 4 ja detailselt kirjeldatud lisas 1.



\* COVID-19 juhud, mis on diagnoositud kliiniliselt/epidemioloogiliselt ja viirusele pole laboratoorset kinnitust

Joonis 4. Uuritavate määratlemine, uuringu küsimused ning andmete allikad.

Kuna uuring on väga mahukas ja katab SARS-CoV-2 nakkusega seotud viis valdkonda, on lõpparuande põhitekst koostatud ülevahtliku kokkuvõtteks ning detailsem info antakse edasi lisades. Lõpparuande eesmärk on anda lugejale projektist ja selle tulemustest sisukas ülevaade.

Peatükis 2 kirjeldatakse SARS-CoV-2-ga nakatumise ja haiguse COVID-19 raskete kuluvormidega seotud tegureid, mida on hinnatud üleriigiliste terviseandmebaaside andmete põhjal, analüüsid Eestis COVID-19-epideemia esimesel aastal nakatunud enam kui 60 000 inimese andmeid. Lisaks analüüsitakse COVID-19 läbipõdemise mõju suuremusele kuni aasta jooksul peale positiivset SARS-CoV-2 PCR-testi tulemust.

Peatükis 3 kirjeldatakse detailselt perearstide praksiste kaudu jälgimisuuringusse kaasatud COVID-19-sse haigestunute haiguse kulgu ja nende terviseseisundit peale ägedast COVID-19-st paranemist.

Peatükis 4 hinnatakse COVID-19-sse haigestunutelt pärast põdemist korduvalt kogutud vereanalüüside põhjal inimese immuunvastust SARS-CoV-2-nakkusele – selle väljendumist ja püsivust ajas.

Peatükis 5 esitatakse nüüdisaegne tõendus SARS-COV-2-nakkuse ja/või selle kulgu mõjutavatest inimgeneetika teguritest.

Peatükis 6 kirjeldatakse arvutiteadlaste tööd – mastaapsete isikupõhiste andmete üleviimist kiiret ja standardiseeritud analüüsi võimaldavasse formaati. Selline kompetents on oluline platvorm õppiva tervisesüsteemi (ingl *learning health system*) kujunemisel.

## 2. Rahvastikupõhine COVID-19 haigestumuse, raske haiguse riskitegurite ja haiguse kulu uuring

### 2.1 SARS-CoV-2-ga nakatumise ja haiguse raske kulu riskifaktorid

SARS-CoV-2 positiivse RNA-testi sai ajavahemikul 26.02.2020–28.02.2021 kokku 66 295 inimest, mittehaigestunud isikutest koosnevasse võrdlusrühma kuulus 254 958 isikut. Positiivse testi saanutest 14% olid alla 20-aastased, 62% 20–59-aastased ja 23,5% 60-aastased või vanemad. Haigestunud isikutest 6,4%-l oli üks kaasuv krooniline haigus ja 3,8%-l kaks või enam kaasuvat kroonilist haigust. Tabelis 1 on toodud kahe rühma võrdlus. Positiivse testi saanud isikud olid mõnevõrra vanemad (keskmine vanus 44,1 vs. 42,3 aastat,  $p < 0,001$ ), haigemad (kaasuvate krooniliste haigustega 10,2% vs. 7,3%,  $p < 0,001$ ) ja nende hulgas oli rohkem naisi (54% vs. 51%,  $p < 0,001$ ) kui võrdlusrühmas. Seetõttu tuleb riskitegurite analüüs kohandada soole, vanusele ja kaasuvate haiguste arvule.

Tabel 1. SARS-CoV-2-ga nakatumise riskiga seotud tegurid Eestis (2020–2021)

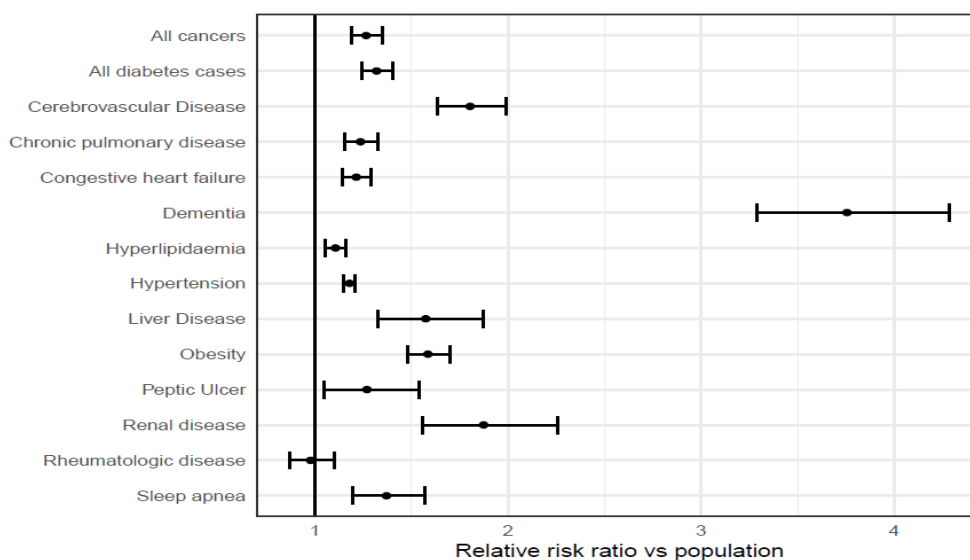
Tunnus	COVID-19 rühm		Võrdlusrühm		Šansside suhe OR (95% CI) kohandatud vanusele, soole ja Charlsoni indeksile
	n	%	n	%	
<b>N</b>	66 295		254 958		
<b><i>Sotsiaal-demograafilised näitajad</i></b>					
<b>Naised</b>	35 808	54,01	130 600	51,22	1,1 (1,08–1,12), $p < 0,001$
<b>Vanus, keskmine (sd)</b>	44,1	(20,6)	42,3	(22,9)	1,02 (1,02–1,03), $p < 0,001$
<b>Vanus (min-max)</b>	0	103,7	0	103,6	
<b>Vanuserühm (aastat)</b>					
<b>0–9</b>	2289	3,45	24 584	9,64	0,34 (0,32–0,35), $p < 0,001$
<b>10–19</b>	7219	10,89	25 962	10,18	1,01 (0,98–1,05), $p = 0,452$
<b>20–29</b>	8226	12,41	28 286	11,09	1,06 (1,03–1,1), $p < 0,001$
<b>30–39</b>	11 704	17,65	42 522	16,68	1
<b>40–49</b>	11 188	16,88	37 473	14,7	1,08 (1,05–1,11), $p < 0,001$
<b>50–59</b>	10 096	15,23	32 580	12,78	1,1 (1,06–1,13), $p < 0,001$
<b>60–69</b>	8253	12,45	29 469	11,56	0,95 (0,92–0,98), $p = 0,002$
<b>70–79</b>	3818	5,76	20 048	7,86	0,61 (0,59–0,64), $p < 0,001$
<b>80+</b>	3502	5,28	14 034	5,5	0,78 (0,74–0,81), $p < 0,001$
<b><i>Kaasuvad haigused aasta jooksul enne COVID-19/uuringu aluskuupäeva</i></b>					



<b>Charlsoni indeks, keskmine (sd)</b>	0,15 (0,52)	0,11 (0,43)	1,19 (1,17–1,21), p < 0,001
<b>Charlsoni indeks</b>			
<b>0 punkti</b>	59 536 89,8	236 288 92,68	
<b>1–2 punkti</b>	4246 6,4	12 226 4,8	1,31 (1,26–1,36), p < 0,001
<b>3 või enam punkti</b>	2513 3,79	6444 2,53	1,47 (1,40–1,54), p < 0,001
<b>Rasvumine</b>	1163 1,75	2474 0,97	1,61 (1,50–1,73), p < 0,001

Igal uuritaval isikul leiti haigekassa arvetel olevate põhidiagnooside põhjal enne uuringu algust olemasolevad kaasuvad haigused (vajalik oli kas ühe haigladiagnoosi või kahe ambulatoorse diagnoosi olemasolu vähemalt 30-päevase vahega vastava RHK-10 diagnoosikoodiga ühe aasta jooksul enne uuringu alguse kuupäeva) ja arvutati Charlsoni multimorbiidsuse indeks (Quan H, 2005; Quan H, 2011; Stagg V, 2007).

Oluliselt suurem šans olla SARS-CoV-2 RNA-positiivne võrreldes võrdlusrühmaga oli dementsel isikutel (OR 3,77; 95% CI 3,3–4,31), neerukahjustusega isikutel (OR 1,88; 95% CI 1,56–2,26), peaajuveresoonte haigustega isikutel (OR 1,81; 95% CI 1,64–2,00); maksahaigusega isikutel (OR 1,58; 95% CI 1,33–1,87); diabeediga isikutel (OR 1,33; 95% CI 1,25–1,41); vähihaigetel isikutel (OR 1,27; 95% CI 1,19–1,35); kroonilise kopsuhaigusega isikutel (OR 1,24; 95% CI 1,16–1,33), südamepuudulikkusega isikutel (OR 1,22; 95% CI 1,15–1,29), rasvunud isikutel (OR 1,61; 95% CI 1,5–1,7), kõrgvererõhutõvega isikutel (OR 1,19; 95% CI 1,16–1,23) ja hüperlipideemiaga isikutel (OR 1,11; 95% CI 1,05–1,16) (vt tabel 1, joonis 5).



Joonis 5. SARS-CoV-2-ga nakatumise riskiga seotud haigused Eestis (2020–2021)

## 2.2 COVID-19 ägeda haiguse raskete kuluvormidega isikute soo ja vanuse võrdlus haigust kergelt või keskmise raskusega põdenud inimestega

Positiivse SARS-CoV-2 RNA testi saanud isikute haiguse raskust ägedas perioodis hinnati kahe nädala jooksul enne kuni nelja nädala jooksul pärast positiivse testi saamist haigekassa raviarvete alusel. Kergelt või keskmiselt haigestus 91,7% isikutest (arsti juurde ei pöördunud 12,5%, ainult ambulatoorset arstiabi vajas 79,3%), haiglaravil (kuid mitte intensiivravil) oli 4,8%, raskelt haigeid intensiivravi vajavaid isikuid oli 1,7% ja suri 1,5% uuritavatest (tabel 2). Kohandatud haiglaravivajaduse määratlemise definitsiooni rakendades oli COVID-19 tõttu haiglaravi vajanute osakaal 4,93% (95% CI 4,76–5,10) kõigist SARS-CoV-2 suhtes positiivselt testitud (n = 3268) (Baum U, 2022).

Tabel 2. SARS-CoV-2-nakkuse kulu vormid COVID-19 ägedas perioodis, Eestis (2020–2021).

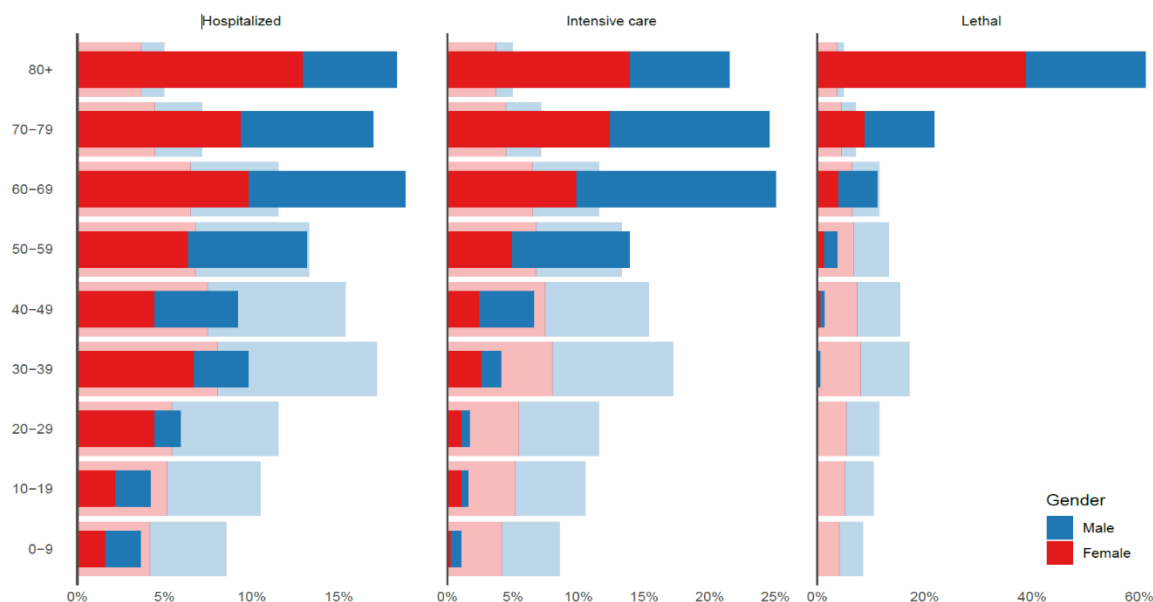
COVID-19 ägeda haiguse kulg		n	%
<b>Kerge</b>	Arsti poole mittepöördunud	8287	12,50
<b>Keskmine</b>	Ambulatoorne arstiabi (eri- või perearst)	52 558	79,28
<b>Mõõdukas</b>	Haiglaravi (ilma intensiivravita)	3198	4,82
<b>Raske</b>	Intensiivravil	1129	1,70
<b>Surnud</b>	Surm (4 nädala jooksul)	970	1,46

Kergelt või keskmiselt haigestunute keskmine vanus oli 42,0 aastat (vahemikus 0–103,7), kaks kolmandikku (65,2%) olid nooremad kui 50-aastased, naised oli üle poole (54%) ja 7,7%-l isikutest oli üks või rohkem kaasuvat haigust. Haiglaravi vajanute keskmine vanus oli 62,9 aastat (vahemikus 0–103,7), umbes neljandik (23,7%) olid nooremad kui 50 aastat, naised oli 57,4% ja kolmandikul (30%) oli mõni kaasuv haigus. Intensiivravi vajanud patsientide keskmine vanus oli 67,3 aastat (vahemikus 0–100,5), neist alla 50-aastaseid oli 12,7% ja 41% oli mõni kaasuv haigus. Surnud uuritavate keskmine vanus oli 80,9 aastat (vahemikus 30–103,5, ühe surnu vanus oli 0 aastat), alla 50-aastaseid oli nende hulgas 1,44% ja 80-aastaseid või vanemaid 62,7%. Vähemalt üks kaasuv krooniline haigus oli 58,3%-l (vt lisa 2).

Kõige tugevam seos COVID-19-haiguse raskusega oli uuritava vanusel. Joonisel 6 on näha vanus-sooline jaotus raskusastme järgi, võrdluseks on toodud kerge või keskmise haiguse raskusega uuritavad. Alla 50-aastastega võrreldes oli 50–59-aastastel üle kahe korra suurem risk haiglaravile (RRR 2,43; 95% CI 2,16–2,73), üle nelja korra suurem risk intensiivravile (RRR 4,46; 95% CI 3,55–5,6) ja ligi 9-kordne risk surra (RRR 8,61; 95% CI 4,56–16,25). Risk kasvas koos vanusega: kuni 80-aastastel ja vanematel oli 16-kordne risk haiglaravile (RRR 16,55; 95% CI 14,69–18,65),

30-kordne risk intensiivravile (RRR 33,60; 95% CI 26,95–41,88) ja erakordselt suur risk surmale (RRR 784,11; 95% CI 485,38–1341,30) võrreldes kuni 50-aastaste rühmaga (vt lisa 3).

Raskele haigusele oli väiksem risk naistel. Naistel oli võrreldes meestega šanss haiglaravile RRR 0,84 (95% CI 0,78–0,91) ja surmale 0,41 (95% CI 0,35–0,47). Erinevus meeste ja naiste vahel kasvas koos haiguse raskusega.

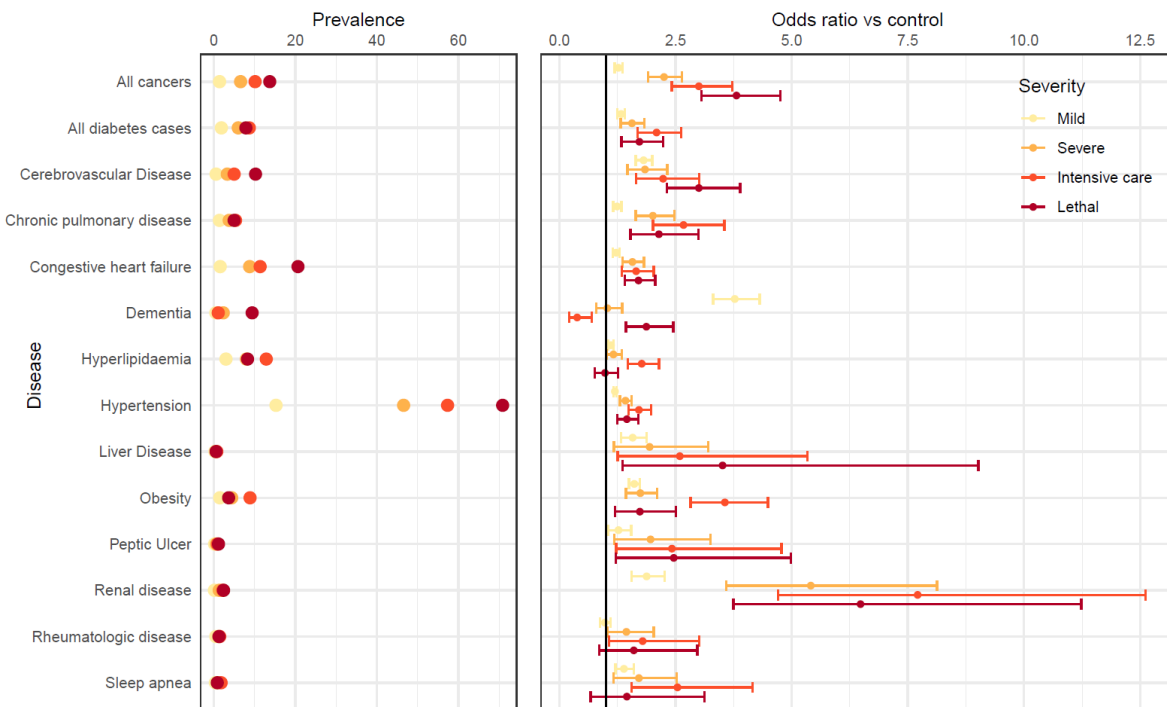


Joonis 6. COVID-19 ägeda perioodi raskete kuluvormidega isikute soo ja vanuse võrdlus haigust kergelt või keskmise raskusega põdenud inimestega Eestis (2021–2022)

Joonisel 7 on toodud COVID-19 raskuse seos kaasuvate haigustega, võrdlused on tehtud arsti juurde mittepöörduvad isikutega.

Kroonilistest haigustest näitasid tugevat seost COVID-19 raske kuluga südame-veresoonkonnahaigused ja seisundid, mis suurendavad kardiovaskulaarset riski (nt rasvumine, hüperkolesteroleemia, uneapnoe, insult anamneesis). Risk intensiivravi jaoks COVID-19 põdemise foonil oli kolmekordne nende inimeste jaoks, kelle anamneesis esines südameinfarkt (RRR 3,54; 95% CI 2,49–5,02), rasvumine (RRR 3,56; 95% CI 2,82–4,49) või perifeersete arterite aterosklerootiline haigus (3,38; 95% CI 2,21–5,18). HIV ja kroonilised neeruhaigused (mh tubulointerstitsiaal- või päsmakeste haigused, neerufunktsiooni langusega kulgev hüpertensioon või neerufunktsiooni langus muul põhjusel) näitasid kõige tugevamat seost COVID-19 raske kulu riskiga (RRR intensiivravi jaoks oli HIVi või AIDSi põdevatel patsientidel 16,77, 95% CI 3,53–79,79; neeruhaiguse jaoks 7,71, 95% CI 4,71–12,62).

Pahaloomulised kasvaja (OR 2,25; 95% CI 1,91–2,64), maksa kroonilised haigused (mh maksapuudulikkus, portaalhüpertensioon ja rasvmaks) (OR 1,94; 95% CI 1,17–3,2), 1. ja 2. tüüpi diabeet (OR 1,56, 95% CI 1,32–1,83), hüpertooniatõbi (OR 1,42; 95%CI 1,3–1,55) ja tserebrovaskulaarhaigused (nt insult, mööduv isheemiline atakk) (OR 1,84; 95% CI 1,46–2,32) suurendasid oluliselt hospitaliseerimise, intensiivravi ja surma riski SARS-CoV-2-nakkuse tagajärjel, sõltumata patsientide soost ja vanusest. (Seoste arvulised hinnangud on esitatud lisas 3).



Joonis 7. COVID-19 ägeda perioodi raskete kuluvormide seos kaasuvate haigustega; mudelid kohandatud soole, vanusele ja Charlsoni skoorile (Eesti, 2021–2022)

### 2.3 COVID-19 põdemise pikaajaline mõju

COVID-19 põdemise järgse mõju hindamiseks viisime läbi kaks analüüsi.

Esiteks hindasime uute krooniliste haiguse avaldumist võrdlevalt COVID-19 põdenute ja kontrollide hulgas. Teiseks kirjeldame suuremust kuni 12 kuu jooksul peale COVID-19 ägedat haigust ning võrdleme nii ülds suuremust kui ka põhjus-spetsiifilist suuremust COVID-19 põdenute ja kontrollide hulgas.

### 2.3.1 Uute haiguste avaldumus COVID-19 järel haigust raskelt põdenute hulgas

COVID-19 põdemise mõju hindamiseks leiti COVID-19 tõttu hospitaliseeritutele (n=3949) soovanuse ja Charlsoni skoori järgi sobitatud kontrollid (vahekorras 1:4) (n=15 511).

Tabelis 2.2. on esitatud COVID-19 ägedas faasis hospitaliseeritute hulgas haiguse järgse surma, (korduva) hospitaliseerimine ning uute haiguste esinemise risk võrreldes COVID-19 mitte põdenutega. COVID-19 raskelt põdenute hulgas esines haigusele järgenud 6 kuu jooksul oluliselt rohkem esmaselt avaldunud südamehaigusi, kroonilisi kopsu, neeru ning makshaigusi, vaimsetervise häireid ja teise tüübi diabeeti. Ka oli COVID-19 raskelt põdenute hulgas suurem suremus ning haiguste raviks hospitaliseerimise risk võrreldes SARS-CoV-2 nakkust mitte põdenutega (Tisler A, 2022).

Tabel 2.2. COVID-19 ägedas faasis hospitaliseeritute hulgas haiguse järgse surma, (korduva) hospitaliseerimise ning uute haiguste esinemise risk võrreldes SARS-CoV-2 nakkuse vabade inimestega, Eesti 2020-2021 (Tisler A, 2022)

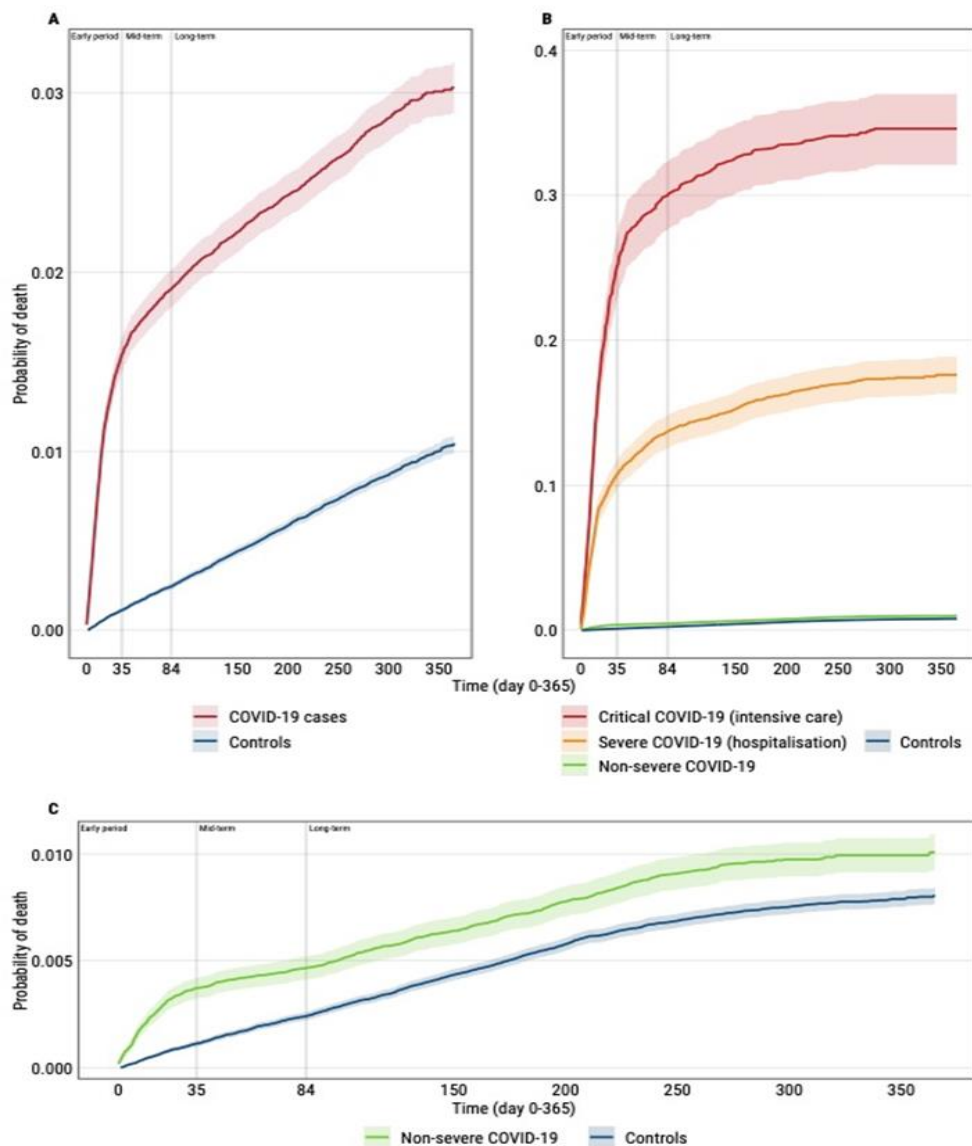
Tulemid	aHR*(95%CI)	p-väärtus
Surm	3.07 (2.68-3.51)	<0.0001
Korduv hospitaliseerimine	1.99 (1.83-2.17)	<0.0001
Esmashaigestumine		
Hüpertensioon	3.25 (2.38-4.44)	<0.0001
Isheemiline südamehaigus	2.77 (2.13-3.59)	<0.0001
Muud südamehaigused	3.49 (2.75-4.43)	<0.0001
Insult	1.58 (1.24-2.21)	0,04
Düslipoproteineemia	1.45 (0.98-2.14)	0,07
Krooniline alumiste hingamisteede haigus	3.60 (2.66-4.86)	<0.0001
Krooniline maksahaigus	2.99 (1.74-5.15)	<0.0001
Krooniline neeruhaigus	3.16 (1.48-6.73)	<0.0002
Gastriit, duadeniit	1.93 (1.47-2.52)	0,002
Dementsus	3.31 (2.07-5.31)	<0.0001
Unetus	2.19 (1.32-3.63)	0,005
Ärevus	1.70 (1.22-2.37)	0,004
Meeleoluhäire	2.26 (1.56-3.28)	<0.0001
Sõltuvushäire	1.37 (0.63-2.96)	0,47
Hüpertüreoidism	1.64 (0.87-3.11)	0,27
Teise tüübi diabeet	3.08 (2.14-4.44)	<0.0001

\* Riskide suhted kohandati (ingl adjusted hazard ratio, aHR) – vanusele ning COVID-19 eelsele haigestumisele.

### 2.3.2 Suremus peale ägeda COVID-19 põdemist – jälgimine 12 kuu jooksul

COVID-19 pikaajalise mõju hindamiseks võrreldi suremust aasta jooksul alates uuringu alguse kuupäevast. Igale isikule arvutati individuaalne jälgimisaeg, mis lõppes kas 365 päeva täitudes, uuritava surmaga (1933 surma võrdlusrühmas, 2262 surma juhtude rühmas) või võrdlusrühma puhul SARS-CoV-2 positiivse testi saamisega. SARS-CoV-2 positiivse testi saanud jagati kolme rühma: kergelt haigestunud (ei vajanud arstiabi või vajasid ambulatoorset arstiabi), haiglaravi vajanud ja intensiivravi vajanud. Eraldi hinnangud anti vanuse järgi (alla 60-aastased ja 60-aastased või vanemad isikud). Vaatlusperiood jagati järgmiselt: esimesed viis nädalat (äge periood), 5–12 nädalat ja seejärel 12 nädalat kuni 1 aasta (pikaajaline mõju). Esitatud on eraldi analüüsid ka surmapõhjuste järgi. Rühmad võrreldi suremuskordajate, Kaplan-Meieri kõverate ja Coxi mudelist saadud riskide suhte (ingl *hazard ratio*, HR) abil. Riskide suhted kohandati (ingl *adjusted hazard ratio*, aHR) soole, vanusele, Charlsoni indeksile ja uuringueelsele ravikontaktide arvule. Suremuse analüüsis jäeti välja alla 18-aastaste surmad, sest juhtude arv selles vanuse rühmas oli liiga väike statistilise analüüsi läbiviimiseks (n = 22; üks surm COVID-19 haigestunute ja 21 surma kontrollrühma kuulunud isikute hulgas).

Üldsuremus oli 342,1 juhtu (95% CI 327,2–357,7) 10 000 jälgimisaasta kohta SARS-CoV-2 positiivse testi saanute hulgas ja 106,3 juhtu (95% CI 102,0–110,7) 10 000 jälgimisaasta kohta võrdlusrühmas. SARS-CoV-2 positiivsete rühmas oli suremus 3,2 korda (95% CI 3,0–3,4) kõrgem (joonis 8 A). Vanusele standarditud suremuskordajate suhe oli 3,8 (95% CI 3,6–3,9). COVID-19-ga seotud liigsuremus (ingl *attributable mortality*) oli 73,3% (95% CI 72,2–74,5). SARS-CoV-2-positiivsete isikute surmadest 60,6% oli haiglaravil (657 surma) või intensiivravil (515 surma) olnud patsientide seas. Suremus jäi igas haiguse raskuse rühmas kõrgemaks kui rahvastikupõhises võrdlusrühmas (joonis 8 B, C).



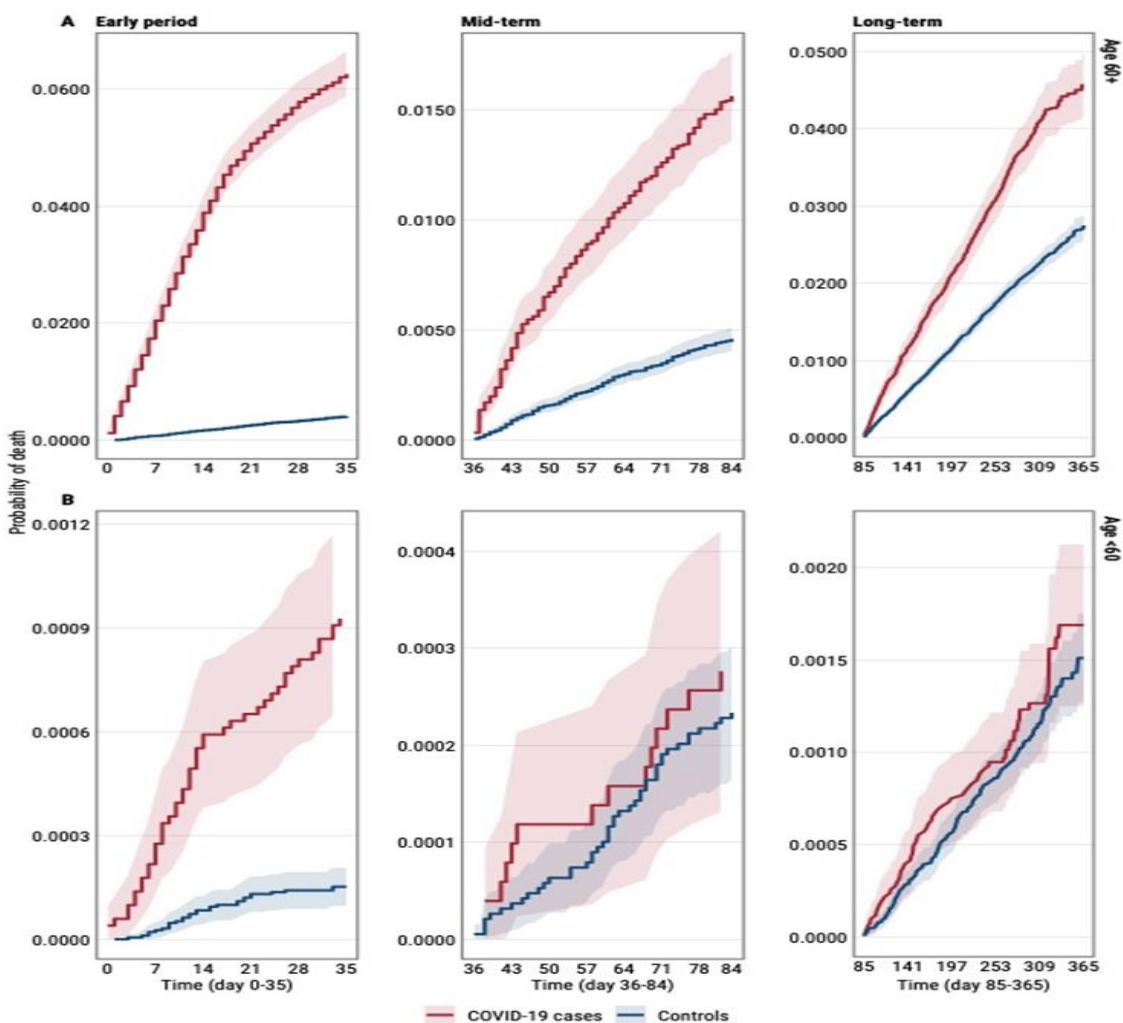
Joonis 8. Suremus SARS-CoV-2-positiivsete ja võrdlusrühma hulgas (A) haiguse raskuse järgi (B) ja kergelt haigestunute ja võrdlusrühma hulgas (C) (Eesti, 2020–2021)

Võimalike nihete kontrollimiseks võrdlesime uuringurahvastiku ja 2019. aasta üldrahvastiku (viimane aasta enne COVID-19 jõudmist Eestisse) standarditud suremuskordajaid. SARS-CoV-2-positiivsete hulgas oli suremus 3,7 korda (95% CI 3,5–3,9) kõrgem ja kontrollide hulgas erinevust ei olnud (1,0; 95% CI 0,9–1,0), mis oli ootuspärane tulemus.

Suremus (10 000 jälgimisaasta kohta) esimese 5 nädala jooksul oli 1623 (95% CI 1526,4–1725,7) SARS-CoV-2-positiivsete hulgas ja 117,8 (95% CI 105–132,3) võrdlusrühma hulgas (suremuskordajate suhe 13,8; 95% CI 12,1–15,7). Nende hulgas, kes 5 nädala möödudes elus olid, oli 6.–12. nädala suremus 276,5 (95% CI 243,7–313,6) SARS-CoV-2-positiivsete hulgas ja 97,9

(95% CI 87,9–109,0) võrdlusrühma hulgas. Peale 12. nädalat elus olevat isikute hulgas oli suremus (kuni jälgimisaja lõpuni) vastavalt 118,7 (95% CI 110,1–128,1) ja 77,5 (95% CI 73,8–81,3) (suremuskordajate suhe 1,5; 95% CI 1,4–1,7). Kumulatiivsed suremuskõverad ajaperioodi ja vanuserühma järgi on näha joonisel 8.

Nooremas vanuserühmas (< 60 aasta) oli suremus SARS-CoV-2-positiivsete hulgas võrreldes kontrollisikutega oluliselt suurem ainult esimese viie nädala jooksul ( $aHR$  4,7; 95% CI 3,0–7,5), peale seda suremustes erinevust ei olnud. Vanemas vanuserühmas ( $\geq 60$  aastat) jäi COVID-19-haigust põdevate isikute seas suremus kõrgemaks üle kogu aastase jälgimisperiodi võrreldes kontrollisikutega ning oli eriti kõrge esimese kümne päeva jooksul ( $aHR$  20,1; 95% CI 15,5–26,1). Aja jooksul suremuse erinevus kontrollrühmaga vähenes, kuid oli aastase perioodi lõpuks siiski ligi kaks korda kõrgem ( $aHR$  1,7; 95% CI 1,5–1,8) (joonis 9, tabel 3).

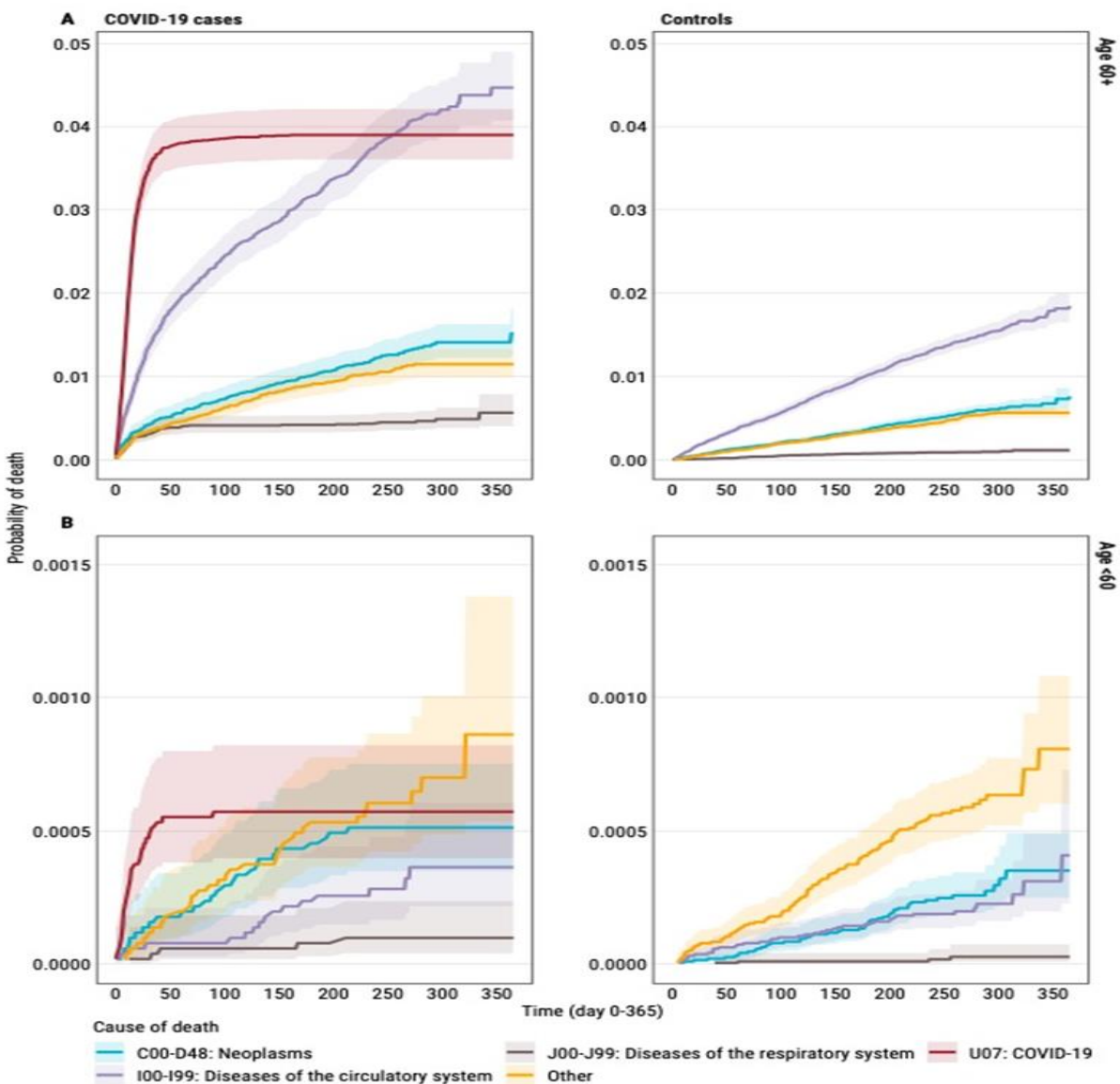


Joonis 9. Suremus SARS-CoV-2-positiivsete ja võrdlusrühma hulgas jälgimisaja ja vanuse järgi (Eesti, 2020–2021)



### 2.3.3 Surmapõhjuste analüüs

Surmapõhjuste analüüsi kaasati 3708 surma (88,4%), kuna ülejäänute kohta ei olnud surmapõhjus veel analüüside tegemise hetkeks teada. Surnud SARS-CoV-2-positiivsete rühmast 636 isikut (35,1%) suri COVID-19 tõttu. Südame-veresoonkonnahaigustesse (RHK-10: I00–I99) suri SARS-CoV-2 positiivsetest 35,9% (n = 649) ja võrdlusrühmast 50% (n = 949) ( $p < 0,0001$ ). Kümnendik (n = 233; 12,9%) SARS-CoV-2-positiivsetest ja viiendik võrdlusrühmast (n = 399; 21,0%;  $p < 0,0001$ ) suri kasvaja tõttu (RHK-10: C00–D48). Joonisel 11 on näidatud uuritavate suremus jälgimisperioodi jooksul surmapõhjuste, vanuse ja uuringurühma järgi.



Joonis 10. Suremus SARS-CoV-2-positiivsete ja võrdlusrühma hulgas surmapõhjuste järgi nooremate (< 60 a) ja vanemate (≥ 60 a) hulgas (Eesti, 2020–2021)

### *Kardiovaskulaarhaigused (RHK-10: I00–I99)*

Covid-19-ga seotud liigsuremus (ingl *attributable mortality*) kardiovaskulaarhaigustesse oli 68,5% (95% CI 66,1–70,6). Kardiovaskulaarhaigustesse suremise risk nooremas vanuserühmas ei erinenud SARS-Cov-2-positiivsete ja võrdlusrühma isikute hulgas esimese viie nädala jooksul (aHR 1,5; 95% CI 0,5–5,0) ega ka hiljem (aHR 1,1; 95% CI 0,6–2,2). 60-aastaste ja vanemate hulgas säilis erinevus üle kogu vaatlusperioodi (esimesed viis nädalat: aHR 5,4; 95% CI 4,4–6,6; alates kuuendast nädalast kuni lõpuni: aHR 2,1; 95% CI 1,8–2,3) (vt tabel 3).

### *Kasvajad (RHK-10: C00–D48)*

COVID-19-ga seotud liigsuremus kasvajatesse oli 61,0% (95% CI 56,1–66,4). Kasvajatesse suremise risk oli nooremas vanuserühmas (< 60 aastat) varases perioodis (esimese viie nädala jooksul) SARS-CoV-2-positiivsete hulgas suurem kui võrdlusrühmas (aHR 4,8; 95% CI 1,4–15,8), hiljem erinevus puudus. Vanemas vanuserühmas (≥ 60 aastat) oli risk surra nii varases kui ka hilisemas perioodis SARS-Cov-2-positiivsete hulgas oluliselt suurem (esimesed viis nädalat: aHR 4,3; 95% CI 3,0–6,3, alates 6. nädalast uuringu lõpuni: aHR 1,5; 95% CI 1,2–1,9) (vt tabel 3).

### *Hingamisteede haigused (RHK-10: J00–J99)*

Covid-19-ga seotud liigsuremus (ingl *attributable mortality*) hingamisteede haigustesse oli 82,3% (95% CI 78,8–86,4). Nooremas vanuserühmas (< 60 aastat) ei olnud SARS-Cov-2 positiivsete ja võrdlusrühma vahel erinevust, aga vanemas vanuserühmas (≥ 60 aastat) oli suremus suurem nii varases kui ka hilises perioodis (aHR 29,2; 95% CI 12,5–68,3 ja aH 1,9; 95% CI 1,2–3,0) (vt tabel 3).

### *Muud põhjused*

Suremise risk muudel surmapõhjustel ei erinenud nooremas (< 60 aastat) vanuserühmas SARS-Cov-2-positiivsete ja võrdlusrühma vahel. Vanemas vanuserühmas (≥ 60 aastat) oli erinevus nii varases kui ka hilises perioodis (aHR 5,0; 95% CI 3,4–7,6 ja aHR 1,8; 95% CI 1,4–2,2) (vt tabel 3).

Tabel 3. Üldsuresuse ja suuresus surmapõhjuste järgi SARS-CoV-2-positiivsete ja võrdlusrühma vahel < 60-aastaste ja ≥ 60-aastaste hulgas (Eesti, 2020–2021)

ÜLDSUREMUS				
	Vanus < 60 aasta		Vanus ≥ 60 aasta	
	aHR* (95% CI)	p-väärtus	aHR* (95% CI)	p-väärtus
Varane, äge periood	4,7 (3–7,5)	< 0,0001		
1–10 päeva			20,1 (15,5–26,1)	< 0,0001
11–20 päeva			15,5 (12,1–19,7)	< 0,0001
21–35 päeva			7,9 (6,2–9,9)	< 0,0001
Pikaajaline periood	0,9 (0,7–1,2)	0,5360		
36–50 päeva			3,9 (2,9–5,1)	< 0,0001
51–84 päeva			2,8 (2,2–3,5)	< 0,0001
85–365 päeva			1,7 (1,5–1,8)	< 0,0001
PÕHJUS-SPETSIIFILINE SUREMUS				
I00-I99: KARDIOVASKULAARHAIGUSED				
Varane, äge periood	1,5 (0,5–5)	0,5038	5,4 (4,4–6,6)	< 0,0001
Pikaajaline periood	1,1 (0,6–2,2)	0,6730	2,1 (1,8–2,3)	< 0,0001
C00-D48: KASVAJAD				
Varane, äge periood	4,8 (1,4–15,8)	0,0109	4,3 (3–6,3)	< 0,0001
Pikaajaline periood	1,0 (0,6–1,7)	0,9104	1,5 (1,2–1,9)	< 0,0001
J00-J99: HINGAMISTEEDE HAIGUSED				
Varane, äge periood	(0–Inf)	0,9906	29,2 (12,5–68,3)	< 0,0001
Pikaajaline periood	2 (0,4–8,9)	0,3684	1,9 (1,2–3)	0,0111
MUUD PÕHJUSED				
Varane, äge periood	1,2 (0,5–3,2)	0,6731	5,0 (3,4–7,6)	< 0,0001
Pikaajaline periood	0,8 (0,5–1,3)	0,3827	1,8 (1,4–2,2)	< 0,0001

\*aHR – kohandatud riskide suhe (ingl *hazard ratio*). Analüüsid on kohandatud soole, vanusele, Charlsoni indeksile ja uuringueelsele ravikontaktide arvule.

### 3. COVID-19-sse haigestunute jälgimisuuring (kuni 12 kuud pärast haigestumist)

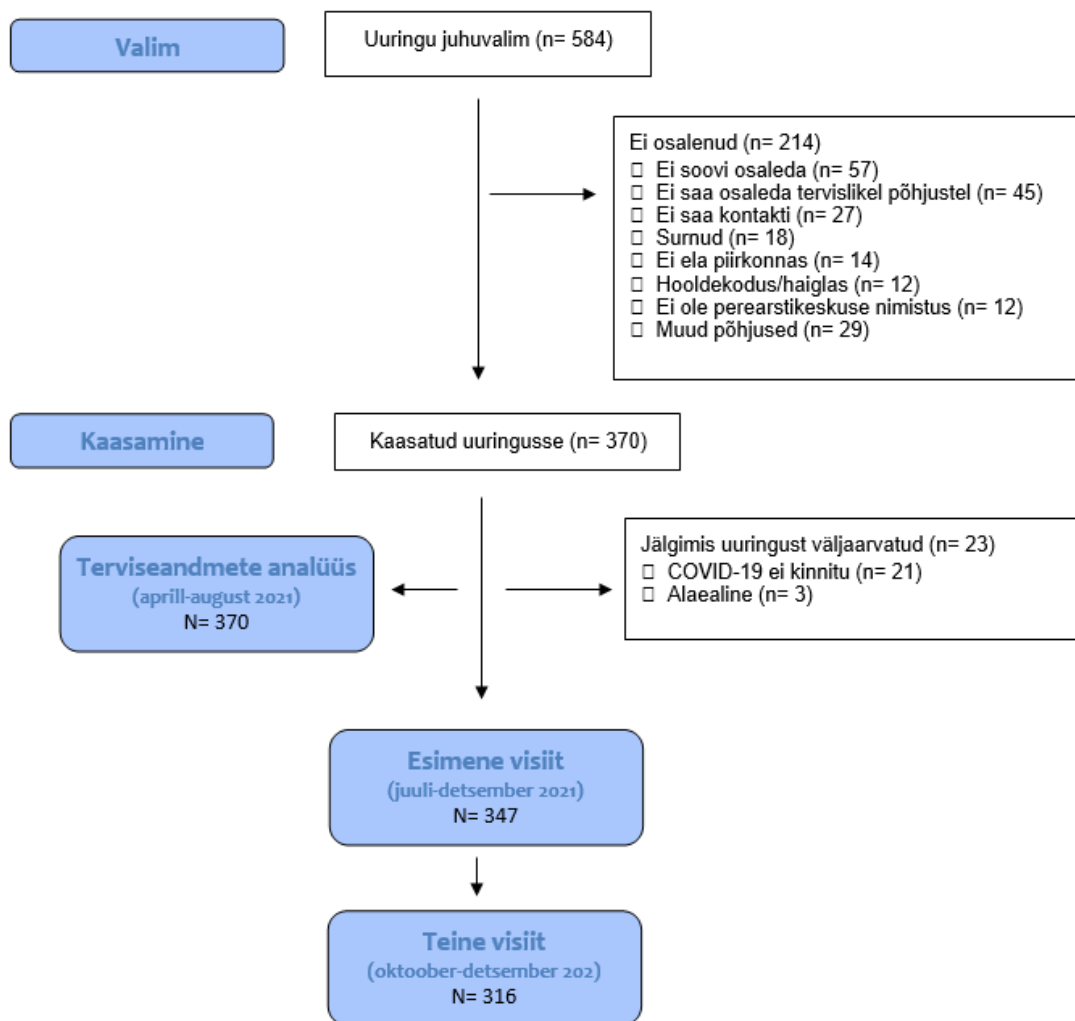
#### 3.1 Jälgimisuuringusse kaasatud uuritavate kirjeldus

Jälgimisuuringusse kaasati perioodil 01.03–15.07.2021 perearstikeskuse kaudu 370 uuritavat. Uuringust loobujate protsent oli väike (n = 54; 9,3%), tervislikel põhjustel ei saanud uuringus osaleda 51 patsienti (8,8%) ning 18 (3,1%) uuringuvalimi patsienti olid uuringusse kaasamise hetkeks surnud.

Kokku andis uuringus osalemiseks nõusoleku 370 patsienti. Uuritavad jagunesid COVID-19 põdemise raskusastme poolest järgmiselt:

- (i) 85 COVID-19 rasket vormi põdenud patsienti (haiglaravi, sh intensiivravi vajanud isikud);
- (ii) 210 keskmise raskusega COVID-19 põdenud isikut (isikud, kelle ravivajadus piirdus ambulatoorse raviga);
- (iii) 37 isikut, kes SARS-CoV-2-nakkusega raviks vastuvõtule ei pöördunud (eeldatavasti väga kergel nakkuse vormi põdenud või asümptomaatilised isikud);
- (iv) 38 isikut kliinilise COVID-19 diagnoosiga (laboratoorne kinnitus nakkusele puudus, SARS-CoV-2 PCR tegemata).

Uuritavate kaasamine, mitteosalemise põhjused ja osalemise määrad 1. ja 2. visiidil on esitatud vooskeemina (vt all).



Uuringusse kaasatute andmete täpsustamisel arvati peale kaasamist uuringust välja 23 inimest (väljaarvamise põhjused – SARS-CoV-2-nakkuse ja/või COVID-19 kliinilise diagnoosi puudumine). Seega jätkas uuringut 347 inimest. Jälgimisvisiidid (kuus kuud peale kaasamisvisiiti) toimusid 2021. aasta oktoobrist detsembrini. Uuritavate kirjeldus ülal esitatud haiguse kulu nelja raskusastme lõikes on esitatud lisa tabelites 4–5.

Lisa 5 on esitatud uuringus osalejate kirjeldus sotsiaal-demograafiliste tunnuste kaupa. Naisi oli meestest enam perearstiabi, asümptomaatilise ja kliinilise diagnoosi rühmas, vastavalt 67%, 51% ja 59%. Samas oli haiglaravi vajajate inimeste rühmas naisi 47% ja mehi 53%. Uuringus osalejate keskmine vanus oli 39,6–60,7 aastat, olles kõige madalam asümptomaatilise haiguse rühmas (39,6 aastat) ja kõrgeim haiglaravi vajanute seas (60,7 aastat). Seega oli valdavalt tegu tööealiste inimestega, kellest omakorda eesliinitöötajaid oli 12–23%. Enamik uuritavaid elas linnas ja 8–19% märkisid, et elavad üksinda, sh oli üksinda elavaid isikuid enim (19%) haiglaravi vajanute hulgas.

Suitsetajaid oli uuritavate hulgas 10–11%, samal ajal endiseid suitsetajaid oli uuritavate seas 41–61%. Uuritavatest 13–30% olid 2020. aastal vaksineeritud gripiviiruse vastu, seejuures oli enim gripi vastu vaksineeritud isikuid haiglaravi vajanute rühmas, kus olid ühtlasi ka kõige vanemad uuritavad. Uuritavate hinnangul olid nad varasematel aastatel ülemiste hingamisteede viirusinfektsioone põdenud korra aastas (kolmandik kuni pooled vastajatest) või harvem kui kord aastas (kolmandik vastajatest). Kõikides uuringurühmades oli enim neid, kes tegelevad kehalise aktiivsusega kaks kuni kolm korda nädalas (vt lisa 6).

Kuna COVID-19 asümptomaatilise kuluga patsientide arv oli sisukaks analüüsiks liiga väike, moodustasime edasiseks analüüsiks COVID-19 kerge või mõõduka kuluga rühma (kokku 262 uuritavat) ning raske kuluga rühma (kokku 85 uuritavat). Ägeda COVID-19-haiguse perioodil ravile mittepöördunud ja vaid ambulatoorset ravi saanud liideti kerge või mõõduka kuluga ning kõik haiglaravi saanud raske haiguse kuluga rühma. Kliinilise diagnoosiga COVID-19-haiged jäid edasisest analüüsist välja.

Uuritavate sotsiaal-majandusliku seisundi, COVID-19 haigestumisele eelnenud tervisliku seisundi ja käitumuslike tegurite kirjeldus kahe haiguse kuluraskuse lõikes on esitatud Tabelis 4.

Tabel 4. Jälgimisuuringusse kaasatud uuritavate sotsiaal-majanduslik seisund, haigestumisele eelnenud tervislik seisund ja tervisekäitumist kirjeldavad parameetrid haiguse kuluraskuse järgi.

	Kerge/mõõdukas haiguse kulg (n = 262)		Raske haiguse kulg (n = 85)		p-väärtus
	n	%	n	%	
<b>Sotsiaal-majanduslikud tunnused</b>					
<b>Sugu</b>					
Naine	165	63	43	50,6	
Mees	97	37	42	49,4	0,044
<b>Vanus (keskmine ja standardhälve)</b>	45,7	0,9	61,2	1,3	0,001
<b>Vanuserühmad</b>					
< 39	90	34,4	4	4,7	
40–49	66	25,2	9	10,6	0,072
50–59	59	22,5	22	25,9	< 0,001
60–69	36	13,7	33	38,8	< 0,001
> 70	11	4,2	17	20	0,001
<b>Rahvus</b>					
Eestlane	189	74,2	41	48,8	
Venelane	61	23,4	33	39,3	0,001
Muu	11	4,2	10	11,9	0,002
<b>Haridus</b>					

Kõrgharidus ja muu	124	47,7	34	40,5	
Kesk- ja keskeriharidus	123	47,3	45	53,6	0,268
Alg- ja põhiharidus	13	5	5	6	0,546
<b>Elukoht</b>					
Harjumaa	172	65,6	64	75,3	
Saaremaa	56	21,4	11	12,9	0,077
Muu	34	13	10	11,8	0,545
<b>Elukoha piirkond</b>					
Linn	205	78,5	72	85,7	
Maa	56	21,5	12	14,3	0,154
<b>Tööhõive</b>					
Täis- ja osakoormus	215	82,1	62	72,9	
Vanaduspension	10	3,8	14	16,5	< 0,001
Muu	37	14,1	9	10,6	0,669
<b>Tervislik seisund</b>					
<b>Kehakaal</b> (keskmine ja standardhälve)	79,9	1,1	90,6	2,5	< 0,001
<b>Terviseenesehinnang enne haigestumist</b>					
Väga hea või hea	209	80,1	54	65,1	
Keskmine, halb või väga halb	52	19,9	29	34,9	0,006
<b>Charlsoni skoor</b>					
0	245	93,9	67	79,8	
1	11	4,2	6	7,1	0,189
2+	5	1,9	11	13,1	< 0,001
<b>Koormustaluvus</b>					
Väga hea	126	48,8	32	38,1	
Hea	121	46,9	45	53,6	0,148
Keskmine kuni väga halb	11	4,3	7	8,3	0,079
<b>Liikumiskeskused</b>					
Ei	221	84,7	61	72,6	
Jah	40	15,3	23	27,4	0,014
<b>Elustiil enne haigestumist</b>					
<b>Suitsetamine</b>					
Mittesuitsetaja	122	46,7	35	41,2	
Endine suitsetaja	100	38,3	47	55,3	0,058
Praegune suitsetaja	39	14,9	3	3,5	0,036
<b>Alkoholi tarvitamine</b>					
Ei tarvitanud alkoholi	36	13,8	16	19,1	
Mõned korrad aastas	75	28,7	30	35,7	0,776
2–3 korda kuus	69	26,4	13	15,5	0,044
Kord nädalas	51	19,5	13	15,5	0,198
Rohkem kui kord nädalas	30	11,5	12	14,3	0,817

<b>Füüsiline aktiivsus</b>					
4 või rohkem korda nädalas	67	25,6	18	21,4	
1–3 korda nädalas	148	56,5	38	45,2	0,888
1–3 korda kuus	42	16	20	23,8	0,132
Ei olnud võimeline füüsiliseks aktiivsuseks	5	1,9	8	9,5	0,005
<b>Eelnevad vaktsineerimised</b>					
<b>Gripivaktsiin</b>					
Mitte kunagi	127	53,6	36	45	
Varem kui 2021	95	40,1	33	41,3	0,462
Aastal 2021	15	6,3	11	13,8	0,031
<b>Pneumokoki vaktsiin</b>					
Ei / ei tea	253	98,8	83	97,7	0,442
Jah	3	1,2	2	2,4	

### 3.2 Nakatumisteed küsimustiku vastuste alusel

Nakatamise levikutee kindlakstegemiseks oleme küsitlenud uuritavate sotsiaalsete kontaktide kohta viimase kuu jooksul enne positiivse SARS-Cov-2 PCR-testi vastuse saamist.

Tabeli 5 alusel on uuritavate hinnangul olnud erinevaid võimalikke nakatumiskohti, kolmandik arvas, et sai nakkuse kontaktil kas haige pereliikme või tuttava isikuga.

Tabel 5. Võimalikud nakatumisteed jälgimisuuringus osalenud isikute küsimustiku vastuste alusel.

Nakatamise kontekst	N (%)	96% CI
Käinud välisreisil	50 (14%)	11–19%
Haige leibkonnaliige	119 (35%)	29–39%
Nakatunud tuttav või sugulane	124 (36%)	31–42%
- olnud kontaktis nakatunud tuttava või sugulasega viimase kuu jooksul	89 (26%)	
Nakatunud töö- või koolikaaslane	84 (25%)	21–30%
- olnud kontaktis nakatunud töö- või koolikaaslasega viimase kuu jooksul	47 (14%)	
Kontakt nakatunuga tööülesannete täitmisel	51 (15,4%)	12–20%



---

Ühel kolmandikul eelnes nakatumisele kontakt nakatunud leibkonnaliikme või tuttava inimesega, 22,4% uuritavatest käis enne nakatumist rahvarohketel üritustel ning 15% uuritavatest kinnitas kontakti nakatunuga tööülesannete täitmisel. Kõige vähem oli vastanute seas neid, kel oli kontakt nakatunud töö- või koolikaaslasega (14%). Uuritavad olid viimase viie päeva jooksul enne sümptomite teket lähikontaktis keskmiselt 13 inimesega (mediaan 5 kontakti).

### 3.3 Infovahetus ja isolatsioonis püsimine COVID-19 põdemise ajal

Esimesena jagasid uuritavatele infot COVID-19 haigussümptomite, enesejälgimise ja isolatsioonivajaduse ning korra kohta Terviseameti töötajad ja perearst või -õde (vastavalt 50,14% ja 40,41% juhtudest). Enamik uuritavaid (n = 296; 87%) hindasid saadud esmast teavet arusaadavaks ja piisavaks.

Kodus isolatsioonis püsis haigestumise ajal 323 uuritavat (93%), 20 (5,8%) ei püsinud isolatsioonis ning 3 uuritavat sellele küsimusele ei vastanud. Enamik uuritavaid tõi isolatsioonis mittepüsimise põhjuseks hospitaliseerimise, üks uuritav pidi hoolitsema oma COVID-19-sse nakatunud sugulase eest ja üks inimene ütles, et tal ei lubatud isolatsioonis püsida. Isolatsioonis püsimise aeg ulatus 3 päevast 85 päevani. Enamik uuritavaid (n = 118) püsis isolatsioonis 14 päeva, kuid leidis ka neid, kelle isolatsioon kestis 30 päeva (n = 25) ja 60 päeva (n = 5).

Väike osa, 46 uuritavat (14,4%) jätkasid isolatsiooni ajal kaugtöö tegemist või õpinguid, 191 uuritavat (59,8%) vajas haiguslehte.

Veidi rohkem kui pooled uuritavatest (n = 209; 60,76%) rääkisid nakatumisest kõigile, kellega nad nakatumise ajal või vahetult enne seda kontaktis olid. 173 uuritavat (50,29%) jagas teavet nakatumise kohta ainult perekonnaliikmetega, 177 (51,45%) rääkis nakatumisest sõpradele, 187 (54,36%) töökaaslastele. 76 uuritavat (22,09%) teavitasid nakatumisest oma naabreid ning 8 uuritavat (2,32%) ei rääkinud oma nakatumisest mitte kellelegi.

### 3.4 COVID-19 raske kuluga seotud tegurite analüüs (Kirss K, 2022)

Tabelis 6 on kirjeldatud uuritavate sotsiaal-demograafilisi tunnuseid ning hinnatud haiguse raske kuluga seotud tegureid. Kohandatud mudelis oli raske COVID-19 haiguskulul statistiliselt oluline seos vanusega (OR = 1,1;  $p < 0,001$ ) ja rahvusega (OR = 2,9;  $p < 0,009$ ).

**Tabel 6.** Sotsiaal-majanduslike tunnuste võrdlus kerge või mõõduka ja raske COVID-19 raskusastmega haigestunute vahel.

Tunnus	Kohandamata mudel			Kohandatud mudel*		
	OR	95 % CI	p-väärtus	AOR	95% CI	p-väärtus
<b>Sotsiaal-majanduslikud tunnused</b>						
<b>Sugu</b>						
Naine	1			1		
Mees	1,7	1,01–2,72	<b>0,044</b>	1,6	0,73–3,32	0,256
<b>Vanus</b>	1,1	1,06–1,11	<b>0,000</b>	1,1	1,05–1,11	<b>0,000</b>
<b>Rahvus</b>						
Eestlane	1			1		
Venelane	2,5	1,45–4,29	<b>0,001</b>	2,9	1,31–6,50	<b>0,009</b>
Muu	4,2	1,67–10,52	<b>0,002</b>	3,6	0,93–13,46	0,063
<b>Haridus</b>						
Vähem kui kõrgharidus	1			1		
Kõrgharidus	0,7	0,45–1,23	0,249	1,0	0,51–1,92	0,966
<b>Elukoht</b>						
Harjumaa	1			1		
Saaremaa	0,5	0,26–1,07	0,077	0,5	0,22–1,20	0,125
Muu	0,8	0,37–1,69	0,545	0,8	0,28–2,03	0,573
<b>Elukoha piirkond</b>						
Linn	1			1		
Maa	0,6	0,31–1,20	0,154	0,9	0,39–2,01	0,775
<b>Tööhõive</b>						
Täis- ja osakoormus	1			1		
Vanaduspension	4,9	2,06–11,46	<b>0,000</b>	0,7	0,22–2,51	0,629
Muu	0,8	0,39–1,84	0,669	0,7	0,21–2,09	0,480

\* Kohandatud soole, vanusele, kehakaalule, terviseenesehinnangule, Charlsoni skoorile, alkoholitarnitamisele, liikumiskulude esinemisele ning füüsilisele aktiivsusele.

Tabelis 7 on esitatud uuritavate tervislik seisund ja varem põetud haiguste kirjeldus ning seosed COVID-19 raske kuluvormiga. Kohandatud mudeli põhjal oli COVID-19 raske haiguskuluga

statistiliselt oluliselt seotud kehakaal enne haigestumist (aOR = 1,02; p = 0,026) ja kahe või enamaga kaasuva kroonilise haiguse põdemine (aOR = 5,75; p = 0,032)

**Tabel 7.** Tervisliku seisundi tegurite kohandamata ja kohandatud analüüsi tulemuste võrdlus COVID-19 kerge või mõõduka ja raske haiguskuluga haigestunute vahel.

Tunnus	Kohandamata mudel			Kohandatud mudel2		
	OR	95% CI	p-väärtus	AOR	95% CI	p-väärtus
<b>Tervislik seisund</b>						
<i>Kehakaal enne haigestumist</i>	1,03	1,01–1,04	0,000	1,02	1,00–1,04	<b>0,026</b>
<b>Terviseenesehinnang enne COVID-19 haigestumist</b>						
Väga hea või hea	1			1		
Keskmine, halb või väga halb	2,2	1,25–3,72	0,006	0,9	0,41–2,03	0,823
<b>Kroonilised haigused enne COVID-19 haigestumist</b>						
<b>Charlsoni skoor</b>						
0	1			1		
1	2,0	0,71–5,59	0,189	1,0	0,23–4,32	0,997
2+	8,0	2,70–23,95	0,000	5,75	1,16–28,56	<b>0,032</b>
<b>Diabeet (jah)</b>	5,1	1,76–14,79	0,003	0,5	0,07–2,97	0,414
<b>Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (jah)</b>						
	1,2	0,24–6,56	0,793	3,0	0,17–52,37	0,458
<b>Reuma (jah)</b>	3,1	0,19–50,63	0,421	7,7	0,26–225,71	0,238
<b>Pahaloomuline kasvaja (jah)</b>	4,3	0,94–19,62	0,060	0,3	0,02–5,49	0,418
<b>Ülemiste hingamisteede nakkuste põdemine enne COVID-19-sse haigestumist</b>						
<b>3</b>						
Vähem kui kord aastas	1			1		
Üks kord aastas	0,7	0,38–1,13	0,128	1,1	0,52–2,21	0,852
Üle kahe korra aastas	0,8	0,38–1,57	0,471	1,5	0,60–3,79	0,377
<b>Koormustaluvus enne haigestumist 3</b>						
Väga hea	1			1		
Hea	1,5	0,87–2,46	0,148	0,9	0,44–1,83	0,774
Keskmine kuni väga halb	2,5	0,90–6,98	0,079	1,0	0,19–5,63	0,969
<b>Liikumiskõrge enne haigestumist</b>						
Ei	1			1		
Jah	2,1	1,16–3,74	0,014	0,5	0,20–1,40	0,205

**Eelnevad vaktsinatsioonid****Gripivaktsiin**

Mitte kunagi	1			1		
Varem kui 2021	1,2	0,71–2,11	0,462	0,8	0,37–1,55	0,447
Aastal 2021	2,6	1,09–6,12	0,031	1,9	0,61–5,96	0,270

**Pneumokoki vaktsiin**

Ei / ei tea	1			1		
Jah	1,7	0,29–10,74	0,543	4,1	0,20–84,34	0,355

<sup>1</sup> Keskmised ja standardhälbed; <sup>2</sup> Kohandatud kõigile lisa 7 tabelis toodud tunnustele, mille kohandamata analüüsil põhinev p-väärtus oli väiksem kui 0,05; <sup>3</sup> Eneseraporteeritud andmed

Elustiiliteguritest (Tabel 8) oli kohandamata logistilise regressioonianalüüsi põhjal statistiliselt olulisel määral COVID-19 raske kuluga seotud vähene füüsiline aktiivsus ning see seos jäi püsima ka peale kohandamist.

**Tabel 8.** Elustiiliga seotud tunnuste võrdlus kerge või mõõduka ja raske COVID-19 raskusastmega haigestunute vahel.

Tunnus	Kohandamata mudel			Kohandatud mudel*		
	OR	95% CI	p-väärtus	AOR	95% CI	p-väärtus
<b>Elustiil</b>						
<b>Suitsetamine</b>						
Mittesuitsetaja	1			1		
Endine või praegune suitsetaja	1,2	0,77–2,06	0,371	1,2	0,60–2,29	0,644
<b>Alkoholitarvitamine</b>						
Ei tarvitanud üldse	1			1		
Mõned korrad aastas	0,9	0,44–1,86	0,776	0,9	0,32–2,46	0,815
2–3 korda kuus	0,4	0,18–0,98	<b>0,044</b>	0,5	0,17–1,60	0,253
Kord nädalas või rohkem	0,7	0,33–1,46	0,334	1,4	0,48–3,85	0,566
<b>Füüsiline aktiivsus</b>						
Ei olnud võimeline	1			1		
1–3 korda kuus	0,3	0,09–1,03	0,055	0,08	0,01–0,60	<b>0,014</b>
1–3 korda nädalas	0,2	0,05–0,52	<b>0,002</b>	0,14	0,02–0,93	<b>0,042</b>
4 või rohkem korda nädalas	0,2	0,05–0,58	<b>0,005</b>	0,19	0,03–1,25	0,083

\* Kohandatud kõigile lisa 7 tabelis toodud tunnustele, mille kohandamata analüüsil põhinev p-väärtus oli väiksem kui 0,05

Uurisime patsientide kirjeldatud kaebusi COVID-19-eelsesel perioodil ja nende seost COVID-19 raskusastmega. Kohandamata andmeanalüüsi põhjal on COVID-19 raske kuluga seotud patsiendi kirjeldatud pikaajaline köha, turse liigeste piirkonnas, kõhulahtisus, lõhna- ja maitsetundlikkuse häired ja ärevus. Need võisid ilmnedu kuue kuu jooksul enne COVID-19-sse haigestumist. Soole ja vanusele kohandatud mudelis jäid COVID-19 raske kuluga seotuks kõhulahtisus (OR = 0,4 ja

p = 0,049) ning eelnenud kuue kuu jooksul esinenud valu liigestes. Neid kaebusi kirjeldanud haigestunute seas oli keskmiselt COVID-19 raske kuluga isikuid vähem (OR = 0,5, p = 0,022).

### 3.5 COVID-19 äge periood: patsientide kirjeldatud kaebused COVID-19 põdemise ajal ja nende seos COVID-19 raskusastmega (Kirss K, 2022)

Enamik uuritavaid (n = 183; 77,22%) pöördusid vastuvõtule/testimisele esimese kolme päeva jooksul peale sümptomite teket. Kuus uuritavat otsisid kontakti tervishoiutöötajaga alles  $\geq 14$  päeva hiljem.

Lisas 7 on kirjeldatud COVID-19 põdemisega seotud sümptomeid uuringurühmade kaupa.

Haiglaravi vajanute hulgas oli võrreldes teiste rühmadega kaebustest statistiliselt enam hingamisraskusi (haiglaravi vajanutest 60,2% vs. perearstiabis 26,2%, p < 0,001) ja unehäireid (haiglaravi vajanutest 54,9% vs. perearstiabis 33,2%, p = 0,007). Haiglaravi vajanute rühmas oli võrreldes teiste rühmadega ka statistiliselt enim neid, kes hindasid oma kaebusi rasketeks (haiglaravi vajanutest 53,7% vs. perearstiabis 12,2%, asümptomaatilises rühmas 13,5% ja kliinilise diagnoosi rühmas 12,5%, p < 0,001) ning kes vastasid, et nende füüsiline võimekus oli tugevalt alanenud, mistõttu said nad hakkama ainult hädapärase enesehooldusega (haiglaravi vajanutest 67,5% vs. perearstiabis 17,1%, asümptomaatilises rühmas 13,5% ja kliinilise diagnoosi rühmas 23,5%, p < 0,001).

Vanusele ja soole kohandatud mudeli põhjal jäid raske haiguskuluga statistiliselt olulisel määral seotuks köha, hingamisraskused, palavik, väsimus ning lihasvalu (vt tabel 9).

**Tabel 9.** Patsientide kirjeldatud kaebused COVID-19 põdemise ajal ja nende seos COVID-19 raske kulu riskiga

Tunnus	Kerge mõõdukas raskusaste (n = 262)		Raske raskusaste (n = 85)		Kohandamata mudel		
	n	%	n	%	OR	95% CI	p-väärtus
<b>Tervisekaebus</b>							
<b>Pikaajaline köha</b>							
Ei	142	54,8	34	41,0	1		
Jah	117	45,2	49	59,0	1,7	1,06–2,89	<b>0,029</b>

Info puudub	3		2				
<b>Sageli korduv kurguvalu</b>							
Ei	162	62,3	55	66,3	1		
Jah	98	37,7	28	33,7	0,8	0,50–1,41	0,515
Info puudub	2		2				
<b>Pikaajaline nohu</b>							
Ei	137	52,9	45	54,9	1		
Jah	122	47,1	37	45,1	0,9	0,56–1,52	0,754
Info puudub	3		3				
<b>Hingamisraskused</b>							
Ei	185	71,7	34	41,0	1		
Jah	73	28,3	49	59,0	3,6	2,18–6,11	<b>0,000</b>
Info puudub	4		2				
<b>Nahalööbed</b>							
Ei	247	96,1	77	92,7	1		
Jah	10	3,9	6	7,2	1,9	0,68–5,47	0,219
Info puudub	5		2				
<b>Sageli korduv peavalu</b>							
Ei	168	65,1	51	61,4	1		
Jah	90	34,9	32	38,6	1,2	0,70–1,95	0,544
Info puudub	4		2				
<b>Lihavalu</b>							
Ei	141	54,2	35	42,2	1		
Jah	119	45,8	48	57,8	1,6	0,99–2,68	0,057
Info puudub	2		2				
<b>Liigesvalu</b>							
Ei	160	61,5	47	56,6	1		
Jah	100	38,5	36	43,4	1,2	0,74–2,02	0,426
Info puudub	2		2				
<b>Turse liigeste piirkonnas</b>							
Ei	246	95,0	68	83,9	1		
Jah	13	5,0	13	16,1	3,6	1,60–8,17	<b>0,002</b>
Info puudub							
<b>Kõhulahtisus</b>							
Ei	210	81,1	61	73,5	1		
Jah	49	18,9	22	26,5	1,5	0,87–2,76	0,140
Info puudub	3		2				
<b>Sageli korduv kõhuvalu</b>							
Ei	243	93,8	74	91,4	1		
Jah	16	6,2	7	8,6	1,4	0,57–3,62	0,443
Info puudub	3		4				
<b>Iiveldus või oksendamine</b>							
Ei	232	89,6	68	82,9	1		
Jah	27	10,4	14	17,1	1,8	0,88–3,56	0,110
Info puudub	3		3				
<b>Lõhna- ja maitsetunde häired</b>							
Ei	110	42,3	46	56,1	1		
Jah	150	57,7	36	43,9	0,6	0,35–0,95	<b>0,030</b>
Info puudub	2		3				
<b>Palavik</b>							
Ei	98	37,7	14	17,1	1		
Jah	162	62,3	68	82,9	2,9	1,57–5,50	<b>0,001</b>
Info puudub	2		3				
<b>Väsimus</b>							

Ei	75	29,0	13	15,9	1		
Jah	184	71,0	69	84,1	2,2	1,13–4,15	<b>0,020</b>
Info puudub	3		3				
<b>Südamevaevused</b>							
Ei	229	88,4	64	78,1	1		
Jah	30	11,6	18	21,9	2,1	1,12–4,10	<b>0,021</b>
Info puudub	3		3				
<b>Silmade kipitus</b>							
Ei	228	87,7	72	87,8	1		
Jah	32	12,3	10	12,2	1,0	0,47–2,11	0,978
Info puudub	2		3				
<b>Sage pearinglus</b>							
Ei	185	71,4	55	67,9	1		
Jah	74	28,6	26	32,1	1,2	0,69–2,03	0,543
Info puudub	3		4				
<b>Unehäired</b>							
Ei	167	64,5	41	50,0	1		
Jah	92	35,5	41	50,0	1,8	1,10–3,00	<b>0,020</b>
Info puudub	3		3				
<b>Kurvameelsus</b>							
Ei	217	83,8	70	85,4	1		
Jah	42	16,2	12	14,6	0,9	0,44–1,78	0,732
Info puudub	3		3				
<b>Ärevus või närvilisus</b>							
Ei	197	75,8	60	73,2	1		
jah	63	24,2	22	26,8	1,1	0,65–2,02	0,635
Info puudub	2		3				
<b>Paanikahood</b>							
Ei	239	93,4	73	90,1	1		
Jah	17	6,6	8	9,9	1,5	0,64–3,72	0,336
Info puudub	6		4				

### 3.6 Uuritavate hinnang oma tervisele COVID-i põdemise järel (Kirss K, 2022)

Uuritavad andsid hinnangu oma enesetundele ja tervisele keskmiselt pool aastat kuni aasta peale COVID-19 põdemist. Enamik uuritavaid hindas oma tervist heaks ( $n = 155$ ; 46,1%) ja keskmiseks ( $n = 112$ ; 33,3%). 58 (17,3%) uuritavat hindas oma praegust tervist väga heaks ning 11 väga halvaks või halvaks (u 3%).

Selleks, et hinnata terviseseisundi muutust COVID-i põdemise järel, palusime uuritavatel hinnata oma terviseseisundit enne ja peale COVID-19 põdemist skaalal 0–100, kus parim terviseseisund on 100 ja halvim 0. Võrreldes COVID-19 põdemise eelse perioodiga oli uuritavate tervise enesehinnang langenud esimese visiidi ajal (u kuus kuud peale põdemist) keskmiselt 3,92 punkti võrra (95% CI 2,72–5,12) (enne 81,72, SD 13,78, pärast 77,62, SD 16,1;  $p < 0,001$ ). Veidi vähem kui pooled uuritavatest ( $n = 146$ ; 44%) vastasid, et nende tervis ei ole jõudnud COVID-19 põdemise eelsele tasemele.

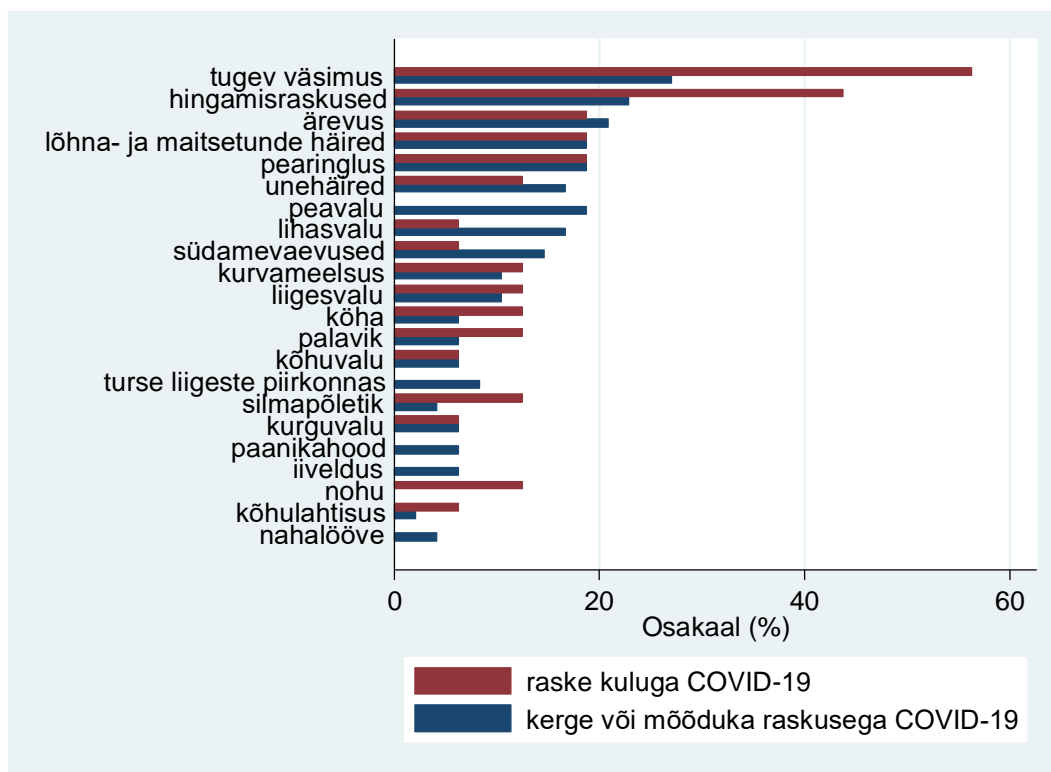
Haiglaravi vajanud uuritavate seas esines oluliselt vähem neid, kes hindasid oma tervist täielikult taastunuks (45,6 vs. 59,6%,  $p = 0,039$ ). Füüsilise koormuse taluvus langes peale COVID-i põdemist enim haiglaravi vajanud uuritavate seas (suurenes nende arv, kes kõnnivad hingelduse tõttu aeglasemalt või peavad peatuma). Ainult perearstiabi saanud uuritavate seas vähenes COVID-i põdemise järel nende inimeste osakaal, kes hindasid oma füüsilise koormuse taluvust väga heaks.

### 3.7 Tervisekaebuste esinemine kuus kuud peale COVID-19 põdemist ja nende seos haiguseelse perioodi ja COVID-19 põdemise ajal esinenud sümptomitega

Maailma Terviseorganisatsiooni definitsiooni järgi vastab pika COVID-i definitsioonile seisund, mille puhul esinevad COVID-19 läbi põdenud inimesel sümptomid, mida ei saa selgitada muu põhjusega (Soriano JB 2021). Tavaliselt on nendeks väsimus, õhupuudus, kognitiivse funktsiooni häire ja muud häirivad sümptomid, mis mõjutavad inimese igapäevast toimetulekut (vähendavad elukvaliteeti). Tegemist võib olla COVID-19 põdemise ajal tekkinud ja püsima jäänud või vahetult COVID-19 põdemise järel tekkinud uute sümptomitega.

Esitame analüüsi uuritavatel esinenud sümptomite, mitme sümptomi esinemise (Tabel 10) ja koosinenud sümptomite kombinatsioonide kohta (joonis 13). Uuritavatel esinenud uued sümptomid ja nende sagedus COVID-19 ägeda faasi kulu raskuse rühmade lõikes on esitatud joonisel 12.

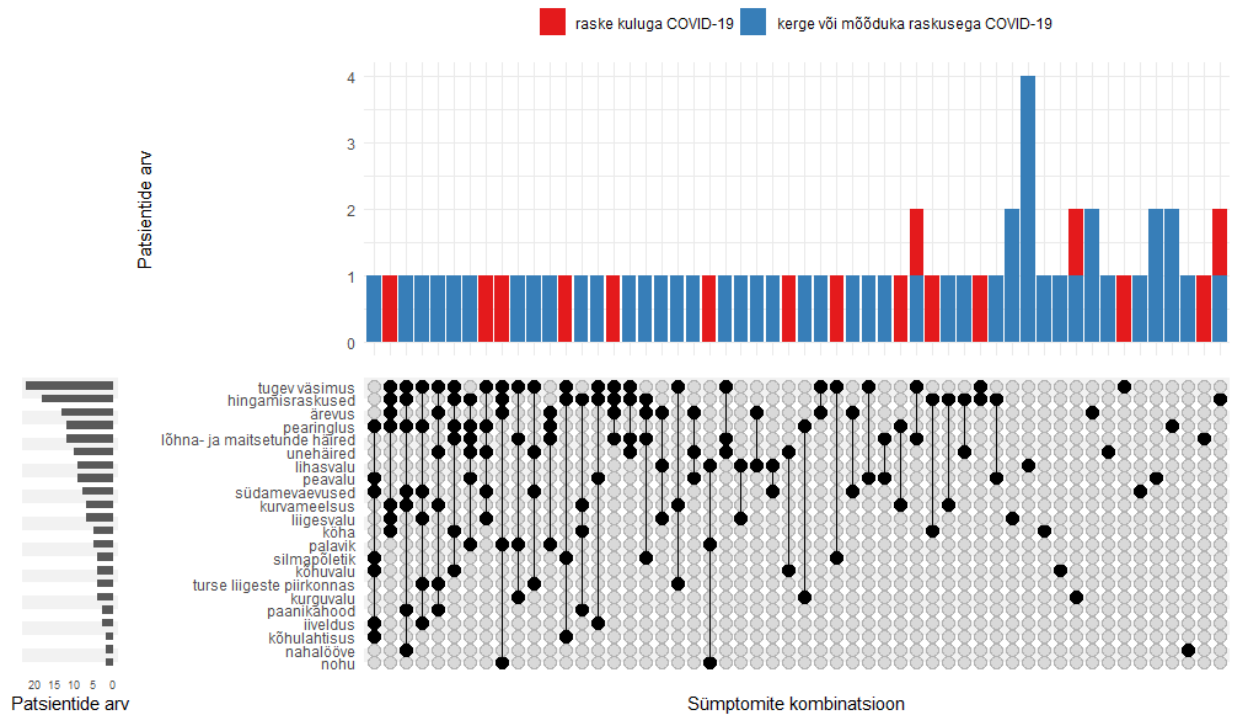




**Joonis 12.** Uute sümptomite esinemine pika COVID-i rühmas vastavalt haiguse raskusastmele

**Tabel 10.** Sümptomite arv pika COVID-iga uuritavatel COVID-19 ägedas faasis kulu raskuse rühmade kaupa

Sümptomite arv	Kerge või mõõdukas raskusaste		Kokku
	n (%)	Raske raskusaste n (%)	
1	19 (35,58)	4 (25%)	23 (35,94)
2	12 (25%)	6 (37,5%)	18 (28,13)
3	4 (8,33)	1 (6,25)	5 (7,81)
4	7 (14,58)	2 (12,5)	9 (14,06)
5	0	2 (12,5)	2 (3,13)
6	4 (8,33)	0	4 (6,25)
7	2 (4,17)	1 (6,25)	3 (4,69)
Kokku	48	16	64



**Joonis 13.** Uute sümptomite kombinatsioonid pika COVID-i rühmas ja selle kombinatsiooni esinevus.

Pika COVID-19 sagedus oli uuritavate hulgas 21,6%. Pika COVID-19 esinemissagedus ägedat haigust kergelt või keskmise raskusega põdenutel ja raskelt põdenutel ei erinenud (21,9% vs. 20,8%;  $p = 0,8$ ), samuti ei erinenud võrdlusrühmades kirjeldatud elukvaliteedi vähenemine (kerge/keskmise raskusega äge COVID-19 27,7% vs. raske 31,7%;  $p = 0,3$ ) ega ka uute sümptomite teke (kerge/keskmine äge COVID-19 55,1% vs. raske 53,0%;  $p = 0,7$ ). Väsimust ja õhupuudust esines rohkem haiglaravi vajanud patsientidel ning ärevust, unehäireid, peavalu ja lihasvalu esines mõnevõrra sagedamini kerge ja mõõduka raskusastmega COVID-19-haigust põdenud uuritavatel (vt joonis 12 ja 13).

Kohandatud analüüsis jäi pika COVID-19 põdemisega seotuks vaid sugu (meestel oluliselt väiksemad šansid (OR 0,3; 95% CI 0,1–0,8) ja suurem sümptomite arv COVID-19 ägedas faasis (OR 1,13; 95% CI 1,02–1,25).

Enamikul pika COVID-i definitsioonile vastavatel juhtudel esines üks või kaks uut sümptomit, levinumad nendest olid väsimus ja hingamisraskused.



## 4. Covid-19 läbi põdenud isikute humoraalse ja rakulise immuunvastuse analüüs

Jälgimisuuringusse (n = 347) kaasatud isikutelt kogutud proovidest analüüsiti humoraalset ja T-rakulist (efektor- ja mälu-T-rakud) immuunvastust. Selleks võrreldi SARS-CoV-2-viiruse eri valkude (S- ja N-valk) vastaseid IgG-, IgM-, IgA-tüüpi antikehi ja erinevaid testsüsteeme ning hinnati immuunvastuse taset ja püsivust ajas. Prooviuuringuna tehti multioomika analüüs tuvastamiseks SARS-CoV-2-nakkusega kaasnevat pikaajalisi muutusi organismi valkude avaldumises ja füsioloogias. Uuringu käigus toimus uuringualuste bioloogilise materjali (vereseerum/ninaneelukaabe) arhiveerimine, et teha vajaduse ja võimaluse korral täiendavad uuringud: SARS-CoV-2 viirusgenoomi analüüs leidmaks, kui kaua on võimalik tuvastada viiruse RNA-d peale haigusest paranemist; inimgenoomi analüüs uurimaks, kas teatud genotüübi variandid on ühel või teisel moel seotud COVID-19 (haiguse) tekke, kulu ning raskusastmega.

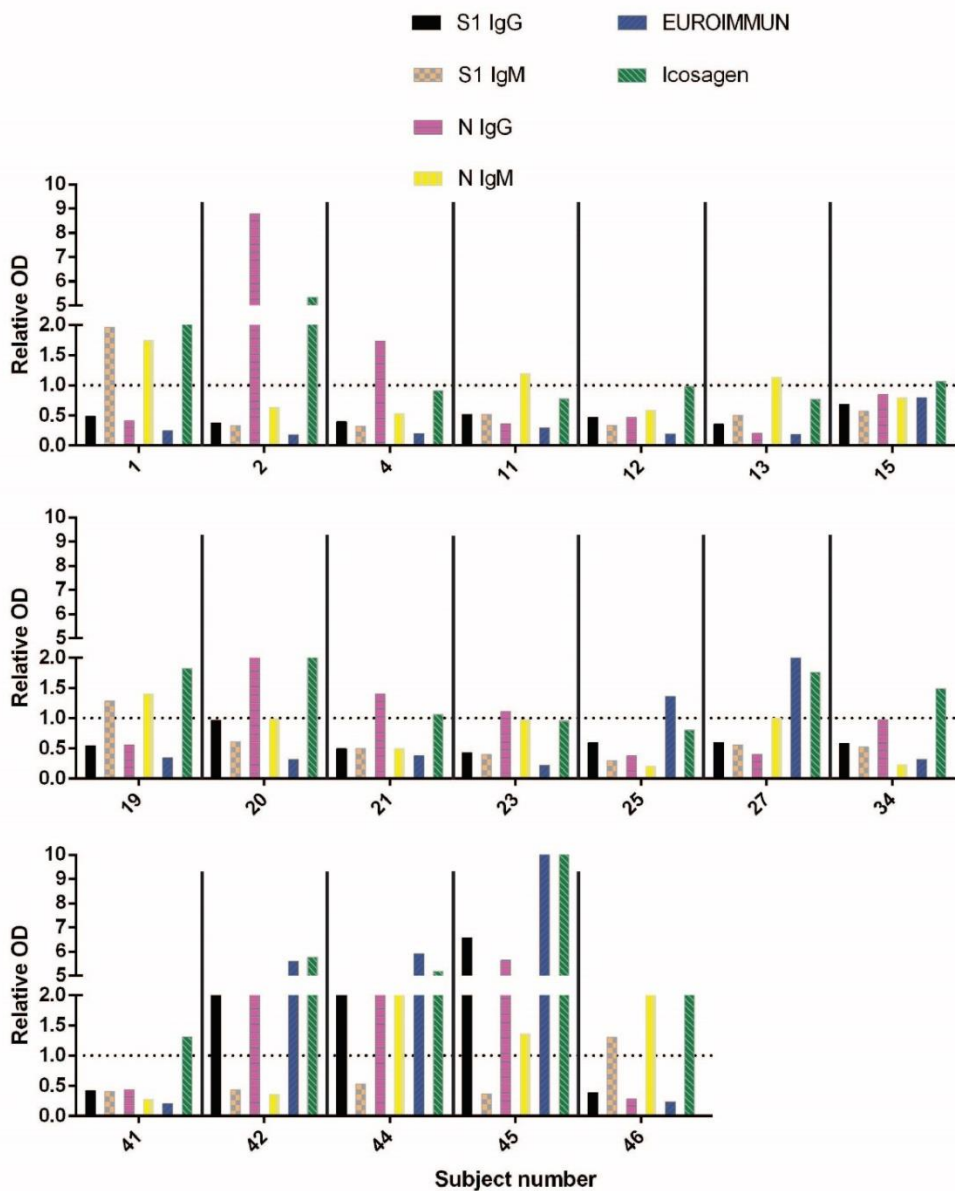
### 4.1 Humoraalne immuunvastus COVID-19 läbi põdenud isikute seas

Humoraalse immuunsuse määra mõõdeti uuringualuste vereseerumis leiduvate SARS-CoV-2-viiruse vastaste antikehade taseme kaudu. Antikehade taset mõõdeti ELISA-meetodil. Kirjeldatud mõõtmismeetod kajastas uuringualuste B-rakulist vastust SARS-CoV-2-infektsioonile. Meetodika piiravad tingimused võivad olla järgmised:

- 1) meetodika ei hinda neutraliseerivate antikehade olemasolu;
- 2) meetodika ei erista individuaalsete antikehade afiinsusi ning aviidsusi märklauvalgu suhtes. Piltlikult öeldes ei saa me antud uuringust teada, kas uuringualuse humoraalse immuunsuse määr on tingitud ühe väga afiinsuse/aviidse antikeha või saja keeva afiinsuse/aviidsusega antikeha olemasolust.

Projekti alguses ei olnud selge, kui immunogeensed on erinevad SARS-CoV-2-valgud. Selleks, et aru saada, milliste viirusvalkude vastaseid antikehi on üldse mõttekas analüüsida, analüüsiti firma Icosagen ja Tartu Ülikooli ühisuuringu raames tehtud uuringus 46 SARS-CoV-2-positiivse uuringualuse vereseerumit ja vaadati, milliste viirusvalkude vastu on tekkinud immuunvastus. Eelkatses kasutati firma Icosagen välja töötatud ELISA testsüsteeme. Paralleelselt sellega testiti samade vereseerumite puhul kahte kommertsiaalselt saadaolevat ELISA testsüsteemi – Saksa firma EUROIMMUN testi, mis tuvastab SARS-Cov-2 S-valgu vastast IgG-vastust ning Eesti firma Icosagen testi, mis tuvastab N- ja S-valkude vastast IgM-/IgG-vastust. Eelkatse tulemused on näidatud joonisel 14.

Eelkatse tulemusena leidsime, et 46 PCR-positiivsest uuritavast olid 19-l tuvastatavad antikehad SARS-Cov-2-valkude vastu. Samuti leidsime, et N-valgu vastane immuunvastus oli pea kõigis SARS-CoV-2-vastaste antikehade positiivsetes proovides samaväärne või kõrgem kui S-valgu vastane immuunvastus, mis viitab sellele, et N-valk on kõige immunogeensem viirusvalk. Samuti tuvastasime, et Icosageni test on tänu laiemale spetsiifikale (S1/N IgG/IgM) sobivam uuringualuste seropositiivsuse mõõtmisteks.



Joonis 14. SARS-Cov-2-positiivse PCR-testi saanud uuritava humoraalne immuunvastuse määrd ELISA eri testide põhjal (punktirjoon tähistab positiivse vastuse taset, number tähistab uuringualuse koodi).

Eelkatse järel otsustati kasutada edaspidiseks immunoloogiliseks analüüsiks firma Icosagen testi, mis mõõdab SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-taset (üldine humoraalne immuunsus), ja firma EUROIMMUN N-valgu IgG-testi (humoraalne immuunvastus viiruse kõige immunogeensema valgu vastu).

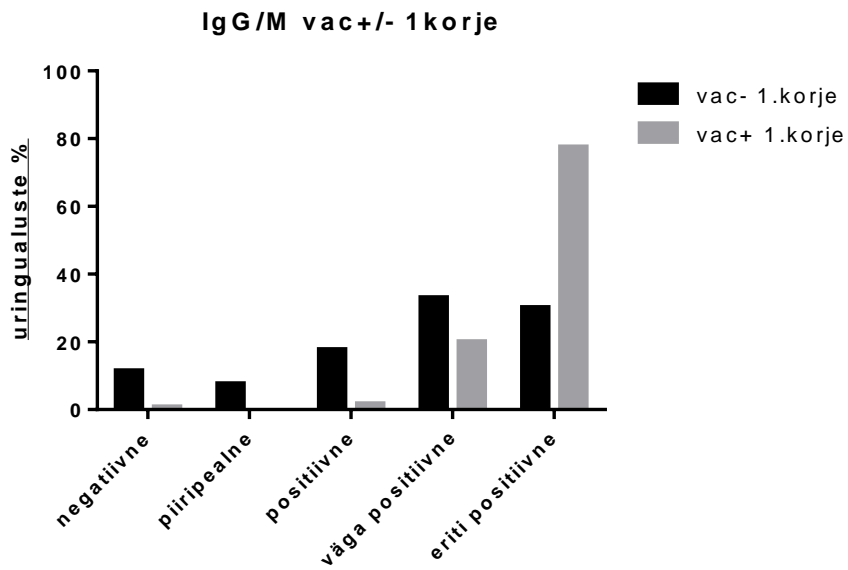
Jälgimisuuringusse kaasatud uuritavate vereseerumist tehti humoraalse immuunsuse määra mõõtmise kahel korral, uuringualuste vereseerumite korje toimus kuuekuuse vahega. Kõik uuringualused olid COVID-19-st tervenened.

Kuna olemasolevad ELISA testid on mõeldud vaid positiivsete/negatiivsete vastuste jaoks, siis töötasime välja semikvantitatiivse skaala, et hinnata humoraalse immuunvastuse määra:

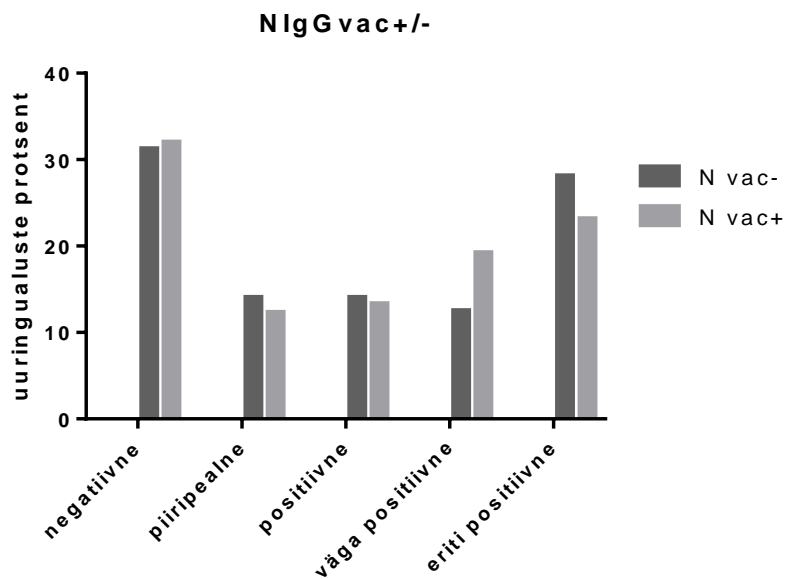
- 0 – negatiivne;
- 1 – piiripealne (0,8–1,1x kiti määratletud positiivsuse numbrist);
- 2 – positiivne (1,2–2,2x kiti määratletud positiivsuse numbrist);
- 3 – väga positiivne (2,3–5,5x kiti määratletud positiivsuse numbrist);
- 4 – eriti positiivne (rohkem kui 5,5x kiti määratletud positiivsuse numbrist).

Esimese vereseerumi korje tulemusena leidsime, et 92%-l uuringualustest tuvastati SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehad, samas kui vaid 67%-l uuringualustest leiti SARS-CoV-2 N-valgu IgG-antikehad. Semikvantitatiivsel analüüsil leidsime, et 46% uuringualustest olid eriti positiivsed ja 28% väga positiivsed SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade suhtes. Semikvantitatiivne SARS-Cov-2 N-valgu IgG-antikehade analüüs näitas, et võrdselt 20% uuringualustest olid väga ja eriti positiivsed vastavate antikehade suhtes. Kõik uuringualused, kes olid positiivsed SARS-CoV-2 N-valgu suhtes, olid ka positiivsed SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade suhtes. Tulemused on kujutatud joonisel 15 ja 16.

Eraldi vaatlesime vaktsineerimata ja vaktsineeritud uuringualuseid. Oodatud tulemusena leidsime, et vaktsineeritud uuringualustest olid praktiliselt kõik seropositiivsed, samas kui vaktsineerimata uuringualustest olid 11% seronegatiivsed. Samuti leidsime, et SARS-CoV-2 N-valgu IgG-seropositiivsus ei erinenud vaktsineerimata ja vaktsineeritud uuringualuste kohortidel. Antud tulemused on kujutatud joonisel 15 ja 16.



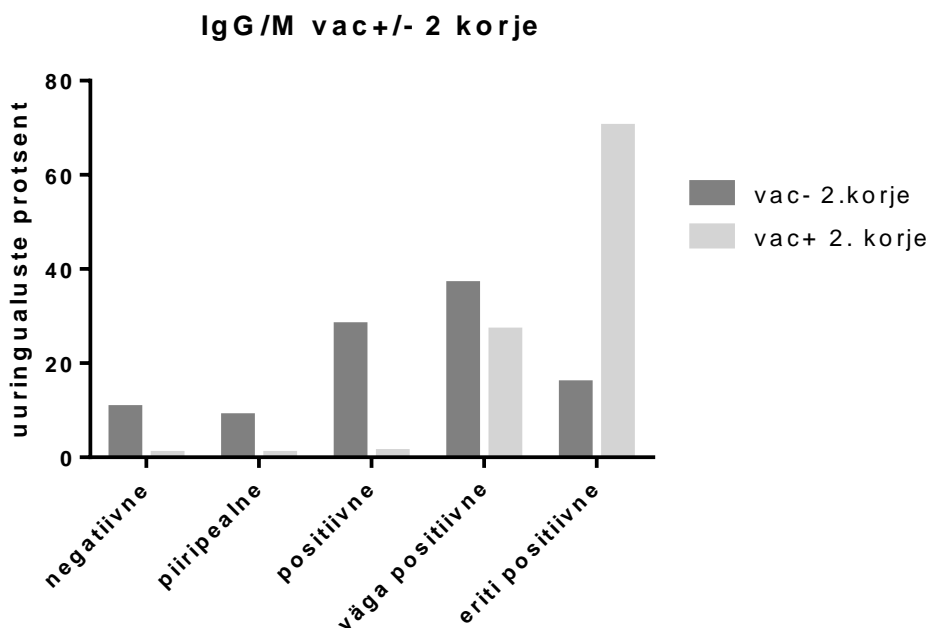
Joonis 15. SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade tase vaktsineeritud ja vaktsineerimata uuringualustel u kuus kuud peale COVID-19 põdemist.



Joonis 16. SARS-CoV-2 N-valgu IgG antikehade tase vaktsineeritud ja vaktsineerimata uuringualustel u kuus kuud peale COVID-19 põdemist.

Kirjeldatud vaatluste tulemusena võib öelda, et eelkatse põhjal tehtud oletus SARS-CoV-2 N-valgu immunogeensuse kohta ei osutunud tõseks. Põhjus võib olla selles, et eelkatsetes osalenud uuringualused olid kas COVID-haiged või väga värskelt paranenud, kuid jälgimisuuringusse kaasatud isikud olid põdenud COVID-19 keskmiselt pool aastat enne uuringusse kaasamist ning uuringusse kaasamise hetkeks olid nad kõik paranenud ägedast COVID-19-st. On võimalik, et esimene immuunvastus N-valgu vastu on suur, kuid pikemalt see ei säili.

Kuna N-valgu vastane IgG-vastus oli oodatust nigelam ja ei anna tegelikku pilti uuringualuste humoraalse immuunsuse määra, siis otsustasime teise vereseerumi korje puhul kasutada vaid SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-analüüsi. Teise seerumikorje tulemusena leidsime, et 97% uuringualustest olid vastavate antikehade suhtes positiivsed ja semikvantitatiivne analüüs näitas, et 61% olid eriti ja 29% väga positiivsed. Sarnasel esimesele korjele esinesid selged erinevused vaktsineerimata ja vaktsineeritute grupis. Vaktsineerimata grupis oli säilinud 10% uuringualustest seronegatiivsus. Antud vaatluse tulemus on näidatud joonisel 17.

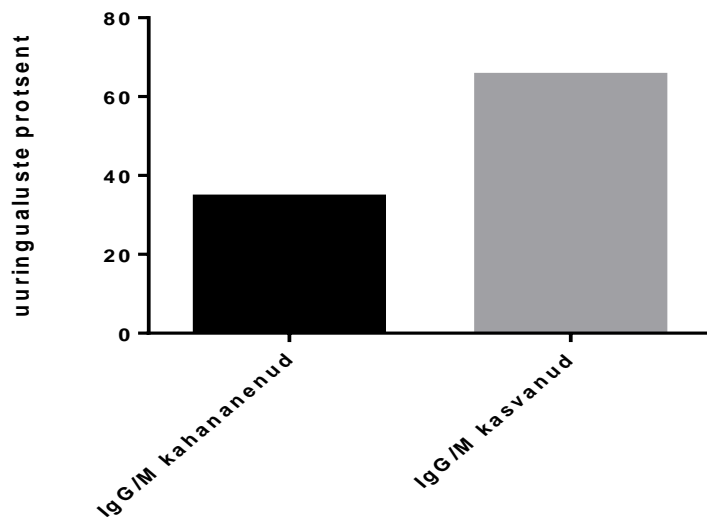


Joonis 17. SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade tase u 12 kuud peale COVID-19 põdemist.

Samuti võrdlesime humoraalse immuunvastuse määra muutust ajas (esimene vereseerumi korje võrrelduna kuue kuu järgse korjega ehk u kuus kuud ja kaksteist kuud peale COVID-19 põdemist). Selles analüüsis kasutasime ELISA vaatlustel saadud absoluutmäärasid, mitte semikvantitatiivselt



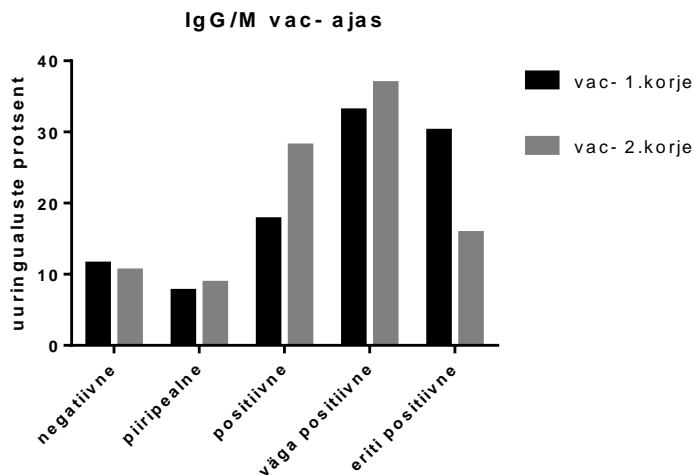
teisendatud määrasid. Tulemusena selgus, et 65%-l uuringualustest oli antikehade hulk ajas



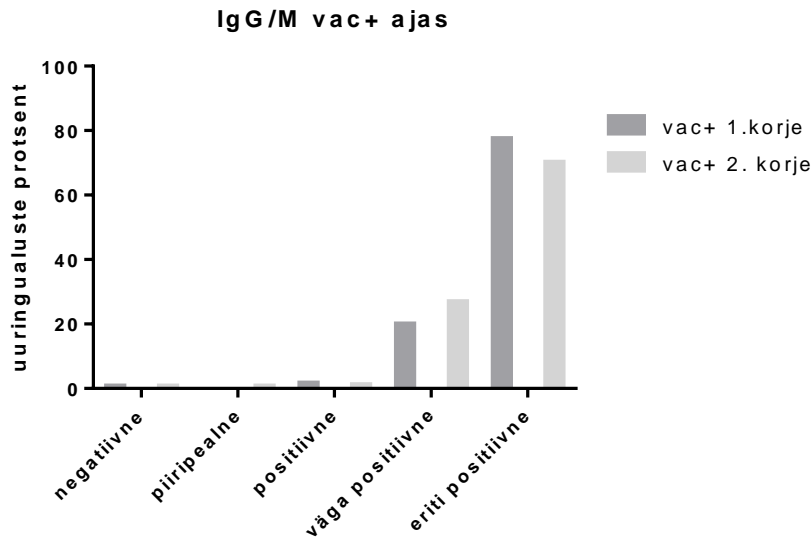
suurenenud (joonis 18).

Joonis 18. Uuringualuste SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade hulga muutus ajas

Sarnaselt eelnevate analüüsidega oleme eraldi vaadanud humoraalse immuunvastuse määra säilimist ajas eraldi vaktsineeritud ja vaktsineerimata isikutel (joonis 19 ja 20).



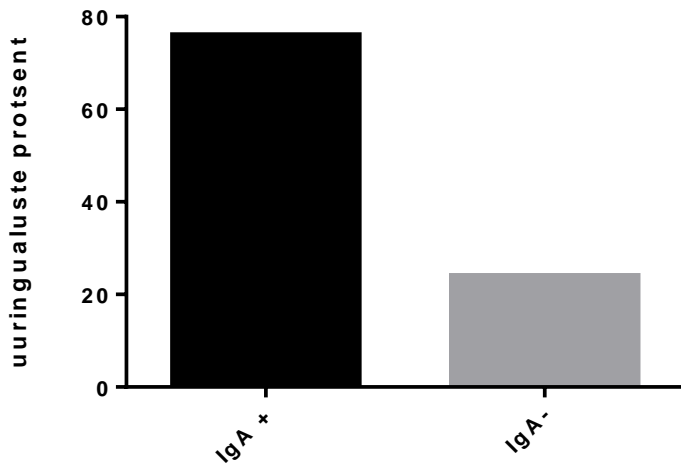
Joonis 19. SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade tasemete muutus ajas vaktsineerimata uuringualustel.



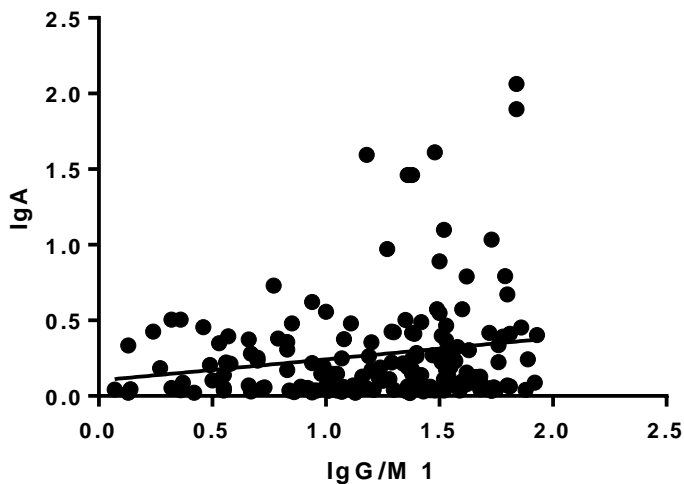
Joonis 20. SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade tasemete muutus ajas vaktsineeritud uuringualustel.

Vaktsineerimata uuritavate seas vähenes jälgimisaja jooksul nende isikute arv, kelle humoraalne immuunvastus oli esimese korje ajal eriti positiivne, vaktsineeritute seas oli antikehade tase langus vähem märgatav.

Viirusvastaste IgG- ja IgM-antikehade hulk vereseerumis on küll indikatiivne humoraalse immuunvastuse määrale organismis, kuid üks esimene kaitseliin SARS-Cov-2-viirusnakkuse vastu võiks olla IgA-tüüpi antikehade esinemine suuõõne limaskestades. Vastavate antikehade taseme mõõtmine ei ole triviaalne, kuna sülg kui selline on ELISA testi jaoks üsna heterogeenne ja pirtsakas lahus. Samal ajal vereseerumi korjetega andsid uuringualused ka süljeproove, millest mõõdeti IgA-antikehade taset. Tulemusena leidsime, et teise vereseerumi korje ajal kogutud süljeproovidest (kui 97% uuringualuste vereseerumid olid SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade positiivsed) oli 24% uuringualuste sülg SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgA-positiivne (joonis 21). SARS-CoV-2 S1/N IgG-/IgM- ja S1-/N-valgu IgA-tasemete võrdlus näitas, et vereseerumis ja süljeproovides oleva immuunvastuse määra vahel on selge positiivne korrelatsioon (joonis 22).

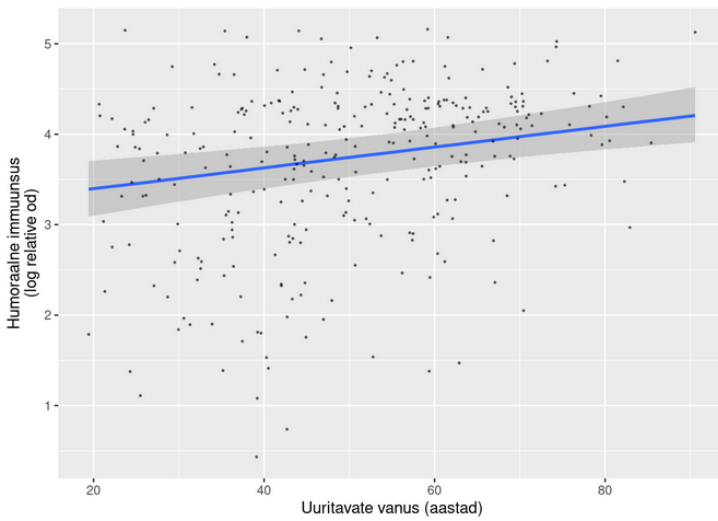


Joonis 21. Teise vereseerumi (u 12 kuud peale põdemist) korje ajal võetud süljeproovide tulemused SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgA-antikehade suhtes



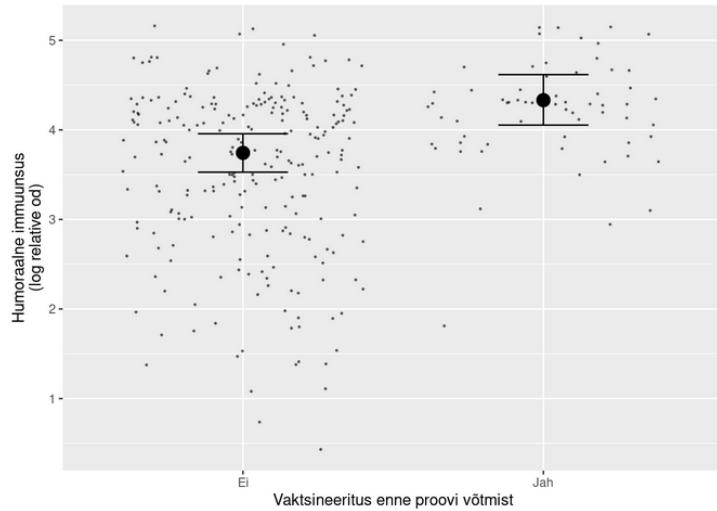
Joonis 22. Seos vereseerumis leiduva SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-tasemete ning süljeproovides leiduva SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgA-tasemete vahel. Iga punkt tähistab uuringualust, pidev joon tähistab lineaarset regressiooni kasutades ilmnenud seost (p-väärtus 0,0185)

Uurisime ka humoraalse immuunsuse seost isiku vanusega (joonis 23). Leidsime, et SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade hulk suurenes vanuse kasvades, mis oli mõnevõrra üllatav. Üks võimalik põhjendus sellisele vaatlusele on see, et vanemad inimesed põevad seda haigust tihti peale raskemalt, seega on nende immuunsüsteem rohkem mobiliseeritud.



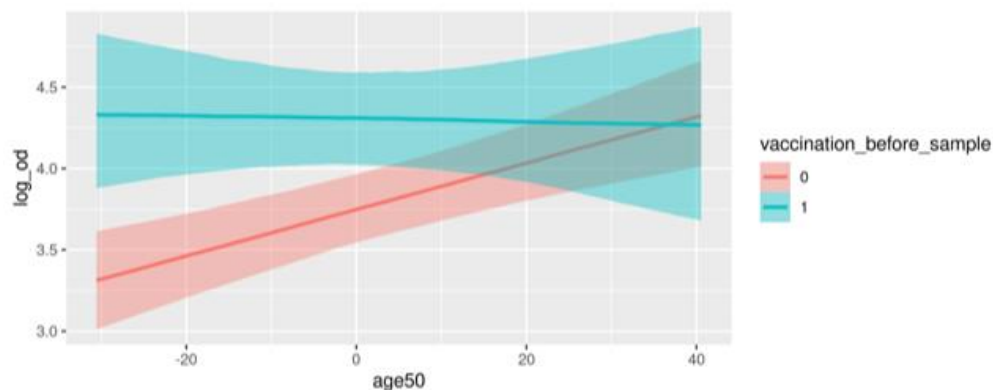
Joonis 23. Humoraalse immuunsuse taseme seos uuringualuse vanusega ( $p < 0,05$ ).

Oodatavalt oli nende uuringualuste, kes olid enne vereseerumi korjet COVID-19 vastu vaksineeritud, SARS-CoV-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-tase kõrgem kui mittevaksineeritudel (joonis 24).



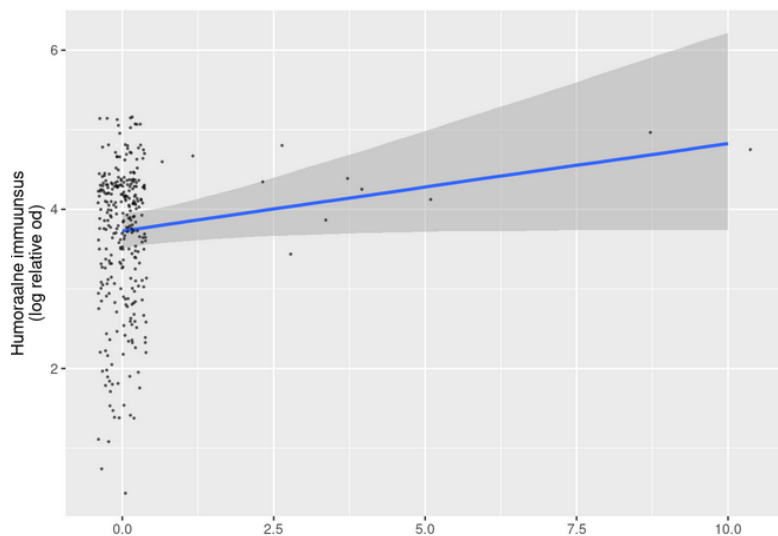
Joonis 24. Vaksineerituse ja antikehade taseme vaheline seos ( $p < 0,05$ ).

Lisa analüüs näitas, et vaktsineeritud isikute puhul ei ole vanuselist seost humoraalse immuunvastusega, seevastu kasvab vaktsineerimata uuritavatel humoraalne vastus koos vanusega (joonis 25).



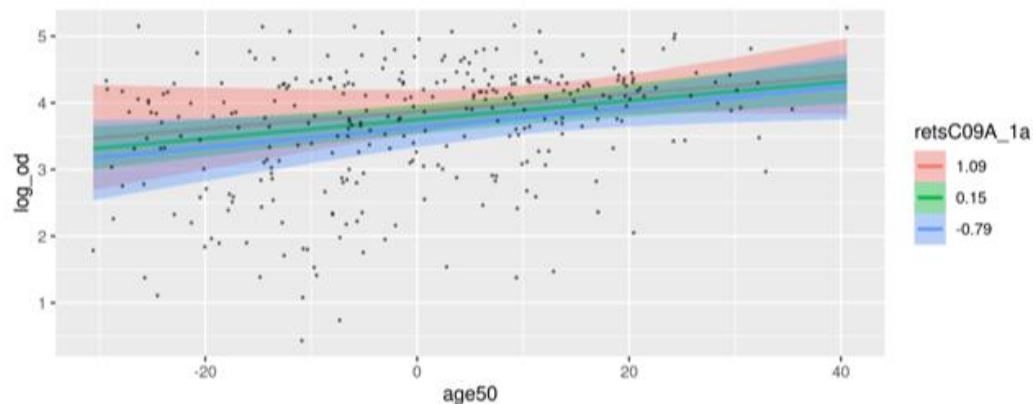
Joonis 25. Humoraalse immuunvastuse seos vanusega olenevalt vaktsineeritusest ( $p < 0,05$ ).

Huvitava seosena leidsime, et AKE-inhibiitoreid tarvitanud uuritavate humoraalne immuunsus oli kõrgem (joonis 26). Paraku oli selliseid uuringualuseid võrdlemisi vähe, mis ei luba esialgu põhjapanevaid järeldusi teha. Immuunsupressantide tarbimine ei mõjutanud humoraalset immuunvastust.



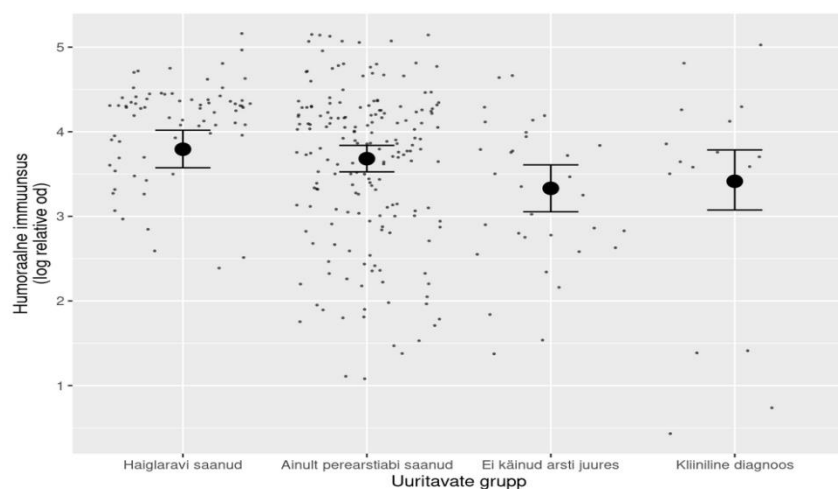
Joonis 26. AKE-inhibiitorite ja humoraalse immuunsuse määra vaheline seos ( $p < 0,05$ ).

Selleks, et hinnata vanuse mõju humoraalse immuunvastuse formeerumisele AKE-inhibiitorite tarvitajate puhul, tegime lisa analüüsi. Analüüsi kohaselt ei sõltu AKE-inhibiitorite kasutajate humoraalne immuunvastus vanusest, st AKE-inhibiitorite toime on sama kõigis vanuserühmades (vt joonis 27).



Joonis 27. AKE-inhibiitorite mõju humoraalsele immuunvastusele (vanusele kohandatud analüüs) ( $p < 0,05$ ).

Immuunvastus korreleerus haiguse raskusastmega, olles tugevaim COVID-19 tõttu haiglaravi saanud uuritavate seas (joonis 28).

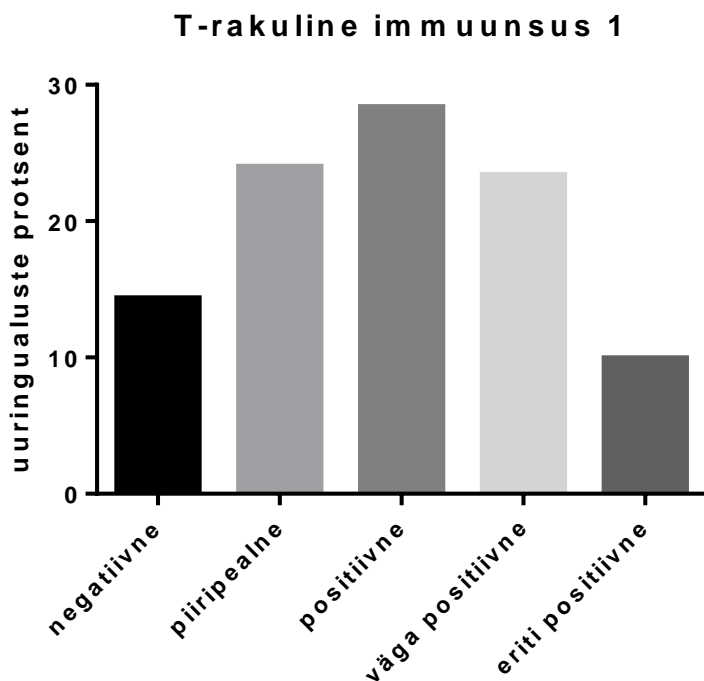


Joonis 28. COVID-19 raskusastme ja humoraalse immuunsuse määra vaheline seos ( $p < 0,05$ ).

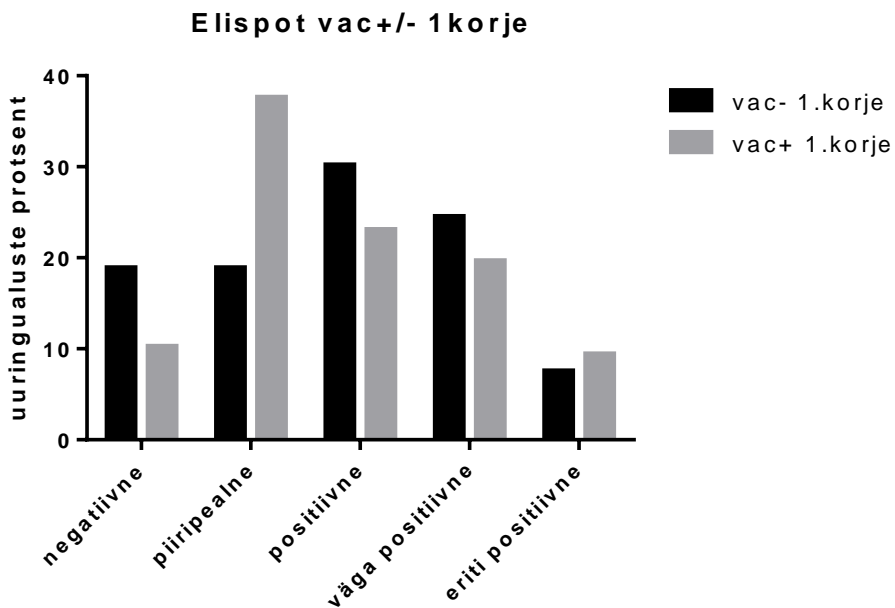
## 4.2 Rakuline immuunsus

Uuringualuste rakulise immuunsuse mõõtmiseks kasutati firma Mabtech pakutavat testsüsteemi. Testsüsteemis mõõdetakse SARS-CoV-2 N- ja S-valkudest pärinevatele peptiididele reageerivate T-rakkude arvu, mis on määrab ära T-rakulise immuunvastuse taset.

Esimese vereseerumi korje ajal võetud vereproovidest puhastatud mononukleaarsete rakkude analüüsil leidsime, et 85% uuringualustest oli positiivsed T-rakulise immuunsuse suhtes (võrrelduna olid samal ajahetkel 92% positiivsed SARS-Cov-2 S1-/N-valgu IgG-/IgM-antikehade suhtes). Semikvantitatiivse analüüsi tulemusel leidsime, et 52% uuringualustest olid positiivsed või väga positiivsed (joonis 29). Vaksineerimata uuringualustest olid 19% T-rakulise immuunsuse suhtes negatiivsed, seevastu vaksineeritute seas oli see protsent väiksem (ainult 10%) (joonis 30).

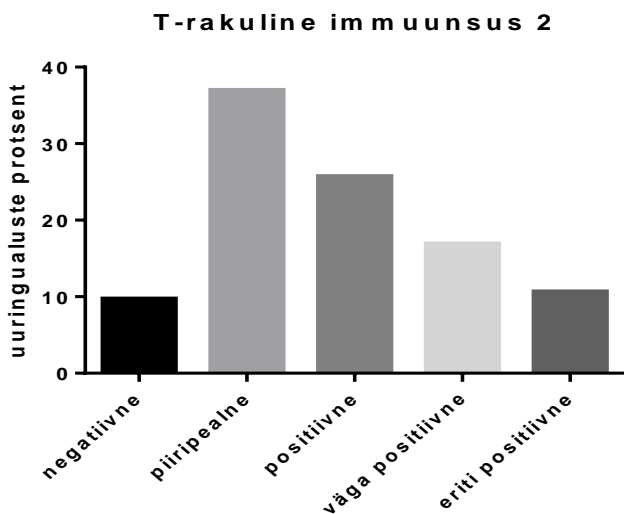


Joonis 29. T-rakuline immuunsus u kuus kuud peale COVID-19 põdemist.



Joonis 30. T-rakuline immuunsus u kuus kuud peale COVID-19 põdemist vaksineeritud ja vaksineerimata uuritavatel.

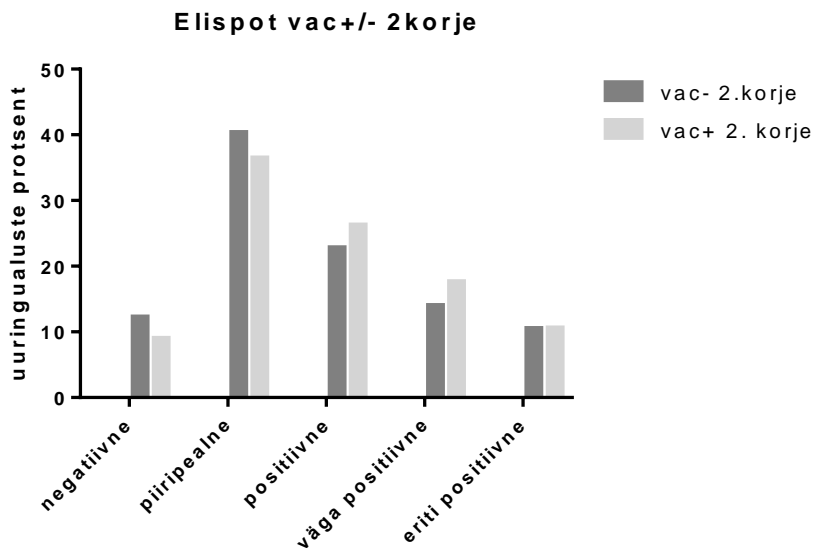
Teise järelvisiidi vereseerumi korje ajal võetud proovide puhul olid 90% uuringualustest T-rakulise immuunsuse suhtes positiivsed, sealhulgas oli semikvantitatiivsel analüüsil tõusnud positiivsete ja väga positiivsete uuringualuste protsent 63-ni (joonis 31).



Joonis 31. T-rakulise immuunsus u 12 kuud peale COVID-19 põdemist.

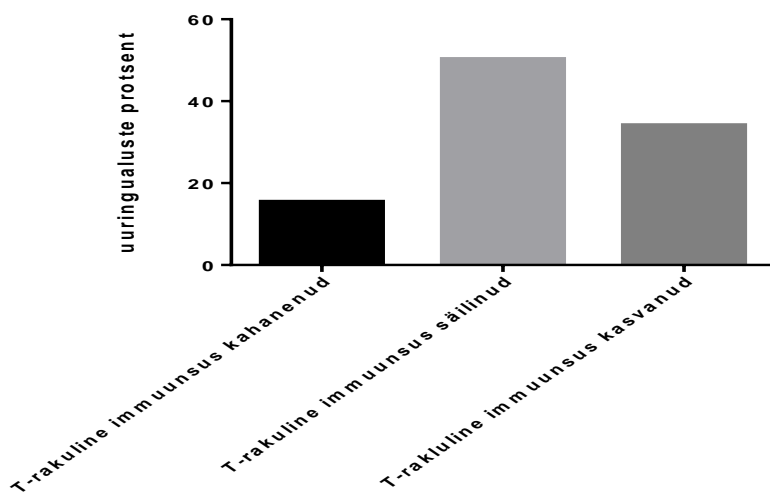


Teise korje ajal ei erinenud enam T-rakulise immuunsuse suhtes negatiivsete osakaal vaksineeritud ja vaksineerimata uuritavate seas (joonis 32).

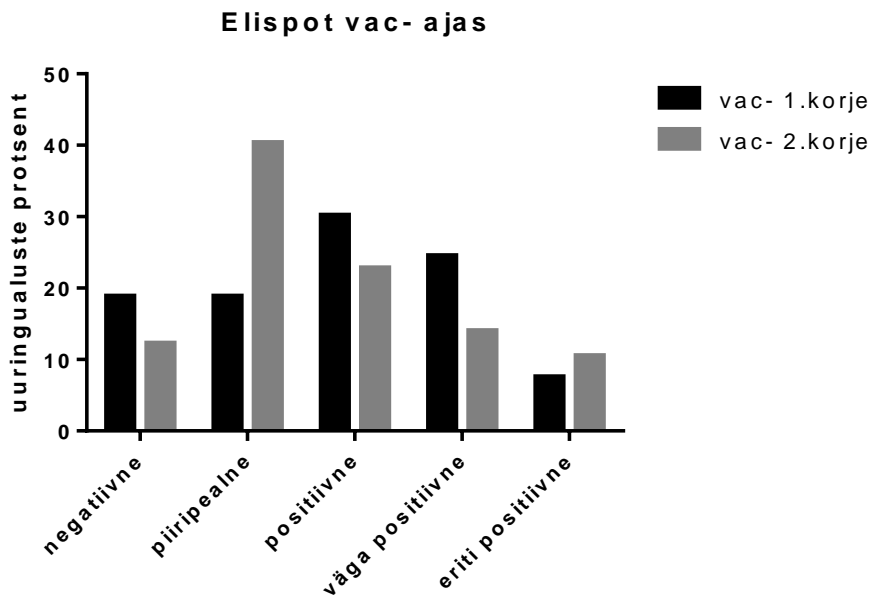


Joonis 32. T-rakuline immuunsus u 12 kuud peale COVID-19 põdemist vaksineeritud ja vaksineerimata uuritavatel.

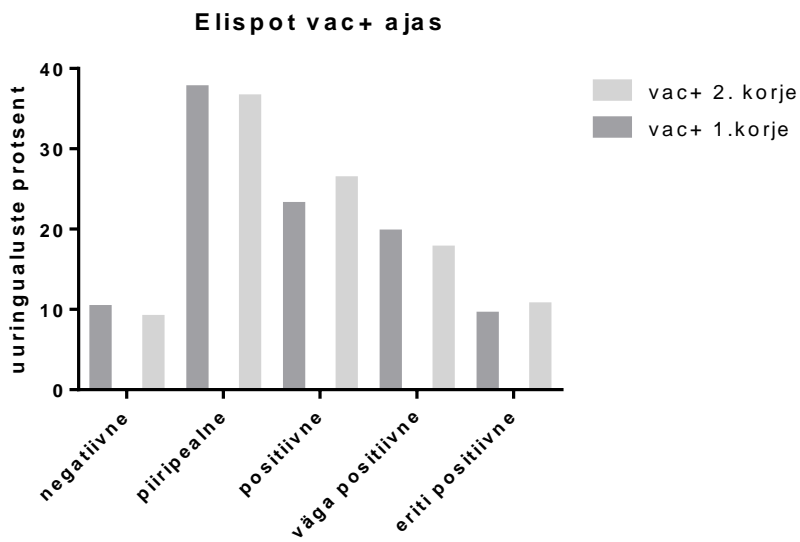
T-rakulise immuunsuse muutusel ajas leidsime, et 34%-l uuringualustest oli T-rakulise immuunsuse määr ajas kasvanud, 50%-l jäänud samaks ning 16%-l kahanenud (joonis 33). Vaksineeritud uuritavate T-rakuline immuunsus oli ajas stabiilsem (joonis 34 ja 35).



Joonis 33. T-rakulise immuunsuse määra muutus ajas

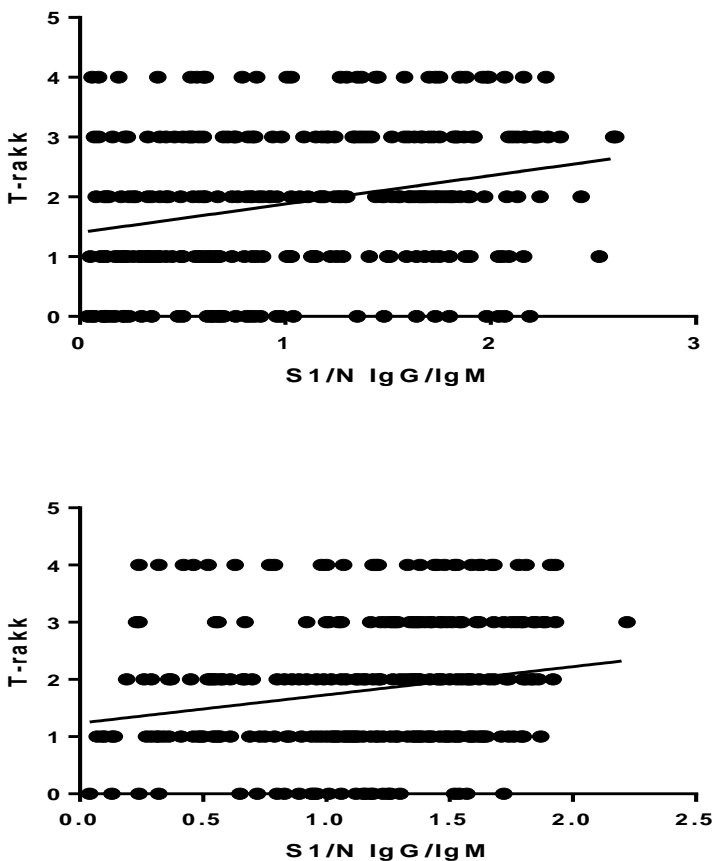


Joonis 34. T-rakulise immuunsuse tasemete muutus ajas vaktsineerimata uuringualustel



Joonis 35. T-rakulise immuunsuse tasemete muutus ajas vaktsineeritud uuringualustel

T-rakulise ja humoraalse immuunsuse omavahelise suhte analüüs näitas, et mõlemas ajapunktis on selge positiivne korrelatsioon (st mida kõrgem on humoraalse immuunsuse määr, seda kõrgem on rakulise immuunsuse määr (joonis 36).



Joonis 36. T-rakulise ja humoraalse immuunsuse määrade omavaheline seos esimese (üleval) ja teise (all) vereseerumi korje ajal. Pidev joon tähistab lineaarse regressiooni kasutades ilmnenuid seost (p-väärtus väiksem kui 0,0001).

Samuti viisime läbi esmased katsed tuvastamaks muutusi uuringualuste vereseerumi proteoomis. Paraku saime katsetuste käigus aru, et valitud meetod ei võimaldanud sellist uuringut läbi viia, kuna meie valitud mononukleaarsete rakkude puhastamisel jäi proovi liialt palju erütrotsüüte, mis segas analüüsi. Edasised katsetused proteoomi määramisel on planeeritud, eemaldamaks biokeemiliselt proovidest globiini.

## 5. COVID-19 läbi põdenud isikute geneetiliste riskifaktorite väljaselgitamine

### 5.1 CORIVA proovide genotüpiseerimine

TÜ genoomika tuumiklaborisse saadeti projekti käigus kogutud 343 indiviidi DNA-proovid. Kuna proovide DNA-kogus oli väga väike, siis õnnestus neist piisavalt hea kvaliteediga (*call rate* > 95%) genotüpiseerida ja edasiseks analüüsiks kasutada 327-t. DNA-d genotüpiseeriti ülegenoomse kiibiga Global Screening Array (Illumina), millega määratakse 700 000 ühenukleotiidset polümorfismi (SNP) üle kogu genoomi. Lisaks imputeeriti genotüübiandmed Eesti populatsiooni referentspaneeliga, nii et lõplikus andmestikus oli 39 miljonit SNP-d.

Järgmisena tehti ülegenoomsed seoseuuringud (GWAS), mille käigus analüüsisime, millised geenivariandid on haiglaravi vajanud COVID-19 patsientide puhul sagedasemad (koostöös projektiga HOSPiCoV). Arvutasime ka polügeense riskiskoori COVID-19-haiguse kulgemisele, kasutades COVID-19 Host Genetics Initiative'i 2020. aasta uuringu tulemuste koondstatistikuid (COVID-19 Host Genetics Initiative koondstatistikud <https://www.covid19hg.com/>). Viimasena võrdlesime selle polügeense riskiskoori (PRS) prognoosivõimet geenidoonorite andmetel ja CORIVA valimis.

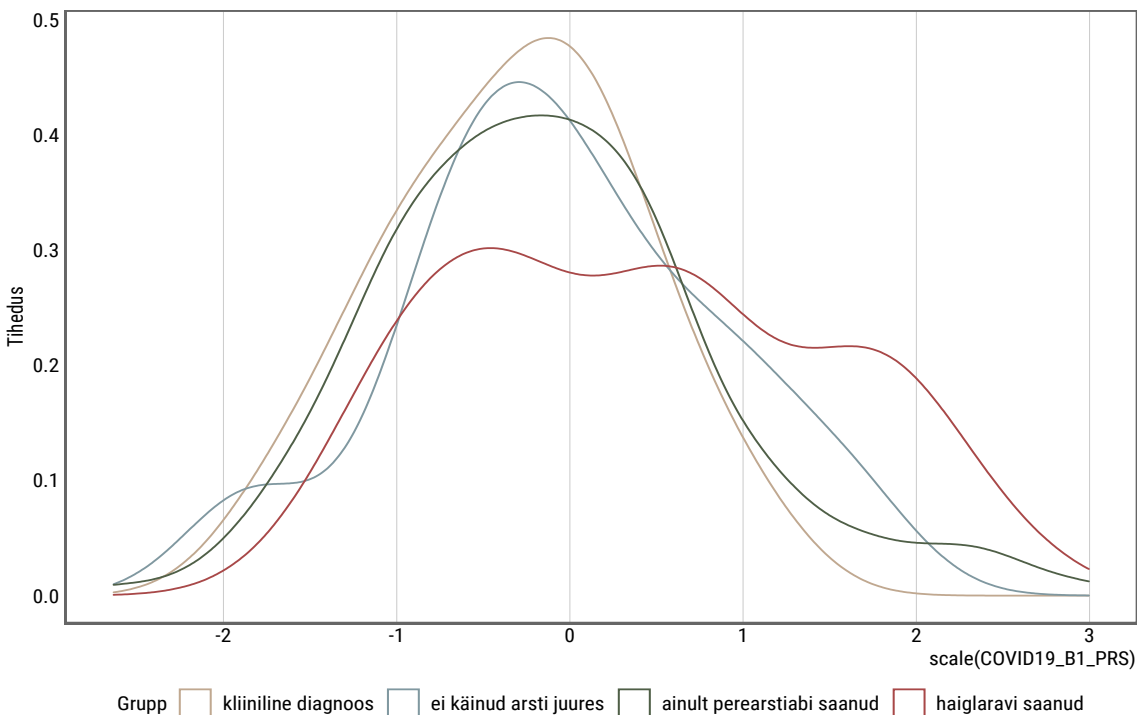
### 5.2 Genoomianalüüsi tulemused

Arvutasime geenidoonorite ja CORIVA proovide PRS-id kuuele tunnusele, kasutades COVID-19 Host Genetics GWAS-ide järgmisi definitsioone juhtudele ja kontrollidele:

	<b>Juhud</b>	<b>Kontrollid</b>
A1	intensiivravil	SARS-CoV-2-positiivne
A2	intensiivravil	ülejäänud populatsioon
B1	haiglaravil	SARS-CoV-2-positiivne
B2	haiglaravil	ülejäänud populatsioon
C1	SARS-CoV-2 positiivne	SARS-CoV-2-negatiivne
C2	SARS-CoV-2 positiivne	ülejäänud populatsioon

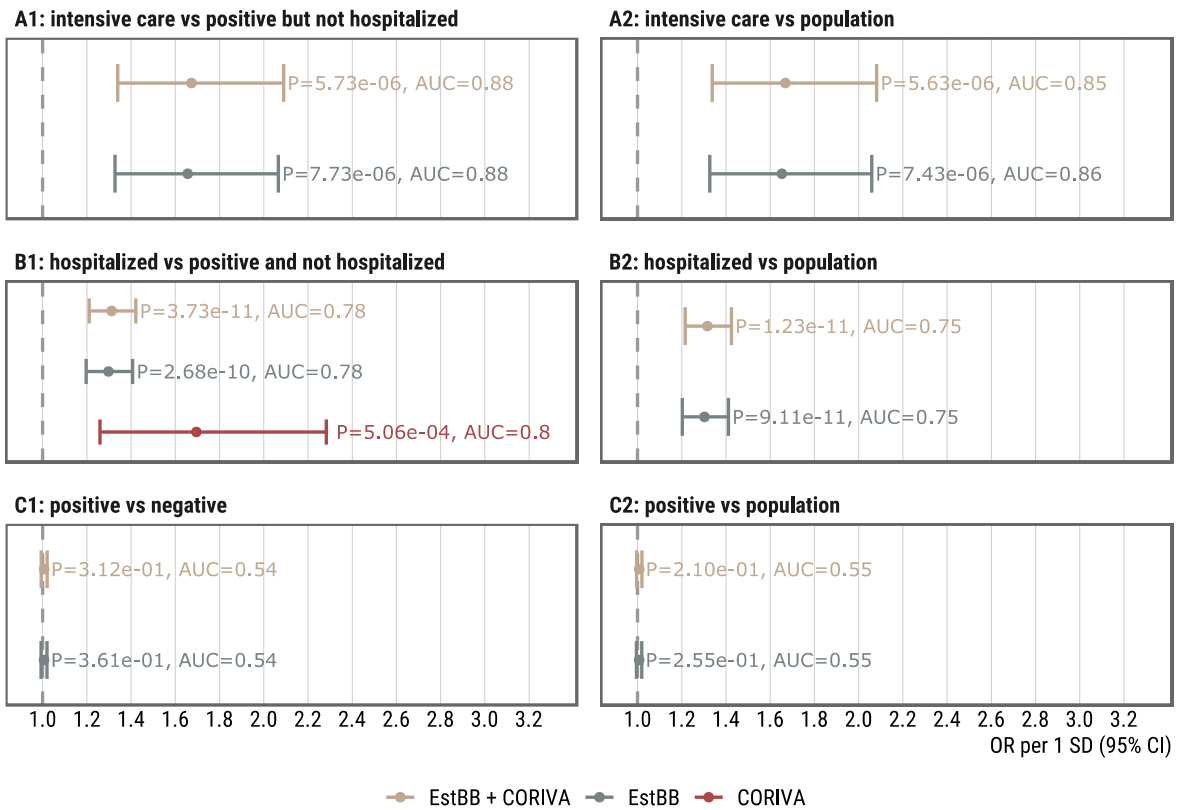
Kuna CORIVA proovide jaoks oli kasutada piiratum hulk tunnuseid kui geenidoonorite kohta üldiselt (kasutatavad tunnused: SARS-CoV-2-positiivne; vajas / ei vajanud haiglaravi), piirdusime edasistes analüüsid B1 PRS-i analüüsiga, mis põhineb haiglaravijuhtude vs. SARS-CoV-2-positiivsete kontrollide ülegenoomse seose analüüsi tulemustel.

Joonisel 37 on näha, et haiglaravi vajanud CORIVA patsientide PRS-ide jaotus ei ole normaaljaotusega, vaid kõvasti kalduv kõrgema PRS-i suunas. Teistel rühmadel ei eristunud PRS sõltuvalt tunnusest, kas nad vajasid perearstiabi või mitte.

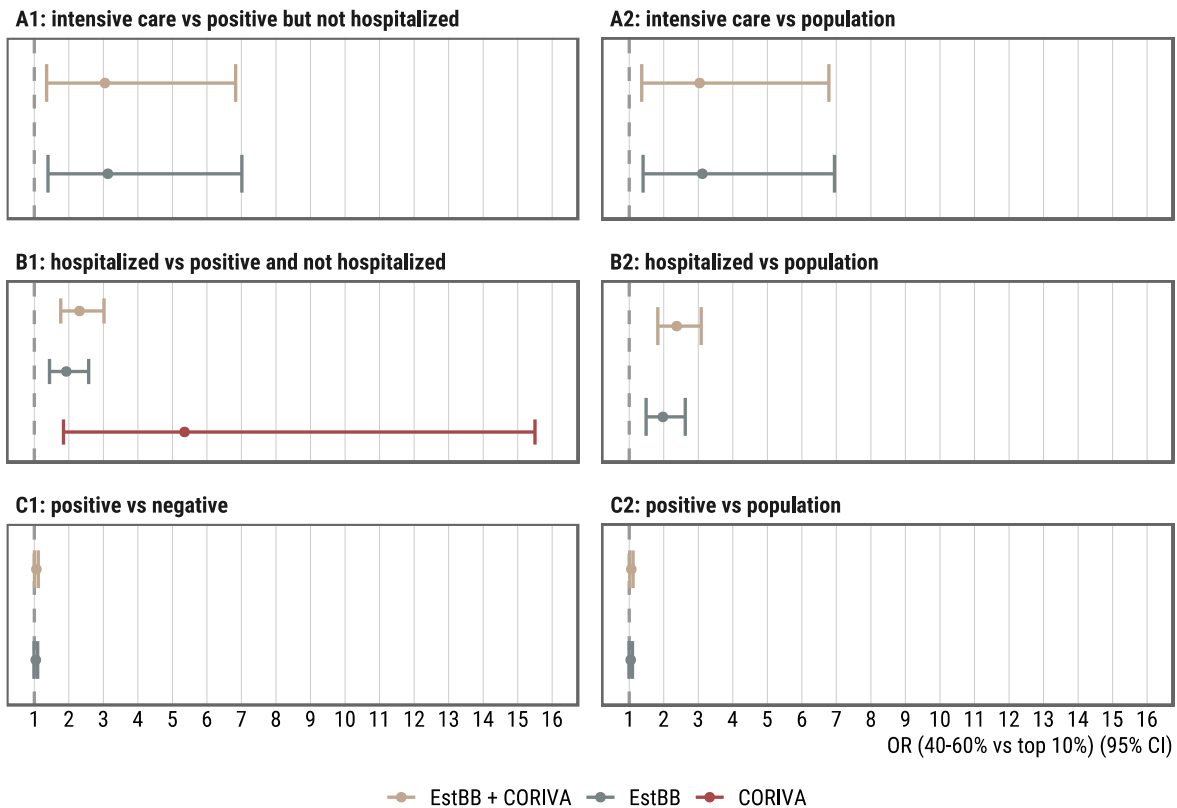


Joonis 37. CORIVA patsientide standardiseeritud PRS-ide jaotus, kus keskmine PRS on 0, negatiivse väärtusega PRS on „väiksem“ risk ja positiivse väärtusega PRS on „suurem“ risk (PRS on üldjuhul populatsioonis normaaljaotusega)

Arvutatud polügeensed riskiskoorid eristavad Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (Estonian Biobank, EstBB) proovides kõige paremini intensiivravivajadusega patsiente; CORIVA proovides eristuvad haiglaravi vajanud patsiendid eriti hästi. Usaldusvahemikud on küll laiemad kui EstBB valimis, kuid efekt tundub sellegipoolest tugevam. See võib olla tingitud paremast haiglaravi fenotüübi definitsioonist selle uuringu valimis, kuna CORIVA patsientide puhul kinnitasid perearstid, kas COVID-19 tõttu vajati haiglaravi. EstBB valimis põhinesid definitsioonid haigekassa ja elektrooniliste haiguslugude epikriisidest saadud andmetel, mis ei pruugi olla sama täpsed.



Joonis 38. Šansside suhted PRS-i ühe standardhälbe kohta (OR *per* 1 SD) koos 95% usaldusvahemikega (95% CI) a) intensiivravivajadusele; b) hospitaliseerimisele ja c) nakatumisele. Beeži värviga on toodud Eesti geenivaramu (EstBB) proovid koos CORIVA proovidega, halliga ainult EstBB proovid ja punasega ainult CORIVA proovid



Joonis 39. Šansside suhted PRS-i kõrgeima detšiili (*top* 10%) isikutel võrdluses keskmise riskiskooriga isikutega (40–60%), koos 95% usaldusvahemikega (95% CI) a) intensiivravivajaduse b) hospitaliseerimise ja c) nakatumise osas. Beeži värviga on toodud Eesti geenivaramu (EstBB) proovid koos CORIVA proovidega, halliga ainult EstBB proovid ja punasega ainult CORIVA proovid

Tulemustest võib järeldada, et polügeensete riskiskooride abil on võimalik hinnata COVID-19 haiguse kulgu. 10% kõige kõrgema riskiga (PRS väärtus suurim) indiviididel on haigestumisel kaks korda suurem risk vajada haiglaravi ja kolm korda suurem risk vajada intensiivravi võrreldes madalama riskiskooriga inimestega. CORIVA andmete põhjal on võimalik järeldada, et hospitaliseerimise risk on kõrgeima riskiskooriga patsientidel veelgi suurem (viis korda suurem risk vajada haiglaravi, kuid 95% usaldusvahemikud on laiad – 1,9–15,5), ent selle kinnitamiseks oleks tarvis suuremat valimit.

## 6. Haigestumise, haiguse raske kulu ja covid-19-sse suremise riski hindava mudeli adopteerimine ja valideerimine Eestis

### 6.1 Andmestiku viimine OMOP-kujule

Haigekassast päritud andmete OMOP-i CDM-kujule viimiseks alustati arvutusliku taristu üleseadmisega. Andmete hoidmiseks seati üles virtuaalserver ja andmebaasisüsteem. Analüüside defineerimiseks ja jooksumiseks pandi üles projekti OHDSI loodud veebitööriist ATLAS ja server RStudio, mis võimaldas teha keerukamaid statistilisi analüüse. Et tehtud analüüse jagada, panime üles ka avaliku virtuaalserveri R Shiny rakenduste näitamiseks.

Et komponente saaks paremini hallata, vajaduse korral uuendada ja kogu protsessi ka järgnevates projektides korrata, automatiseerisime kõik tehtud sammud.

### 6.2 Andmeväljastused

Haigekassa kolmel korral väljastatud andmed on viidud OMOP-kujule.

- **I väljastus** hõlmas patsiente, kes olid saanud COVID-19 diagnoosi kuni oktoobri lõpuni 2020, ning iga patsiendi kohta neli COVID-19-t mitte põdenud kontrolli. Iga patsiendi jaoks küsisime andmed kuni kolm aastat enne valimisse sisenemist ning kuni andmeväljastuseni.
- **II väljastus** hõlmas patsiente, kes olid saanud COVID-19 diagnoosi kuni veebruarini 2021, ning iga patsiendi kohta neli COVID-19-t mitte põdenud kontrolli. Iga patsiendi jaoks küsisime andmed kuni kolm aastat enne valimisse sisenemist ning kuni andmeväljastuseni.
- **III väljastus** hõlmas patsiente, kes olid saanud COVID-19 diagnoosi kuni veebruarini 2021, ning iga patsiendi kohta neli COVID-19 mitte põdenud kontrolli. Valim oli sama, mis II väljastuses, kuid jälgimisaeg kestis kuni novembrini 2021.

Seoses andmete lisandumisega eri väljastustes muutusid ka küsimused, mida oli võimalik uurida. I ja II väljastuse vahel lisandus suur hulk patsiente – lõplik patsientide hulk kerkis peaaegu kolmesaja tuhandeni. III väljastuse puhul lisandus palju andmeid COVID-19 tagajärgede kohta, lisaks toimus selles ajavahemikus suur osa COVID-19-vastasest vaktsineerimisest.



### 6.3 Andmete teisendamine OMOP-kujule

Andmete teisendamine OMOP-kujule tähendab, et algandmetes olevad kliinilised sündmused tõstetakse andmebaasis varem defineeritud väljadele ja vajaduse korral teisendatakse uuele standardile. Näiteks on diagnoosid Eesti terviseandmetes RHK-10 kujul, aga OMOP hoiab neid SNOMED-koodidena. Paljudele sündmustele on standardsed vasted olemas. Kuid mitmete, näiteks Haigekassa teenuskoodide puhul, tuleb parimad vasted standardsõnastikega ise leida.

Selles protsessis kasutasime suuresti ära projekti RITA MAITT raames arendatud koodi, kuid iga väljastuse puhul tuli arendada juurde just COVID-19 spetsiifikat ja uurimisküsimusi arvesse võtvaid aspekte. Kuna COVID-19-nakkust tähistati esimese aasta jooksul eri viisidel, tuli diagnoosi esitamise viisid ühtlustada. Lisaks tuli erilist tähelepanu pöörata COVID-19 ravis oluliste teenuste teisendamisele. Võimaluse korral ühtlustati kasutatud termineid juba väljakujunenud rahvusvahelise praktikaga (nt kuidas tähistada andmetes Eesti intensiivravi koode või juhitud hingamist). Mõni standardne kood lisandus ka projekti käigus – näiteks ei olnud projekti alguses veel olemas standardset koodi COVID-19 vaktsineerimise protseduurile. Seetõttu nõudis iga väljastuse OMOP-kujule viimine lisatööd, kuigi saime suuresti ära kasutada juba olemasolevat koodi. Ülevaade andmestiku olevatest tunnustest (diagnoosidest, ravimitest ja protseduuridest) on kättesaadav veebiaadressil <http://omop apps.cloud.ut.ee/ShinyApps/CorivaDataset>.

### 6.4 Riskimudelite loomine ja valideerimine

Suhteliselt COVID-19-pandeemia algusest avaldati kümneid eri riskimudeleid ennustamiseks haiglas sattumist, intensiivravivajadust ja surma. Mudelite lähemal vaatlemisel selgus aga, et suuremat osa nendest mudelitest ei oleks soovitatav praktikas rakendada. Paljud mudelid olid treenitud kallutatud populatsioonil, olid ebaselge tulemi definitsiooniga või polnud analüüs piisavalt läbipaistvalt raporteeritud. Suurim probleem oli aga vähene mudelite väline valideerimine (Wynants L 2020). Treenides ja testides mudeleid samal andmestikul, saame paratamatult liiga optimistlikud hinnangud mudeli ennustusvõimele ja ei suuda mudeli üldistuvust adekvaatselt hinnata.

Selliste probleemidega võitlemiseks on OHDSI kommuun OMOP-andmemudeli põhjal välja arendanud selged soovitusel, kuidas luua, õppida ja publitseerida mudeleid läbipaistvalt (Khalid S 2021). Ühtse andmemudeli peamine eelis on see, et ka keerukaid mudeleid saab ühelt andmebaasilt teisele tõsta, muretsemata selle pärast, kuidas vajalikud andmed teises andmebaasis esitatud on. Nii on võimalik juba kord treenitud mudeleid valideerida mitmes andmebaasis ja see annab meile parema hinnangu mudelite üldistuvõimest. Kui üldiselt on kliinilised riskimudelid

väga lihtsa struktuuriga ja kasutavad väikest hulka andmepunkte, võimaldab OMOP-põhine lähenemine tõsta uuele andmestikule ka palju keerukamaid masinõppel põhinevaid mudeleid, mis võtavad arvesse sadu või isegi tuhandeid andmepunkte.

Kasutades sellist metoodikat, arendas OHDSI kommuun välja eri keerukusega COVID-19 tulemite ennustamise mudeleid, mis on juba valideeritud paljudel välistel andmestikel (Williams R 2020). Nende mudelite rakendamine ja valideerimine Eesti andmetel oli üks selle projekti peamisi eesmärke.

Esmase OHDSI riskimudelite valideerimisel kasutasime I väljastuse andmeid. Selles valimis oli umbes 7000 Covid-19 juhtu kuni 2020 oktoobri lõpuni. Kasutasime Williamsi ja kaasautorite artiklis avaldatud kolme mudelit, mis olid eri keerukusega ja võtsid ennustusel arvesse arvesse järgnevaid andmepunkte:

- vanus ja sugu;
- vanus, sugu ja valitud riskifaktorid;
- vanus, sugu ja inimese kogu terviseajalugu.

Uurimisküsimused selle analüüsi jaoks olid järgnevad:

- Kui hästi need mudelid ennustavad?
- Kuidas sõltub mudeli headus mudeli keerukusest?

Nende küsimustega uurimisega tegeles Marc David oma bakalaureusetöös „COVID-19 ennustavate riskimudelite rakendatavuse hindamine Eesti terviseandmetel“ (David M, 2021) (vt tabel 11).

Tabel 11. Eri keerukusega OHDSI-riskimudelite ROC-AUC-skoorid I laine andmetel

Tulem	Vanus ja sugu	Valitud riskifaktorid	Kogu terviseajalugu
Hospitaliseerimine	0,746	0,746	0,736
Intensiivravi	0,859	0,883	0,793
Surm	0,905	0,902	0,844

Mudeli ennustusvõime hindamiseks kasutasime riskimõõtu ROC AUC, mille väärtus 1 näitab ideaalset ennustusvõimet ja 0,5 ütleb, et mudel ei erista tulemiga ja tulemita patsiente. Tulemuste põhjal võib näha, et surma ja intensiivravivajadust suudavad enamik mudeleid hinnata suhteliselt edukalt, kuid hospitaliseerimise ennustamine on raskem. Küll aga on problemaatiline, et pea kõikide tulemite puhul on parim ennustaja mudel, mis võtab arvesse ainult vanust ja sugu. Kõige kehvemaid tulemusi annab aga mudel, mis võtab arvesse kogu terviseajalugu. Vanusepõhist stratifitseerimist kasutati Eestis juba pandeemia alguses, seega suurt lisaväärtust selliste mudelite Eestis rakendamine ei annaks.

Põhjuseid, miks keerukamad mudelid nendel andmetel väga hästi ei tööta, võib olla mitu. Esiteks oli valim suhteliselt väike: nakatunuid oli küll tuhandeid, kuid patsiente, kes haiglasse sattusid, oli vaid väike osa. Teiseks võib esimese laine valim olla kallutatud. Pandeemia alguses oli ka testide hulk piiratud ja testimisele saatmise kriteeriume muudeti korduvalt. Seega ei pruugi valimis olnud nakatunud olla esinduslikud tüüpilise nakatunu suhtes. Kolmandaks ei pruugi teistel andmestikel treenitud riskimudelid üldistuda Eesti andmetele, kuna andmeid kogutakse ja kodeeritakse eri riikides erinevalt. OMOP-andmemudel tagab küll selle, et andmed oleksid sama struktuuriga ja kasutaksid samu koodisüsteeme, kuid ei taga, et kõik andmed, mida masinõppemudel ühes andmestikus näeb, on ka teises olemas.

Kuna kirjeldatud test andis kehvad tulemused, otsustasime jätkata riskimudelite õppimisega ainult Eesti andmetel.

## 6.5 Riskimudelite õppimine Eesti andmetel

II ja III andmeväljastus kattis ära ka COVID-19 teise ja kolmanda laine, seega oli meil riskimudelite treenimiseks ja valideerimiseks ka märgatavalt rohkem andmeid. Kokku oli valimis ligi 120 000 COVID-19 juhtu ning need katsid pika ajaperioodi kuni 2021. aasta novembri lõpuni. Nii suur andmete hulk on kindlasti piisav, et treenida nii lihtsamaid kui ka keerulisemaid riskimudeleid ja uurida, millised neist kõige paremini töötavad.

Samal andmestikul mudeli treenimisel ja testimisel on alati probleemiks mudelite üldistatavuse hindamine. On suur oht, et mudel õpib ära mustriid, mis on unikaalsed ühele andmestikule ja ei üldistu siis, kui rakendada mudelit tulevikus või teistel andmetel. Selle perioodi käigus on selgelt eristatavad kolm nakatumislainet, ilmusid uued viirusevariandid, tulid viirusevastased vaktsiinid ja kindlasti paranes ka praktika haiguse ravil. Sel juhul saime niisiis üldistatavuse hindamiseks kasutada ära eri laineid, treenides mudelit ühel lainel ja testides seda teise laine patsientidel, kus olukord oli märgatavalt muutunud.

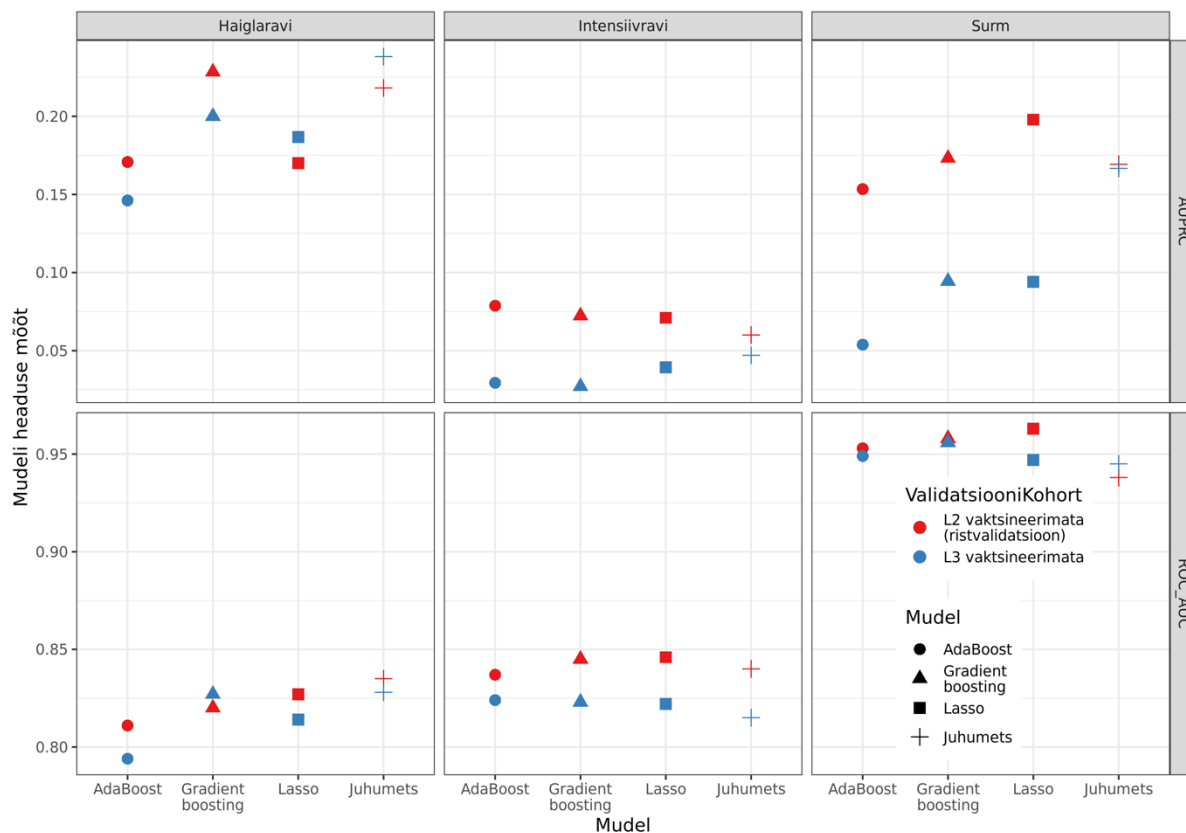
See kõik annab kokku huvitava komplekti andmeid riskimudelite testimiseks ja valideerimiseks: saame uurida küsimusi nii üleüldise riskimudelite treenimise metoodika kui ka COVID-19 spetsiifika kohta. Selle töö eesmärgid olid järgmised:

- leida, milline masinõppemeetod annab kõige täpsema ja üldistuvama ennustusmudeli;
- uurida, kui keerukas võib riskimudel olla ja millise sisendandmete komplekti põhjal tehtud ennustused üldistuvad kõige paremini;
- teha kindlaks, kui hästi üldistuvad mudelid ajas;
- uurida, kuidas töötavad riskimudelid vaksineeritud inimeste puhul.

Kõikide riskimudelite treenimisel kasutasime treeningvalimina vaksineerimata inimeste teise laine andmeid, mis katavad perioodi 2020. septembrist 2021. aasta juunini. See valim on piisavalt suur ja – nagu näidatud riskifaktorite artiklis – piisavalt esinduslik populatsiooni suhtes. Valideerisime mudeleid teise ja kolmanda laine vaksineeritud inimestel ja kolmanda laine vaksineerimata inimestel.

#### 6.5.1 Masinõppemeetodi valik

Esimene küsimus oli seotud masinõppemeetodi valikuga. Klassikaliselt tehakse riskiskoore peamiselt logistilise regressiooni põhjal, kuid kui andmeid on palju, tuleb kasutada mõnd masinõppemeetodit. Proovisime järgmisi lähenemisi: lasso logistiline regressioon, juhumetsad, *gradient boosting* ja *adaboost*. Mudelite täpsust hindasime mõõduga ROC AUC, mis annab üldise hinnangu mudeli käitumisele. Lisaks kasutasime AUPRC-mõõtu, mis sobib just konkreetsete mudelite kõrvutamiseks tasakaalustamata andmestike puhul. AUPRC-mõõdul absoluutväärtusel ei ole ilusat interpretatsiooni, kuid mida suurem väärtus, seda parem. Mudeli puhul võtsime arvesse kõiki andmebaasis olevaid vaatlusi, diagnoose, protseduure, ravimeid jne, sest tahtsime näha, milline meetod töötab kõige paremini just paljude sisendandmetega. Uuritavaid tulemeid oli kolm: haiglasse sattumine, intensiivravi ja surm (vt joonis 40).

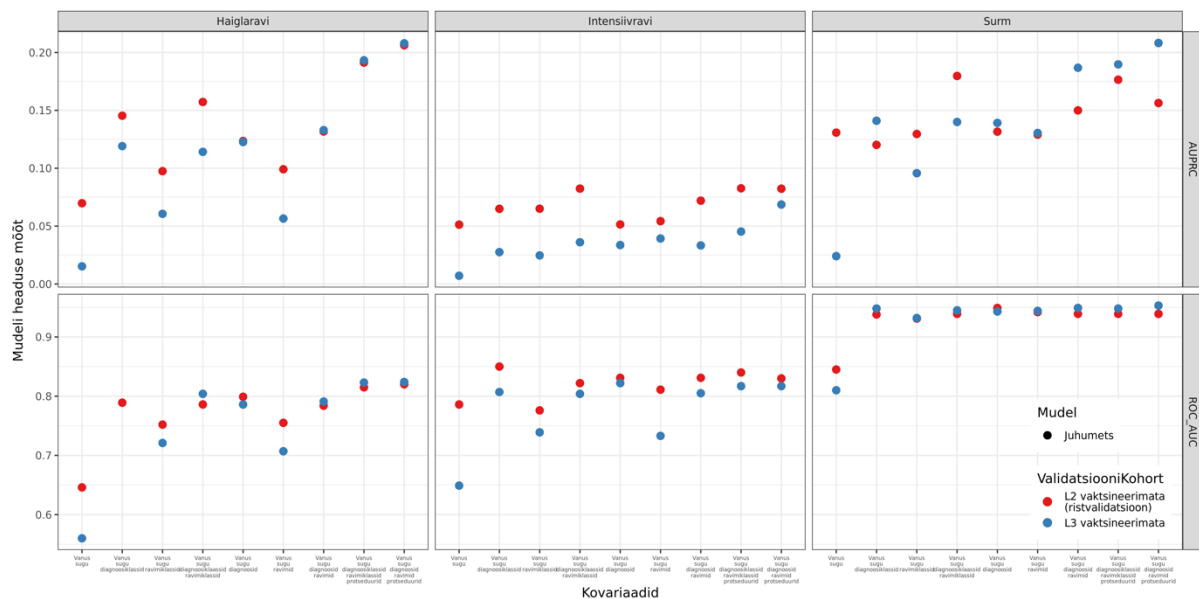


Joonis 40. Riskimudeli loomiseks uuritavad tulemid (haiguse raskusastmed)

Mudelite ennustused AUC-mõõdu järgi järgivad sama trendi kui valideerimisel. Kõige raskem on ennustada haiglasse sattumist ja kõige lihtsam surma. Tundub, et riskimudelid üldistuvad suhteliselt hästi. Vahe treeningvalimil saavutatud ristvalideeritud ja kolmandal lainel saadud mudeli headuse mõõtude vahel on suhteliselt väike. See näitab, et hoolimata olulistest keskkonnamuutustest teise ja kolmanda laine ajal on teise laine põhjal treenitud mudel adekvaatne ka kolmanda laine ajal.

Mudeli valikul ei tundu suurt erinevust olevat. Suures plaanis töötavad kõik mudelid sama hästi, ennustusvõime sõltub rohkem sisendandmetest ja ennustatavast tulemist kui matemaatilisest meetodist. AUPRC-mõõdu järgi on siiski kõige täpsem juhumets, mida kasutame ka edaspidistes testides.

Andmebaasis on olemas palju eri terviseandmeid. Riskimudelit luues tekib küsimus, milliseid neist peaks kasutama. Sellele küsimusele vastamiseks proovisime mudelit treenida eri parameetrite kombinatsioonidega. Arvesse sai võtta nii konkreetseid ravimeid ja diagnoose kui ka üldisemalt nende klasse. Kombinatsioone oli päris palju ja järgnev pilt võtab kokku nende ennustusvõime (vt joonis 41).



Joonis 41. Riskimudelite loomiseks kasutatud terviseparameetrite kombinatsioonid

Mudelid, mis võtavad arvesse vaid vanuse ja soo, ennustavad kehvasti ja valideeruvad ka suhteliselt kehvasti. Diagnooside, ravimite ja protseduuride lisamine teeb mudeleid täpsemaks ja ka üldistatavamateks. Võrreldes OHDSI-mudelite valideerimistulemustega annab see selge märgi, et terviseajaloo põhjal on siiski mõtet riskimudeleid treenida.

Andmete lisamine aitab teha mudeleid täpsemaks. Kõige paremad on mudelid, mis võtavad arvesse diagnoose, ravimeid ja protseduure. Kõige tugevamalt avaldavad need mõju haiglaravivajaduse ja surma ennustamisel. Intensiivravivajaduse ennustamisel protseduuride lisamine nii märgatavat lisandväärtust ei anna.

Tuleb märkida, et ka selles testis on kovariaadi eri kombinatsioonidega mudelite üldistusvõime väga hea. Ennustustäpsus oli teise ja kolmanda laine patsientide puhul väga sarnane.

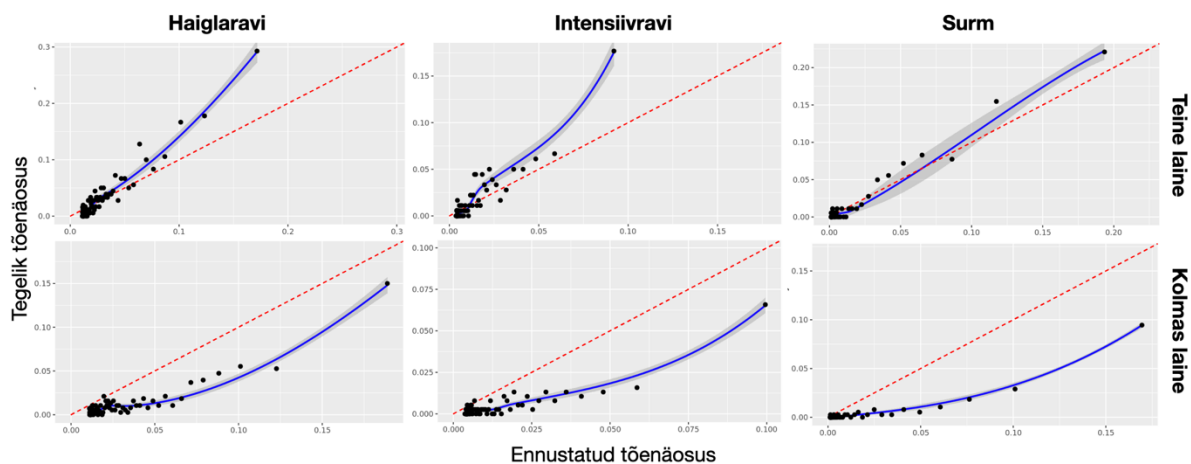
### 6.5.2 Lõplik mudel

Kasutades ennustamisel juhumetsa ja ravimeid, diagnoose ja protseduure, koostasime lõpliku mudeli. ROC-AUC- ja AUPRC-skoorid olid nagu eelnevatel graafikutel, kuid vaatlesime nüüd õpitud mudeleid ning nende käitumist lähemalt.

Urvides, mis faktorid suurendavad riski, nägime, et need on eri tulemite puhul erinevad. Haiglaravivajaduse ennustamisel on kõige olulisemad tunnused kõrge vererõhk, eri südameproblee-

mid, vererõhu ja maohappe moodustamist pärssivate ravimite väljakirjutamine ning kompuutertomograafia protseduur. Intensiivravi puhul lisanduvad veel diabeet, podagra, antibiootikumide väljakirjutamine ning kateteriseerimine. Surma puhul on olulisimad faktorid vanus, dementsus, haavandid, kuseteede infektsioonid, krooniline neerupuudulikkus ja kateteriseerimine. Kõik need faktorid ei pruugi olla põhjuslikud, kuid need on piisavalt esindatud tulemiga patsientide seas, seega võivad olla ennustamisel kasulikud.

Eespool kirjeldatud täpsuse mõõdikud ROC AUC ja AUPRC mõõdavad ainult seda, kas ennustused tulemiga ja tulemita patsientide puhul eristuvad, kuid mitte seda, kas haiglasse sattumise ennustatud tõenäosus on vastav päris tõenäosusele. Et seda aspekti uurida, joonistasime välja kalibratsioonigraafikud, kus x-teljel on ennustatud tõenäosus ja y-teljel on tegelikult nähtud tõenäosus. Ideaalis peaksid punktid asuma diagonaalil. Kui punktid on allpool, on ennustused liiga optimistlikud, ja kui ülevalpool, siis liiga konservatiivsed. Järgneval joonisel on kalibratsioonigraafikud treeningvalimil (teine laine) ja testvalimil (kolmas laine). Mõlemal juhul vaatlesime vaid vaktsineerimata patsiente (vt joonis 42).



Joonis 42. Kalibratsioonigraafikud: COVID-19 raske kulu ennustatud tõenäosus ja tegelikult nähtud tõenäosus

Treeningvalimil (teine laine) on kõik mudelid enam-vähem kalibreeritud või isegi natuke konservatiivsed. Samas ennustavad kolmanda laine andmetel kõik kolm mudelit märgatavalt suuremaid tõenäosuseid, kui tegelikus elus näeme. Selline erinevus viitab sellele, et riskifaktorid on haiguse jaoks jäänud samaks, kuid ravis või diagnostikas on toimunud mingi muutus. Näiteks leiti kolmanda laine ajal võib-olla rohkem mittesümptomaatilisi juhtusid tänu kiirtestimisele. See tulemus viitab sellele, et isegi kui mudeli ennustustäpsus väga ei muutu, tuleb praktikasse rakendatavate mudelite kalibratsiooni ikkagi järjekindlalt kontrollida ja vajaduse korral mudeleid uuesti ümber kalibreerida.

Lõplikku mudelit kirjeldavat veebirakendust saab vaadata veebiaadressil <http://omop-apps.cloud.ut.ee/ShinyApps/CorivaFinalModels>.

### 6.5.3 Vaktsineeritud isikud

Rakendasime mudeleid ka vaktsineeritud isikutel. Siin tekkis probleem, et inimesi, kes olid vaktsineeritud, oli haiglasse ja intensiivravisse sattunud väga vähe (mõlemas laines alla 40). Surnute mudeli testimiseks piisavalt patsiente polnudki. Nii ei olnud võimalik mudeli ennustustele väga täpset hinnangut anda. Sellegi poolest töötas olemasolevate patsientide puhul mudel ROC AUC järgi hästi. See näitab, et vaktsineeritute puhul on riskifaktorid suures plaanis samad.

Valideerimiskohort	Haiglaravi	Intensiivravi
Teine laine (vaktsineeritud)	0,8061	0,8901
Kolmas laine (vaktsineeritud)	0,8217	0,9649

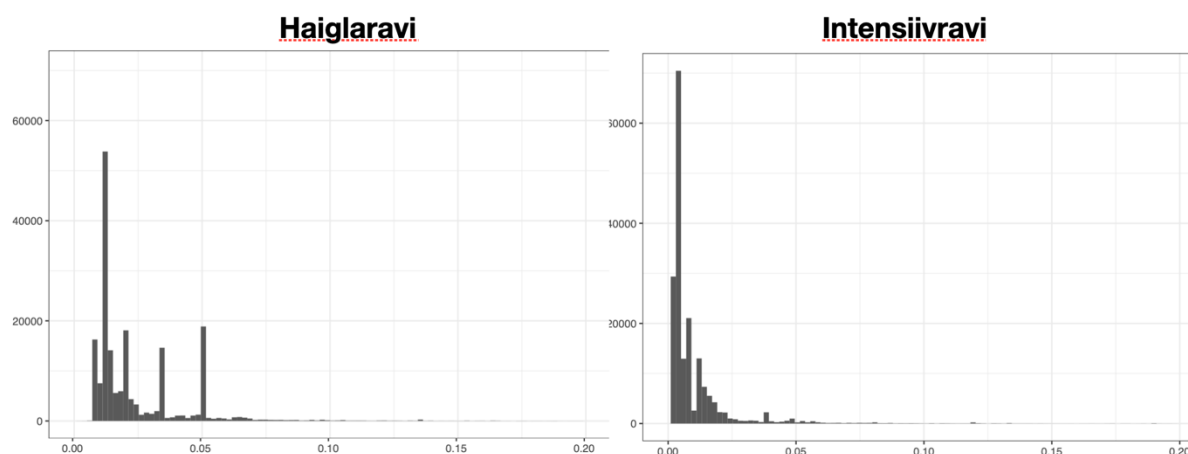
Kalibratsioonigraafiku järgi (ei ole välja toodud) olid ennustatud tõenäosused märgatavalt suuremad kui tegelikult, mis on ka oodatav olukorras, kus vaktsiin aitab vältida suurt osa haiglaravivajadusest.

## 6.6 Mudeli rakendamine geenivaramu andmetel

Treenitud mudelite puhul nägime, et keerukamad mudelid andsid siiski paremaid tulemusi kui lihtsamad. Selle analüüsi kitsaskoht on aga see, et sellised mudelid töötavad OMOP-formaadis andmetel ja nende muul kui OMOP-kujul andmetele rakendamine on väga keerukas.

Eesti riigi andmed ei ole küll täielikult OMOP-kujule viidud, kuid Eesti Geenivaramu terviseandmed on. Tõestamaks, et saadud riskimudelite rakendamine on tehniliselt võimalik ka teistel andmetel, jooksutasime mudelid läbi ka Eesti geenivaramu 185 000 doonoril. See valim kattub ainult osaliselt meie treeningvalimiga ja on sõltumatult viidud OMOP-kujule. Antud andmestikus olid terviseandmed küll ainult aastani 2020, kuid kuna riskimudel võtab arvesse ainult terviseajaloo enne COVID-19 diagnoosi, suutsime iga doonori puhul leida haigla- ja intensiivraviriski. Joonis 43 näitab välja arvutatud riske kõikide doonorite jaoks. Toodud riskid kehtivad eeldusel, et inimesi ei ole vaktsineeritud, sest seda infot kirjeldatud Geenivaramu andmestikus hetkel ei olnud. Vaktsineerimise info olemasolu korral saaks seda infot ka arvesse võtta, nii algse mudeli treenimisel, kui ka uues andmestikus rakendamisel.





Joonis 43. COVID-19 raske kulu risk Eesti Geenivaramu geenidoonoritel

Leitud riskiprofiile saame kasutada tulevastes uuringutes, et võrrelda COVID-19 kliiniliste ja geneetiliste riskifaktorite mõju suurust ja omavahelisi seoseid. Teisalt toob antud näide aga esile ka asjaolu, et kui kõik Eesti terviseandmed haigekassas oleksid viidud OMOP-kujule, saaksime sarnaste teadusuuringute käigus loodud riskimudeleid väga kerge vaevaga rakendada tervele Eesti populatsioonile. Kuna andmed oleksid samas formaadis, ei oleks mudeli keerukusel näiteks sellist kunstlikku piiri, et mudel peab olema paberil käsitsi arvutatav. Saadud riskiskoorid saaks aga kasutada näiteks ennetusel, vaktsineerimisel, sõeluuringutes või ravi prioriseerimisel.

## 6.7 Osalemine rahvusvahelistes uuringutes

Ühtsele andmemudelile viidud andmed võimaldavad kergesti rakendada meie andmetel juba mujal välja töötatud uuringukoodi. Ühelt poolt võimaldab see kontrollida oma andmetel kiiresti mitmeid hüpoteese, samas annab see võimaluse otseselt võrrelda oma tulemusi teiste andmebaasidega. Selline võrdlus on tavapärase praktikaga peaaegu võimatu, sest väikestel implementatsiooni ja fenotüübi definitsiooni detailidel võib olla suur mõju saadavale tulemusele. Ühtse andmemudeliga sooritatud uuringutel saab aga jagada täht-tähelt sama koodi ja üks faktor, mis võib tulemusi kallutada, on elimineeritud.

CORIVA andmetel oleme osalemas ühes OHDSI juhitud uuringus. Kui meie andmestikku järjepidevalt uuendada, on tegu jätkuvalt väga atraktiivse andmeallikaga ka rahvusvahelises plaanis.

## 6.8 Erilist huvi pakkuvate COVID-19 kõrvalnähtude uuring

COVID-19-pandeemia on kestnud juba mitu aastat, paljud inimesed on selle haiguse läbi põdenud ja meil on patsientide kohta ka piisavalt pikk haigestumisjärgne jälgimisaeg. Seetõttu on võimalik uurida COVID-19 läbipõdemise tagajärgesid. Kirjanduses on esitatud mitmesuguseid tervisehädasid, mis COVID-19 läbi põdenud patsiente tihedamini tabavad. OHDSI tehtav uuring „Adverse Events of Special Interest within COVID-19 Subjects“ uurib just 16 sellise haiguse avaldumist. Uuringuprotokoll on kättesaadav veebiaadressil <https://ohdsi-studies.github.io/Covid19SubjectsAesiIncidenceRate/Protocol.html>.

Praeguseks osaleb uuringus 26 erinevat andmebaasi üle maailma. Esialgsete tulemuste põhjal tuleb välja, et enamik uuritavatest haigustest esineb pigem pärast COVID-19 diagnoosi kui enne seda. See efekt on läbiv kõikides andmebaasides (k.a CORIVA andmetes). Artikkel uuringu kohta on kirjutamisel.

## 7. Poliitikasoovitused

### 7.1 Tervishoiu korraldus

1. Tuginedes teadmistele COVID-19 raske kulu riskitegurite kohta, on võimalik välja töötada COVID-19-sse haigestunud inimeste jälgimise algoritm, mis võtaks arvesse individuaalset riski haiguse raskeks kuluks ja aitaks paremini planeerida tervishoiuteenuseid haiglaeelsel etapil.
2. Vaktsineerimisstrateegia planeerimisel on vaja tagada riskirühmade maksimaalne hõlmatus tõhususdoosiga.
  - Riskirühmade defineerimine aitab tulevikus planeerida COVID-19-vastase vaktsineerimise ja revaktsineerimise strateegia (riskirühmade maksimaalne hõlmatus tõhususdoosiga).
3. Riskirühma kuuluvatele patsientidele peab tagama haiguse kulgu modifitseeritavate ravimite manustamise võimalikult vara.
  - Eesti terviseandmebaaside andmeil saab defineeritud COVID-19 riskirühmad kaasata COVID-19-vastaste ravimite kulutõhususe analüüsidesse, mis tõstab selliste analüüside tõendatuse taset.
4. Pandeemia tingimustes on oluline säilitada või tekitada uued võimalused selleks, et inimesed jääksid füüsiliselt aktiivseks ja pööraksid tähelepanu tervislike eluviiside säilitamisele.
  - COVID-19 raske kulu profülaktikale suunatud meetmete hulka kuulub vaktsineerimise kõrval patsiendi nõustamine tervisliku eluviisi suhtes, kuna nn eluviisihaigused (nt ülekaal, hüperlipideemia, kardiovaskulaarsed haigused), suitsetamine ja vähene liikumine on seotud COVID-19 raskema kuluga.
5. COVID-19 läbi põdenud inimeste taastusravivõimalusi tuleb avardada, tagades seejuures hingamiseldrite funktsioonihäiretele spetsialiseeruvate füsioterapeutide ja erioadete väljaõppe ja kättesaadavuse regiooniti.
6. On vaja avardada juurdepääsuvõimalusi vaimse tervise spetsialistidele.
  - COVID-19-st paranenud inimeste vaimse tervise säilitamisele suunatud ennetusmeetmed ja tihedam kontakt raviarstiga võib olla vajalik patsiendi emotsionaalse enesetunde kontrollimiseks ja pika COVID-i kaebuste jälgimiseks, sõltumata sellest, kas patsient vajab või ei vajanud COVID-19 tõttu haiglaravi.
7. Esmatasand võib vajada lisarahastust pika COVID-i kaebustega patsientide järjepidevaks käsitlemiseks.
  - Kuna vähemalt ühel viiendikul COVID-19 läbi põdenud isikutest esineb veel pool aastat peale haiguse läbipõdemist pika COVID-i kaebusi, mis on seotud elukvaliteedi langusega, langeb suurem koormus selliste patsientide käsitlemisel nii esmatasandi kui ka sotsiaalhoolekande süsteemile. Arvestama peab ka

uuringu- ja analüüside vajaduse kasvuga pika COVID-i kaebustega patsientidel, mis omakorda tähendab rahalise koormuse kasvu.

## 7.2 Pandeemiale reageerimise võimekuse tõstmine ja säilitamine

### 8. Pandeemiale reageerimise võimekuse tõstmine

- Nakkuspuhangutele tulevikus paremaks ja kiiremaks reageerimiseks tuleb luua valmisolek, mis hõlmaks muuhulgas baasrahastust säilitamiseks ja arendamiseks inim- ja aparatuurse kompetentsi.
- COVID-19-pandeemia tekitas vajaduse teemakohaste uuringu- ja projektide kiireks käivitamiseks. See tõstatas omakorda küsimuse rahaliste vahendite jagamise ja prioriseerimise kohta. Eesti riik seisis silmitsi vajadusega reageerida uudse nakkuspuhangu tekitatud väljakutsetele. Eelkõige on tegu metodoloogiliste väljakutsetega, kus usaldusväärsete tulemuste saamiseks rahastuse saanud teadlased hakkasid kasutatavaid meetodikaid adapteerima SARS-CoV-2 uurimiseks. Samas on meetodiline põhi enamiku nakkuste kirjeldamiseks sama, hõlmates (bio)informaatikat, nakkusallika molekulaarset kirjeldust, nakkuse füsioloogilisi (sh immunoloogilisi) tagajärgi, ravi tõhusust ja mõjuanalüüsi ning rahvatervise aspekte. Et tulevikus nakkuspuhanguteks paremini valmis olla, võiks tekitada virtuaalse tööriistakasti, mis hõlmab ühelt poolt baasrahastust säilitamiseks inim- ja aparatuurse kompetentsi vastava meetodika kasutamisel ja teiselt poolt riigipoolset nõuet teha mingis mahus vastavasisulisi uuringuid isegi ajal, kui otsesed üleriigilised nakkusohud puuduvad. Selline tööriistakast võiks põhineda juba täna COVID-19 uuringutega seotud teadusrühmadel.

### 9. Tulevikus on vaja toetada prospektiivsete jälgimisuuringute tegemist.

- Eestis on kõrgel teaduslikul tasemel uurimisrühmad, kel on selge potentsiaal selliste arendustega kuni teatud ravimiarenduse faasini tegeleda, minnes edasi erakapitalil põhineva rahastusega. Tulevikus võiks sarnastes olukordades kaaluda ka väga kõrge riskiga prospektiivsete uuringu- ja arenduste rahastamist, et tekitada Eestis võimekus tegeleda ravimiarendusega, mis on aluseks ravimitööstuse tekkele meie riigis.

## 7.3 Eesti terviseandmete kasutustõhususe tõstmine

10. Terviseandmebaasides sisalduva teabe usaldusväärsuse suurendamiseks on vajalik andmebaasidesse kogutud andmete valideerimine ning kaasata seejuures andmete kasutajad teadlaskonna seast (epidemioloogid, statistikud, informaatikud).
11. Eesti elektrooniliste terviseandmete (tervisekassa, e-tervis, registrid) viimine OMOP-kujule.
  - Projektis näitasime, et kasutades keerukamaid mudeleid, on võimalik saada täpsemaid tulemusi haiguse raskuse kulu prognoosimiseks. Sisuka ja kiire analüüsi eeldus on ettevalmistatud andmed. OMOP-formaat pakub võimalust, et andmed teisendatakse korra ja saadud teisendatud andmestikul võib rakendada kõikvõimalikke OMOP-andmetel treenitud riskimudeleid. **Riiklikul tasandil on tegu unikaalse võimalusega, mis on väga uuenduslik.** Kui viia riiklikud terviseandmed kõikide inimeste kohta ühtsesse andmemudelisse (OMOP), on võimalik rakendada eri teadusprojektides loodud riskimudeleid tervele rahvastikule. Saadud riskiskoorid oleksid väärtuslik vahend rahvatervise edendamiseks ning ennetuse ja ravi parandamiseks. Kui taoline infrastruktuur oleks olnud paigas enne pandeemiat, oleks saanud kirjeldatud mudeleid kasutada näiteks riskirühmade identifitseerimisel ja vaktsineerimise prioriseerimisel. Edaspidi saab kasutada loodud riskimudelid nii raviteenuste kui ka sotsiaalhoolekande teenuste planeerimisel.
12. Tuleks suurendada valimeid (nt geenidoonorite puhul), et tagada riskiskooride täpsus ja seekaudu ka võimalus enim ohustatud patsientide sisukaks tuvastamiseks.

## 8. Kokkuvõte

Tõuke uuringuks andis 2020. aasta alguses vallandunud COVID-19-pandeemia. SARS-CoV-2-nakkus oli inimkonnale uus, samuti ei olnud valmis nii kiireks, mastaapseks ja tõsiste tagajärgedega epideemiaks. COVID-19-epideemia on meie elu mõjutanud määral, mida ei osanud ilmselt keegi ette näha. Seni on pandeemia tagajärjel surnud enam kui 6 miljonit inimest kogu maailmas ja epideemia ei ole kaugeltki mitte läbi.

COVID-19 vaktsiiniprogrammi edu Euroopas ja ka Eestis näitab, et pandeemia tõkestamise kogemuses on nii positiivseid kui ka negatiivseid õppetunde. Tulevaste pandeemiate tõenäosuse tõttu peab kogu õppimine toimuma kiiresti. CORIVA projekt on üks panus tõendusbaasi ja kompetentsi arendusse. Teaduspõhine teadmine areneb väljakutsete lahendamise ja diskussiooni kaudu ning uusi ideid testitakse enne nende kasutuselevõttu rahvatervise praktikas või haiguste ravis.

RITA1 projektide üldine eesmärk on suurendada riigi rolli teaduse strateegilisel suunamisel, sealhulgas prioriteetide määramisel ja uurimistöö suunamisel ühiskonna väljakutsete lahendamisele, mida toetab selgelt projektile seatud uurimisülesannete läbimõtlemine, sõnastamine ning täideviimise tähelepanelik seire. Projekti tulemused on juba kasutusel COVID-19-ga seotud tervishoiukorralduslike otsuste sisendina. Teadustöö planeerimine rahva/tervishoiu tõenduspõhise otsustusprotsessi osana kasvatab vajadust nii teadustöötajate kui ka nüüdisaegset tõenduspõhist mõttemahti riigiametnike ja poliitikute järele. Riigile on oluline nii teadusuuringuid tellida kui ka nende tulemusi kasutada.

Rahvastikupõhise uuringu tulemustel saame öelda, et SARS-CoV-2-ga nakatumise risk ei erine sooti ja nakatuvad igas vanuses inimesed. Nakkuse leviku piiramiseks rahvastikus ei piisa vaid enimohustatud rahvastiku rühmadele keskendumine (nt vaksineerimine). Nakatumisrisk on suurem tõsiseid kaasuvaid haigusi põdevatel inimestel – südame-veresoonkonna-, maksa- ning neeruhaiguste põdejal. Rasvumine on oluline sõltumatu nakatumise riskitegur.

Eestis SARS-CoV-2-viirusega nakatunud inimestest olid COVID-19 ägedas faasis (vahetult positiivse testi tegemise eel või järel) haiglaravil 6,5% kõigist nakatunuist. Haiglaravil olnuist vajab intensiivravi 26%. Kõigist nakatunuist suri haiguse ägedas faasis 1,5%. Haiguse raske kulu kõige olulisem riskitegur on vanus: haiguse ägedas faasis surnuist oli 10% vanuses 60–69 aastat, 22% vanuses 70–79 aastat ning 63% üle 80-aastased. Krooniliste haiguste põdejal on risk COVID-19 raskeks kuluks oluliselt suurem kui inimestel, kel neid haigusi ei ole. Multimorbiidsus ehk mitme kroonilise haiguse põdemine on samuti suur riskitegur. Krooniliste haiguste hulgas ei eristu üht konkreetset haiguse-/patoloogiarühma, mille mõju oleks oluliselt erinev (tugevam).

Perearstikeskustes kaasatud COVID-19-sse haigestunute jälgimisuuringus oli haiguse raske kuluvormiga seotud mitte-eestlasest rahvus, vanus (vanuse tõustes raskekuluvormi risk suurenes),

haigestumiseelne kehakaal (suurema kehakaaluga inimestel oli suurem risk raske COVID-19 põdemiseks), suurem arv kaasuvaid kroonilisi haigusi. Haigestumise eelne suurem kehaline aktiivsus kaitses raske COVID-19-e eest. Pika COVID-19 sagedus uuritavate hulgas oli 21,6%, sagedus ei erinenud ägeda COVID-19 faasi haiguse raskusest. Pika COVID-19 põdemisega oli seotud sugu (sagedamini naistel) ja suurem sümptomite arv COVID-19 ägedas faasis.

Olulisena toome esile, et COVID-19-haiguse põdemisel on pikaajaline mõju vanemate inimeste hulgas. Alla 60-aastaste hulgas on COVID-19-sse haigestunute suurem haiguse ägedas faasis (esimesed viis nädalat) üle nelja korra kõrgem kui sama vanadel SARS-CoV-2-nakkuseta isikutel. Haiguse ägeda perioodi möödudes liigsuremus alla 60-aastaste hulgas kaob. Eakamate (üle 60-aastaste) inimeste hulgas on COVID-19 ägedas faasis suurem SARS-CoV-2-nakatunute hulgas 8–20 korda kõrgem kui nakkusvabadel üle 60-aastastel isikutel, kuid suremuse kahekordne liiga jääb püsima ja on selgelt olemas veel ka 12 kuud peale haigestumist. COVID-19 läbipõdenute hulgas on peale ägeda perioodi lõppu liigsuremus seotud kardiovaskulaarhaigustega, vähiga, kopsuhaigustega.

COVID-19 raske kulu riskimudelite treenimisel toetusime ühtsele andmeformaadile OMOP. Pärast Eesti andmete teisendamist sellesse formaati testisime, kas saame otse rakendada suurte rahvusvaheliste projektide samas formaadis andmetel treenitud COVID-19 riskimudeleid. Tehniliselt näitasime, et mudeleid on võimalik rakendada, kuid nende ennustustäpsus ei olnud reaalseks kasutuseks piisavalt hea. Seetõttu keskendusime edasises töös Eesti andmetel mudelite treenimisele. Selgus, et masinõppel põhinevad mudelid on täpsed ja nende täpsus paranes, mida rohkem atribuute inimese terviseajaloost (diagnoosid, protseduurid) arvesse võtta. Keerukamatel mudelitel on oht ületreeninguks, kuid praegusel juhul üldistusid keerukad mudelid ka ajas – teisel lainel treenitud mudelid ei kaotanud täpsust kolmanda laine patsientide riski hindamisel. Keerukate mudelite probleem on ka praktiline rakendamine uute andmete peal. Näitasime, et saime mudeli ennustused tööle ka projektist sõltumatult OMOP-kujule viidud geenivaramu andmetel.

Uuringu käigus tuvastati, et enamikul COVID-19 läbipõdenutest tekib nii rakuline kui ka humoraalne viirusevastane immuunvastus. 92%-l uuringualustest tuvastati SARS-CoV-2 S1-/N-valgu vastased IgG- või IgM-tüüpi antikehad keskmiselt pool aastat peale COVID-19 põdemist. Leidu võis mõjutada asjaolu, et osa uuritavatest oli jälgimisuuringusse kaasamise hetkeks SARS-CoV-2 vastu vaktsineeritud. Vanematel SARS-CoV-2 vastu vaktsineerimata uuritavatel esines suurem SARS-CoV-2-vastaste antikehade hulk veres, mis viitab vanuse ja humoraalse immuunvastuse tugevuse seosele. Vaktsineeritud isikute puhul sama seos kinnitust ei saanud. AKE-inhibiitoreid tarvivate uuringualustel on humoraalne immuunvastus kõrgem kui teistel, efekt püsis sõltumata uuritavate vanusest.

Geeniuuringutute tulemustest saab järeldada, et polügeensete riskiskooride abil on võimalik hinnata COVID-19-haiguse kulgu. 10%-l kõige suurema riskiga (PRS-väärtus suurim) indiviididel on haigestumisel kaks korda suurem risk vajada haiglaravi ja kolm korda suurem risk vajada intensiivravi kui madalama riskiskooriga inimestel. CORIVA andmete põhjal on võimalik järeldada, et hospitaliseerimise risk on kõrgeima riskiskooriga patsientidel veelgi suurem (viis korda suurem risk vajada haiglaravi, kuid 95% usaldusvahemikud on laiad – 1,9–15,5), ent selle kinnitamiseks oleks tarvis suuremat valimit.



## 9. Publikatsioonid

1. Meister Tatjana, Pisarev Heti, Kolde Raivo, Kalda Ruth, Suija Kadri, Milani Lili, Karo-Astover Liis, Piirsoo Marko, Uusküla Anneli. Clinical Characteristics and Risk Factors for COVID-19 Infection and Disease Severity: A Nationwide Observational Study in Estonia.

Leitav SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3955730> või <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3955730>

2. Uuskula Anneli, Jürgenson Tuuli, Pisarev Heti, Kolde Raivo, Meister Tatjana, Tisler Anna, Suija Kadri, Kalda Ruth, Piirsoo Marko, Fischer Krista. Long-Term Mortality Following COVID-19 Infection: A National Cohort Study From Estonia.

Leitav SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4028547> või <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4028547>

## 10. Kasutatud kirjandus

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2015432.

ATHENA <https://athena.ohdsi.org/> (Vaadatud 01.07.2020)

Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ*. 2020;729:139021.

Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020:2020.03.13.990226.

Baum U, Poukka E, Leino T, et al. High vaccine effectiveness against severe Covid-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *medRxiv* 2022.03.11.22272140.

Burn E, You SC, Sena AG, et al. An international characterisation of patients hospitalised with COVID-19 and a comparison with those previously hospitalised with influenza. *medRxiv*. 2020

Charlson Comorbidity Index. 2019. <http://mchp-appserv.cpe.umanitoba.ca/viewConcept.php?printer=Y&conceptID=1098>

Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1003-e1017.

COVID-19. 2022. Host Genetics Initiative koondstatistikud <https://www.covid19hg.com/>

Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424.

Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770.

David M. 2021. COVID-19 ennustavate riskimudelite rakendatavuse hindamine Eesti terviseandmetel. [https://comserv.cs.ut.ee/ati\\_thesis/datasheet.php?id=71853&year=2021](https://comserv.cs.ut.ee/ati_thesis/datasheet.php?id=71853&year=2021)

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985.

Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2352-2371

EHDEN. 2021. <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/ehden> (Vaadatud 22.06.2020)

ECDC. 2020. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses> (Vaadatud 22.06.2020)

Eesti Haigekassa. 2021. <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/teabenoue> (Vaadatud 23.10.2021)

EHDEN. 2020. <https://www.ehden.eu/ehdens-covid-19-rapid-collaboration-call-summary/> (Vaadatud 22.06.2020)

Euroimmune. 2021. <https://www.euroimmun.com/products/innovations/innovative-produkte.html> (Vaadatud 23.10.2021)

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell. 2020;181(7):1489-1501.e15.

Koroonakaart. <https://koroonakaart.ee/en> (12.01.2022)

Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020;382(23):2268-2270.

IMI (Innovative Medicines Initiative). <https://www.imi.europa.eu/>

Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. BMJ. 2020;368:m1198.

JUHIS TERVISHOIUTEENUSE OSUTAJALE ESMATASANDIL (COVID-19). 2021.  
[https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Juhendid/COVID-19/juhis\\_tervishoiuteenuse\\_osutajale\\_esmatasandil\\_24.05.pdf](https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Juhendid/COVID-19/juhis_tervishoiuteenuse_osutajale_esmatasandil_24.05.pdf)

Kasvandik S. 2020. The role of proteomic changes in endometrial cells – from the perspective of fertility and endometriosis. <https://dspace.ut.ee/handle/10062/67345>

Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. J Gen Virol. 2020;101(8):791-797.

Khalid S, Yang C, Blacketer C, et al. A standardized analytics pipeline for reliable and rapid development and validation of prediction models using observational health data. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2021;211:106394.

Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. JAMA. 2020;323(22):2245-2246.

Kirss K. 2022. COVID-19 raskete kuluvormidega seotud riskitegurid. TÜ rahvatervishoiu magistriõppe magistritöö käsikiri.

Kull M, Silva Filho T, Flach P. Beta calibration: a well-founded and easily implemented improvement on logistic calibration for binary classifiers. Artificial Intelligence and Statistics 2017: 54:623-631.

Management of Persons with COVID-19. Last Updated: June 11, 2020.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>

Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. International Journal of Infectious Diseases. 2020;94:55-8.

OHDSI <https://github.com/OHDSI/CommonDataModel> (Vaadatud 01.07.20)

OMOP, Common Data Model. 2022 <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/>

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11:1620.

Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Med Care*. 2005;43:1130–1139.

Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173:676–82.

Randad PR, Pisanic N, Kruczynski K, et al. COVID-19 serology at population scale: SARS-CoV-2-specific antibody responses in saliva. Preprint. medRxiv. 2020;2020.05.24.20112300.

Sallusto F, Lanzavecchia A, Araki K, et al. From vaccines to memory and back. *Immunity*. 2010;33:451-463.

Shen B, Yi X, Sun Y, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell*. 2020;28;S0092-8674(20)30627-9.

Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107.

Stagg V, Hilsden R, Quan H. Calculating measures of comorbidity using administrative data. *Stata Users Group, West Coast Stata Users' Group Meetings 2007*.  
<https://cupdf.com/document/calculating-measures-of-comorbidity-using-administrative-data-vicki-stagg-statistical.html>

ECDC. 2021. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2.  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>

Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14.

Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-7.

Terviseamet 2021. <https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-menuu/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine>

The Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) 2022. [www.ohdsi.org](http://www.ohdsi.org)

Tisler A. 2022. 6-month sequelae of COVID-19 in patients discharged from hospital in Estonia: a nationwide retrospective cohort study. UCL master of sciences dissertation.

T-SPOT® Discovery TM SARS-CoV-2 kit. [http://go.oxfordimmunotec.com/t-spot\\_discovery\\_SARS\\_CoV-2](http://go.oxfordimmunotec.com/t-spot_discovery_SARS_CoV-2)

Urwin SG, Kandola G, Graziadio S. What prognostic clinical risk prediction scores for COVID-19 are currently available for use in the community setting? CEBM Apr 22,2020. <https://www.cebm.net/covid-19/what-prognostic-clinical-risk-prediction-scores-for-covid-19-are-currently-available-for-use-in-the-community-setting/>

Vaicenavicius J, Widmann D, Andersson C, et al. 2019. Evaluating model calibration in classification. arXiv preprint arXiv:1902.06977.

Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Sci Immunol. 2020;5(48):eabd2071.

World Health Organization. 2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>

WHO 2020. SURVEY TOOL AND GUIDANCE Rapid, simple, flexible behavioural insights on COVID-19. [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/436705/COVID-19-survey-tool-and-guidance.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/436705/COVID-19-survey-tool-and-guidance.pdf)

WHO/ISARIC. 2022. ACUTE RESPIRATORY INFECTION CLINICAL CHARACTERISATION DATA TOOL. <https://isaric.tghn.org/protocols/severe-acute-respiratory-infection-data-tools/>

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-436.

Williams RD, Markus AF, Yang C, et al. Seek COVER: using a disease proxy to rapidly develop and validate a personalized risk calculator for COVID-19 outcomes in an international network. BMC Med Res Methodol. 2022;22(1):35.

Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerging infectious diseases. 2007;13(10):1562-4.

Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328.

Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;S1470-2045(20)30310-7.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1038.

## 11. Lisad

### Lisa 1. Uuringumetoodika kirjeldus

#### (i) Kõigi Eestis SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivselt testitute ja/või kliinilise COVID-19 diagnoosi saanud inimeste haigestumise ning haiguse kulu jälgimine

Terviseameti (TA) nakkushaigustesse haigestumise seire (<https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-enuu/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine>) andmete alusel identifitseerime kõik Eestis perioodil 25.02.2020 kuni 14.09.2020 SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivselt testitute andmed. Projekti taotlemise ajal (seisuga 26.06.2020) oli Eestis 1986 SARS-CoV-2 kinnitatud haigusjuhtu.

TA-st saadud andmed soovime siduda samade isikute andmetega Eesti haigekassa (a) tervishoiuteenuste ja (b) soodusravimite andmebaasides (<https://www.haigekassa.ee/haigekassa/teabenoue>). Eesti haigekassast taotleme veel kõigi TA seireandmetes mittekajastunud, kui vaatlusalusel perioodil COVID-19 kliinilise diagnoosi saanud isikute andmed ja COVID-19-haiguse ja selle tõsidusega seotud tegurite hindamiseks SARS-Cov-2-nakkuse / COVID-19 diagnoosiga isikutele vanuse, soo ja elukoha suhtes sobitatud viiterahvastiku (nn kontrollide) andmed (vahekorras 1 haige : 4 kontrolli).

COVID-19-sse haigestunute identifitseerimiseks Eesti Haigekassa andmebaasis kasutame sotsiaalministeeriumi, Eesti Haigekassa, Tervise Arengu Instituudi ja Terviseameti koostöös välja töötatud juhendeid „COVID-19 haigestumise kodeerimise juhised RHK-10 alusel“ ja „Juhis tervishoiuteenuse osutajale esmatasandil (COVID-19)“ (JUHIS TERVISHOIUTEENUSE OSUTAJALE ESMATASANDIL 2021). Nimetatud juhised detailiseerivad laboratoorselt kinnitatud ja kinnitamata juhtude fikseerimise (RHK-10 koodid vastavalt U07.1 ja U07.2), haigestunud patsientide sümptomatoloogia täpsustamise RHK-10 koodide alusel (pneumoonia, bronhiit jt) ja ka võimalike nakkusohtlikega kokkupuute märkimise.

Uuringu vaatlusalune periood oli 25.02.2017 kuni 25.02.2022. Aastate 2017–2019 andmeid kasutame vaatlusaluste terviseprofiili ja COVID-19 haigestumisele eelnenud või kaasuvate haiguste määramiseks (joonis 1). Alates 2021. aasta andmeid kasutame COVID-19 põdemise võimalike kaugmõju hindamiseks. Joonisel on tähistatud ka vaatlusaluste võimalik COVID-19-sse haigestumise aeg (2020. aasta jooksul).

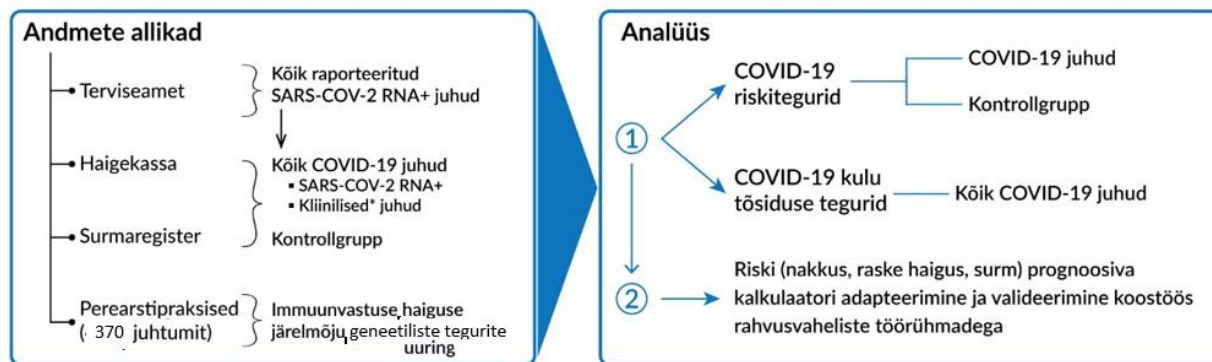




Joonis L1. Vaatlusalune periood ja eri perioodide andmete kasutamise eesmärk

COVID-19-sse haigestumise ja selle tõsidusega seotud tegurite hindamiseks kasutame retrospektiivse kohortanalüüsi meetodit (joonis 2). COVID-19-sse haigestumise riskitegurite hindamiseks võrdleme SARS-Cov-2-nakkuse diagnoosiga isikuid ja viiterahvastikku kuuluvaid inimesi (SARS-Cov-2-haiguse diagnoosita isikud, nn kontrollid) (joonis 2).

COVID-19-haiguse raskete kuluvormidega (vajab hospitaliseerimist; vajab intensiivravi) ja surmaga seotud tegurite identifitseerimiseks kasutame kaht võrdlust: (i) SARS-Cov-2-nakkuse diagnoosiga isikute rühmasisene võrdlus; ja (ii) COVID-19-haiguse raske kuluvormiga või COVID-19-sse surnud isikute andmete võrdlus viiterahvastikuga (nn kontrollidega). Viimase võrdluse eesmärk on kirjeldada rahvastikupõhiselt tõsisest COVID-19-haiguse kulust enim ohustatud rühmi. Tegu on teadusuuringuga, mille tulemusi ei ole võimalik prognoosida.



\* COVID-19 juhud, mis on diagnoositud kliiniliselt/epidemioloogiliselt ja viirusele pole laboratoorseid kinnitust

Joonis L2. Uuritavate määramine, uuringuküsimused ja andmete kogumise perioodid.

COVID-19-haiguse tõsidusastmed defineerime vastavalt Ühendkuningriigi COVID-19 kliinilise kohordi analüüsis (Docherty AB 2020) ja kliinilistes ravijuhistes (WHO 2020):

- (1) surmaga lõppenud haigus;
- (2) väga raske (kriitiline) haigus (inimesed, kel diagnoositi (äge) hingamispuudulikkus: RHK-10 J96; sepsis või septiline šokk: RHK-10 R65 või mitme organi puudulikkus);
- (3) raske haigus (inimesed, kes vajasisid intensiivravi, kuid ei saanud punktis (2) nimetatud diagnoose);

- (4) keskmise tõsidusega haigus (inimesed, kes vajasisid statsionaarset ravi, kuid ei vajanud intensiivravi);
- (5) kerge haigus (inimesed, kes said ainult ambulatoorset ravi);
- (6) asümptomaatiline või väga kerge haigus (inimesed, kelle SARS-CoV-2 RNA-test oli positiivne, kuid kes arstiabi ei saanud/vajanud).

Projekti rahastamise korral arutatakse esitatud kategoriseerimise printsiipide detailid läbi ekspertrühmas ja vajaduse korral tehakse täiendusi (nt täpsustavate teenuste koodidega).

COVID-19 haiguse tõsidusega seotud tegurite analüüs põhineb, kuid ei piirdu varem publitseeritud teadustöödel (UK kohortuuring (Docherty AB, 2020); Hiina kohortuuring (Yang K, 2020)). Meie projekti eelis on võimalus kasutada riski hindamisel kõigi (mitte ainult hospitaliseeritud) haigusjuhtude andmeid ja ka hüpoteesivaba testimist. Lisaks eelnevatele/kaasuvatele haigustele (Clark A, 2020) saame hinnata soo, vanuse, piirkonna, kasutatavate ravimite ja varasema tervishoiuteenuse kasutamise, kindlustatuse staatuse, kaasuva raseduse ja valitud riskitegurite mõju (hinnatavad RHK-10 diagnoosikoodide alusel: ülekaal, alkoholi/narkootikumide kasutus). Kaasuvate haiguste mõju hindamisel arvestame ka multimorbiidsuse esinemist, analüüsis kasutame andmete summeerimiseks Charlsoni multimorbiidsuse indeksit (Charlson Comorbidity Index, 2017). Elektrooniliste terviseandmete eelis seisneb andmete korrektsuses (arsti diagnoositud seisundid) ja meenusvea puudumises.

Uuritavate terviseprofiiili koostamisel kasutasime andmeid haigestumisele eelnenud 36 kuu kohta (kolm aastat), võimalike COVID-19 põdemise järgsete terviseprobleemide kaardistamiseks kasutasime jälgimisaega kuni 12 kuud peale haigestumist (joonis 1). Meil on võimalik hinnata ka vaimse tervise näitajaid enne ja peale COVID-19 põdemist ning kontrollrühmas võrdlevalt enne ja peale COVID-19-epideemiat / rakendatud vastumeetmeid.

Eesti haigekassa andmebaasides identifitseeritud kõigi SARS-Cov-2-ga nakatunute / COVID-19-haigete andmed lingime jälgimisaja alguses (COVID-19-ga seotud varane suremus) ja korduvalt jälgimisaja lõppedes (COVID-19-ga seotud hilisem suremus) **surma põhjuste registriga**, et lisaks surma ajale koguda teavet ka vaatlusaluste surmapõhjuste kohta (nii SARS-Cov-2-ga nakatunute / COVID-19-haigete kui ka viiterahvastiku hulgas).

Andmeanalüüsis kasutame sagedustabeleid andmete kirjeldamiseks ja Coxi regressiooni COVID-suremuse ja haigestumisega (ja selle eri kuluvormide/tõsidusega) seotud tegurite analüüsiks. Esitame seosehinnangud koos 95% usalduspiiridega.

## **(ii) 370 SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivselt testitud isiku jälgimisuuring**

Kaasame jälgimisuuringusse kuni 400 SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivselt testitud isikut, et detailselt ja täiendavalt uurida haigestumisega seotud tervisekäitumist (nt suitsetamine), mobiilsust ja sotsiaalset suhtlust (eraeluline / tööga seotud; sh oletatava nakatumise eel), terviseseisundit (sh vaimne tervis) ning luua bioloogilise materjali (veeniveri, ninaneelukaabe) kogu immunoloogilisteks, geneetilisteks ja multioomilisteks analüüsideks.

Jälgimisuuringusse kaasame uuritavad, kasutades eelneva analüüsi andmeid (sh COVID-19-haiguse erineva tõsidusega kulg, haiguse diagnoosinud perearstikeskus). Uuritavad kaasame koostöös valitud perearstikeskustega.

Soovime kaasata:

- 1) 25 uuritavat COVID-19 tõsise kuluga (hospitaliseeritud, vajasis intensiivravi);
- 2) 75 uuritavat keskmise tõsidusastmega COVID-19-ga (hospitaliseeritud, ei vajanud intensiivravi);
- 3) 200 uuritavat, kes vajasis ambulatoorset ravi;
- 4) 100 uuritavat, kes SARS-Cov-2-nakkuse raviks arsti vastuvõtule ei pöördunud.

Teeme COVID-19 kulu tõsidusega seotud tegurite analüüsi, kasutades nii kõigi COVID-19-sse haigestunute andmeid (lk 1, punkt 1) kui ka perearstikeskuste andmete põhjal koostatud valimiuuringut. Plaanimus valimimahud võimaldavad eristada võrdlusrühmades u 20% erinevust (võimsus 80%, olulisuse nivool 0,05), mis on piisav haiguse kulu riskitegurite hindamiseks. Projekti tegevuste optimeerimiseks oleme sõlminud koostöökokkulepped Tallinna ja Harjumaa, Saaremaa, Ida-Virumaa ja Tartu suuremate perearstikeskustega (n = 16).

Uuringusse kaasamise kriteeriumid:

- SARS-CoV-2 kinnitatud haigusjuht;
- perearstikeskus osaleb uuringus;
- uuritav annab informeeritud nõusoleku osaluseks;
- uuritav on nõus kogutud bioloogiliste materjalide säilitamisega edaspidiste uuringute tarbeks.

Uuritavate kaasamiseks pöörduv perearst oma nimistu patsiendi poole telefoni või e-kirja teel. Võimaliku uuritavaga üritatakse (vajaduse korral) kontakti saada või uuringukutset meenutada kolm korda. Uuringukutse saanud patsientidele selgitatakse uuringu eesmärke, korraldust, koormust ja võimalikku kasu uuritavale. Uuringuks informeeritud nõusoleku andnud inimesed on palutud baasvisiidile (neile esimesel sobival ajal) ja järelvisiidile (kuus kuud peale baasvisiiti).

Uuringuviisi toimingud:

(1) informeeritud nõusoleku saamine, allkirjastamine (ainult baasvisiidil);

(2) mõõtmised – vererõhk, pikkus, kaal;

(3) uuringuküsimustik – täidab uuritav:

- uuringuküsimustiku koostame nii eesti kui ka vene keeles. Tegu on struktureeritud valikvastustega küsitlusega. Küsimustiku koostamisel lähtume sotsiaal-majanduslike, käitumuslike ja hoiakutega seotud tegurite selgitamisel WHO koostatud küsimustiku valitud allosadest (WHO 2020), COVID-19 kaugmõju / nende hindamist kirjeldavast kirjandusest (sh elukvaliteet, emotsionaalne seisund, COVID-19 stigma) (Balachandar V 2020) ning Eesti COVID-seireuuringus kasutatud küsimustikku (sümptomid, kaasuvad haigused, testimine, testimise tulemused, sotsiaalse distantseerumise ja isiklike kaitsevahendite kasutamine);

(4) bioloogiliste materjalide kogumine analüüsideks:

- ninaneeluproov, katsuti viirusgenoomi PCR-analüüsiks (arhiveerimiseks);
- süljeproov, IgA-antikehade määramiseks (Randad PR 2020);
- veeniveri (EDTA katsuti): plasma (seroloogilised uuringud, kliinilise keemia / vereuuringud), rakkude fraktsioneerimine (inimese genoomi uuringuks (arhiveerimiseks), rakulise immuunvastuse hindamine (fenotüpiseerimine, T-rakkude epitööbid), kolm 10 ml katsutit;
- uuringuks kogutud bioloogilistest materjalidest võetakse valitud analüüsid (kliiniline vereanalüüs, biokeemilised analüüsid, koagulatsiooni uuringud) vastavalt perearstipraksise rutiinile. Lisauuringute teostamiseks (SARS-CoV-2-antikehad, T-rakuline immuunvastus, multioomika) ja edasise materjali arhiveerimiseks (viiruse-, inimgeneetika) TÜ tehnoloogia instituudis ja kasutame Synlab Eesti logistika teenust. Synlab on tunnustatud laboriteenuse pakkuja, kel on välja kujunenud usaldusväärne ja toimiv logistikasüsteem;

(5) uuritavate puhul, kes on COVID-19-haiguse tõttu saanud ambulatoorset või statsionaarset ravi, teeb perearst andmeabstraktsiooni ravi kohta kliinilistest dokumentidest (haiguslugu perearstikeskuses; statsionaarse ravi epikriis; digilugu);

- haiguslugudes andmete abstraktsiooniks koostame standardiseeritud ankeedi, mis põhineb instrumendil ISARIC WHO Clinical Characterisation Case Report Forms (WHO/ISARIC 2022).

Järelvisiidile kutsumiseks lepitakse uuritavaga kokku talle sobiv viis (e-kiri, telefon) visiidi toimumise aja meenutuseks (nädala enne visiiti) ja kinnitamiseks (kolm päeva enne visiiti). Hinnanguliselt kulub uuritaval kõigi visiidiga seotud tegevuste peale u 60 minutit. Uuritavatele on visiidiks kulunud aja ja võimalike transpordikulude katteks ette nähtud uuringuboonus väärtuses 20 eurot ühe visiidi eest (RIMI kinkekaart). Uuringu andmehaldus ja -jagamise protsesside kirjeldused koostatakse peale positiivset rahastusotsust.

### **(iii) Immunoloogilised ja inimgeneetilised uuringud**

3.1. Humoraalse immuunvastuse analüüs. Humoraalse immuunvastuse analüüsiks plaanime uuringus kasutada kolme eri testkomplekti, et hinnata viirusevastaste IgG-, IgM- ja IgG-antikehade olemasolu ja hulka. Kõik komplektid põhinevad ELISA (ingl *enzyme linked immunosorbent assay*) meetodikal. Analüüsi käigus hinnatakse uuritavas materjalis olevate vastavate antikehade hulka, mis seostuvad tahkele kandjale immobiliseeritud viirusvalguga.

(a) EUROIMMUN SARS-CoV-2 S-valgu vastaste veres olevate IgG- ja IgM-antikehade olemasolu ja hulga määramiseks (Euroimmun 2020) – selle komplekti kasutamine on oluline, kuna seni Eestis tehtud seroloogilised uuringud on meile teadaolevalt just enamasti seda testkomplekti kasutanud, see on rutiinkasutuses mitme raviasutuse laboris ja seda on kasutatud mitmes Euroopa uuringus (ECDC 2020). Niisiis saame saadud andmeid võrrelda varem tehtud uuringutega.

(b) EUROIMMUN SARS-CoV-2 S-valgu vastaste IgA-tüüpi antikehade määramiseks – IgA-antikehi määrava testi kasutamine annab aluse ennustada suu- ja ninaõõnes leiduva humoraalse immuunvastuse olemasolu, mis võiks olla üheks reinfektsiooni tõenäosust ennustavaks parameetriks. Seda testi plaanime kasutada nii uuringualuse vereseerumiga kui ka kasutades ninaneelukaabet ja/või sülg.

(c) Eesti biotehnoloogiafirma Icosagen testkomplekt – komplektid on täna CE-märgise taotlemise faasis. Selle komplekti kasutamine on oluline, sest eelpool mainitud kaks

testkomplekti määravad antikehade olemasolu vaid SARS-CoV-2 S-valgu vastu, samas kui seroloogilised uuringud on näidanud, et ka teiste viirusvalkude E (*envelope*), N (*nucleocapsid*) ja M (*membrane*) vastu tekivad antikehad. Icosageni arendatav testkomplekt võimaldab määrata IgM-, IgG- ja IgA-antikehade olemasolu ja hulka kõigi nelja SARS-CoV-2 viiruspartiklis oleva valgu vastu (S (*spike*); E (*envelope*); N (*nucleocapsid*); M (*membrane*)). Selle testsüsteemi kasutamine annab ühelt poolt täiuslikumat teavet uuringualuse SARS-CoV-2-vastase humoraalse immuunvastuse kohta võrrelduna eespool mainitud testsüsteemidega. Teiselt annab selle kasutamine ka uudet teaduslikku teavet selle kohta, milliste viirusvalkude vastu antikehad tekivad ja kui kaua need organismis püsivad.

3.2. Rakulise immuunvastuse analüüs. Rakulise immuunvastuse analüüsiks plaanime kasutada kommertsiaalselt saadaolevaid testkomplekte, mis võimaldavad uuritavate verest eraldatud rakkudest määrata SARS-CoV-2-valkudest pärinevatele peptiididele reageerivaid efektor- ja mälu-T-rakke. Selle analüüsi käigus eraldatakse verest mononukleaarsed rakud, selekteeritakse neist rakud, mis seostuvad tahkele kandjale immobiliseeritud SARS-CoV-2-peptiididega ning määratakse nende rakutüüp spetsiifiliste antikehadega.

Rakulise immuunvastuse analüüsiks eraldatakse ja puhastatakse vereseerumist leukotsüüdid. Seejärel pannakse puhastatud leukotsüüdid (sh T-rakud) kasvama spetsiaalsetele kasvuplaatile, kus neile lisatakse SARS-CoV-2-antigeenid, mis on oma olemuselt viirusevalkudest pärinevad peptiidid. Rakud, mis vastavad SARS-CoV-2-antigeenidele, hakkavad tootma immuunsüsteemile spetsiifilisi virgatsmolekule, mida saab olenevalt tootjast tuvastada *in situ*, kasutades molekulide keemilist modifitseerimist või virgatsmolekulide spetsiifilisi antikehi ja ülalkirjeldatud ELISA-meetodit. Tuvastatud signaali intensiivsus on määraks T-rakulise immuunvastuse tugevusele.

Oleme välja valinud Oxford Immunoteci väljatöötatud tehnoloogia rakulise immuunvastuse tuvastamiseks (T-SPOT® Discovery™ SARS-CoV-2 kit. [http://go.oxfordimmunotec.com/t-spot\\_discovery\\_SARS\\_CoV-2](http://go.oxfordimmunotec.com/t-spot_discovery_SARS_CoV-2)). Firma Oxford Immunotec tehnoloogia on rakulise immuunvastuse tuvastamiseks ja seda on rakendatud ka SARS-CoV-2 immuunvastuse analüüsil (joonis: <http://www.oxfordimmunotec.com/wp-content/uploads/sites/3/t-spot-tech-quadrant.png>).

T-SPOT-tehnoloogia on heatasemeline SARS-CoV-2 T-rakulist immuunvastust hindav meetodika, mille kasutamine on heaks kiidetud enam kui 60 riigis, sealhulgas USA-s, Hiinas, Jaapanis ja Euroopas. TÜTI teaduritel on pikaajaline analoogsete testide kasutamise kogemus ja kõik analüüsid tehakse tootjapoolse protokolliga põhjal.

3.3. Proteoomi/metaboloomi analüüs. Pilootprojektina teeme valitud hulgal uuritavatel proteoomiuuringud TÜ tehnoloogiainstituudi tuumiklaboris ja metaboloomiuuringud Toidu- ja Fermentatsioonitehnoloogia Arenduskeskuses. Uuringute maht ja sisu täpsustuvad edaspidi avaldatavate valdkonna teadustööde järgi.

Uuringualuste vereplasma proteoomi analüüsiks kasutatakse nn pumppüssi proteoomika analüüsi (ingl *shotgun proteomics*). Selle analüüsi käigus fragmenteeritakse kõik vereplasma valgud, kasutades endoproteaas-trüpsiini ja saadud peptiidid suunatakse vedelikkromatograafia tandem mass-spektromeetrisse analüüsi. Valkude identifitseerimiseks kasutatakse spetsiaalselt selleks loodud tarkvara MaxQuant ja inimese proteoomi andmebaase. Täpsem meetodika analüüsi tegemiseks on välja töötatud TÜTI-s (Kasvandik S, 2020).

Uuringualuste vereplasma metaboloomi analüüsiks kasutatakse mass-spektromeetriaal põhinevat eespool kirjeldatud meetodikat, mille käigus uuritakse COVID-19 patsientide metaboliite (Shen B 2020). Analüüsid on plaanis teha allhanke korras ja täpsem metodoloogia pannakse paika koos analüüside tegijaga (Toidu- ja Fermentatsioonitehnoloogia Arenduskeskuses), kuna eri tüüpi mass-spektromeetrite jaoks on olemas erisused proovide ettevalmistamisel.

#### 3.4. Bioloogilise materjali arhiveerimine võimalikeks edasisteks uuringuteks

Arhiveerimiseks kogutud ja eelkirjeldatud analüüside tegemise jääkmaterjali säilitatakse –80 °C juures edaspidiseks analüüsideks. Säilitatud vereproovidest on võimalik vajaduse korral teha inimgenoomiuuringuid koostöös TÜ genoomika instituudiga. Inimgenoomiuuringud ei ole selle uuringu osa, vaid tehakse täiendavalt, juhul kui teaduskirjanduse andmetel leitakse selged korrelatsioonid mingite genotüüpide ja selles uuringus vaadeldavate ühe või mitme SARS-CoV-2-viirusega seotud parameetri vahel.

Kogutud ninaneelukaabe säilitatakse vajaduse korral selleks, et teha patsientide seas SARS-CoV-2-viiruse RNA (või ka teiste viiruste) olemasolu ja hulga analüüsi. Analüüs tehakse, kasutades kommertsiaalselt saadaolevaid kvantitatiivsel PCR-meetodil põhinevaid testsüsteeme TÜ tehnoloogiainstituudis.

#### **(iv) Haigestumise, haiguse raske kulu ja COVID-19 surma riski hindava mudeli adopteerimine ja valideerimine**

Selle uuringu kriitiline samm on andmete OMOP-i CDM-kujule viimine. Et OMOP CDM-kujul andmeid kasutada, on vaja üles seada vajalik arvutuslik taristu. Vastav taristu seatakse üles Eesti Teadusarvutuste Infrastruktuuri (ETAIS) pilve, mis vastab ISKE-M turvanõuetele. Sinna tekitatakse

virtuaalne server, millele ligipääs piiratakse projektis andmetöötluse ja -analüüsiga seotud osapooltele. Serverisse seatakse üles andmebaasimootor PostgreSQL koos OMOP CDM 5.3 andmebaasistruktuuri (OHDSI 2020) ja vajalike sõnastike ning teisendustega Athena andmebaasist (ATHENA 2020). Analüüsi võimaldamiseks seame üles veebiserveri ATLAS, RStudio Serveri ja OHDSI R-paketid.

Andmete OMOP-i CDM-kujule teisendamise (ingl *extract-transform-load*, ETL) protsessiks kasutatakse spetsiaalselt selleks otstarbeks kirjutatud SQL-koodi. Esimese sammuna puhastatakse andmed, näiteks eemaldatakse duplitseeritud kirjed ja lubamatud klassifikaatori väärtused, lisatakse puuduvaid väärtusi ja sooritatakse kirjete loogilist kontrolli. Andmete puhastamise, formaadi teisendamise ja andmete ümberkodeerimise protsess dokumenteeritakse, kasutades muuhulgas OHDSI tööriistu WhiteRabbit ja RabbitInAHat (ATHENA 2020).

Meditiiniliste klassifikaatorite, näiteks diagnoosi- ja ravimikoodide tõlkel kasutakse teisendusi andmebaasist Athena. Juhtudel, kus Athena sõnastikud ei kata kõiki vajalikke Eestis kasutatavaid väärtuseid, arendatakse koostöös projektipartneritega peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudist välja puuduvad teisendused.

Teisendatud andmetega tehakse analüüse, kasutades OHDSI veebiserverit ATLAS ja OHDSI R-pakette. Juba avaldatud uurimisprotokollid saab standardsel kujul importida vastavatesse tööriistadesse ja analüüse replitseerida siinsetel andmetel. Üldiselt tehakse OHDSI ja EHDEN-i uuringute puhul avalikuks nii uuringuprotokollid kui ka täielikud tulemused, seega saab OMOP-kujul andmete olemasolul uuringuid replitseerida ja tulemusi võrrelda, kasutades täielikult avalikku teavet. Samas hoiame end EHDEN-i projekti liikmetena kursis EHDEN-i COVID-19 võrgustiku plaanidega ja panustame uuringutesse nii antud projekti käigus loodava andmestiku kui ka uurimisküsimustega.

Riskimudelite puhul on eesmärk ennustada kolme peamist tulemit: (i) haiglaravivajadus; (ii) intensiivravivajadus; (iii) surm. Enamasti kasutatakse tunnustena sarnastes mudelites ainult kõige kergemini kättesaadavat infot, nagu vanus, sugu ja mõni olulisem kaasuv haigus. Kuna Eestis on riiklikul tasemel elektroonselt talletatud kõikide inimeste terviseandmed, siis on võimalus rakendada ka mudeleid, mis võtavad arvesse tervikliku ülevaate patsiendi kaasuvatest haigustest ja ravimitarbimisest. Suurema arvu tunnuste kasutamine suurendab küll mudelite täpsust, kuid muudab keerukamaks mudelite valideerimise ja kohandamise teistel andmetel. Neid aspekte võetakse selles projektis arvesse eri riskimudelite hindamisel.

Esiteks vaadeldakse projektis mudelite rakendatavust andmete olemasolu kontekstis. Williamsi *et al.* Uuringus (Williams RD 2020) on arendatud mudeleid eri keerukusega, millest mahukaimad,



kuid samas ka kõige täpsemad võtavad arvesse üle 500 kaasuva diagnoosi või ravimi. Selliste mudelite puhul tuleb kindlaks teha, kas diagnoosid/ravimid üldse ka Eesti andmebaasides eksisteerivad. Teiseks tuleb uurida mudelite headust, milleks selles projektis kasutatakse mudeli täpsust, spetsiifilisust ja nende põhjal defineeritud ROC-kõvera alust pindala. Kolmandaks on oluline, kui hästi mudel on kalibreeritud, st kas ennustatud riskitõenäosused vastavad päris tõenäosustele. Selle kontrolliks rakendatakse selles projektis silutud kalibreerimiskurve ja neid kvantifitseerivat mõõtu ECE (Vaicenavicius J). Kui muus osas osutub täpne riskimudel kehvasti kalibreerituks, saab seda kalibreerida, kasutades beetakalibratsiooni meetodit (Kull M, 2017), ja siiski rakendada kliinilistel andmetel.

Projekti lõppeesmärk on kohandada riskimudelid, mida saaks rakendada otse Eesti terviseandmetele neid enne OMOP-i CDM-kujule viimata. Nii oleks mudelid lihtsam tulevikus meditsiinilise otsusetoe süsteemides integreerida. Selle testimiseks luuakse mudelist versioonid, mis töötavad nii algsetel andmetel kui ka OMOP-i CDM-kujul andmetel ning võrreldakse, kas saadud tulemused on identsed.

**Lisa 2.** Rahvastikupõhine uuring, COVID-19 raske kuluga isikute võrdlus haigust kergelt/keskmise raskusega põdenutega, Eestis 2020-2021.

	Arsti poole mittepöördu d või ambulaatorne arstiabi	Haiglaravil (ilma intensiin- ravita)	Intensiivravi	Surm (4 nädala jooksul)	p- väärtu s
<b>N</b>	60845	3198	1129	970	
<b><i>Sotsiaal-demograafilised näitajad</i></b>					
<b>Naised</b>	54	57,44	44,2	53,81	<0,001
<b>Vanus, keskmine (sd)</b>	42,0 (19,4)	62,9 (19,9)	67,3 (15,9)	80,9 (10,9)	<0,001
<b>Vanus (min-max)</b>	0–103,7	0,1–103,7	0–100,5	0–103,5	
Vanusrühm (aastat) (%)					
0–9	3,67	1,47	0,8	0,1	<0,001
10–19	11,72	2	0,62	0	
20–29	13,3	3,6	0,89	0	
30–39	18,78	7,29	3,37	0,41	
40–49	17,74	9,35	7	0,93	
50–59	15,52	14,26	13,91	3,09	
60–69	11,77	21,04	26,04	10,52	
70–79	4,44	18,64	24,62	22,27	
80+	3,07	22,36	22,76	62,68	
<b><i>Kaasuvad haigused aasta jooksul enne COVID-19/uuringu alguskuupäeva</i></b>					
<b>Charlsoni indeks, keskmine (sd)</b>	0,1 (0,4)	0,5 (0,9)	0,7 (1,1)	1 (1,1)	<0,001
Charlson indeks, (min-max)	0–9	0–8	0–8	0–8	
Charlsoni indeks (%)					
0 punkti	92,26	69,98	58,9	41,75	<0,001
1–2 punkti	5,19	16,45	20,54	30,52	
3 või enam punkti	2,55	13,57	20,46	27,73	
<b><i>Charlson indeksi komponendid</i></b>					
Äge müokardiinfarkt	0,3	1,44	3,9	2,47	<0,001
Südamepuudulikkus	1,53	8,76	11,34	20,62	<0,001
Perifeersete veresoonte haigused	0,17	1,41	2,66	2,06	<0,001
Peaajuveresoonte haigused	0,53	3,28	4,96	10,21	<0,001
Dementsus	0,47	2,28	1,06	9,38	<0,001
Krooniline kopsuhaigus	1,37	3,75	5,31	4,95	<0,001
Reumatoloogilised haigused	0,47	1,25	1,42	1,24	<0,001
Peptilised seedehaavandid	0,16	0,63	0,89	1,13	<0,001
Mõõdukas maksahaigus	0,24	0,53	0,71	0,52	<0,001
Diabeet	1,46	3,78	5,31	5,46	<0,001
Diabeet tüsistustega	0,45	2,47	3,72	2,68	<0,001
Hemipleegia /parapleegia	0,08	0,16	0,27	0,21	<0,001

Neeruhaigus	0,12	1,31	2,21	2,37	<0,001
AIDS/HIV	0,02	0,06	0,18	0	<0,001
Diabeet kokku	1,83	5,97	8,68	7,84	<0,001
Kõik kasvajad kokku	1,38	6,54	10,1	13,71	<0,001
Maksahaigused kokku	0,25	0,56	0,71	0,52	<0,001
<b><i>Gripp (viimase 2 aasta jooksul)</i></b>	32,07	28,27	24,18	16,19	<0,001
<b><i>Rasvumine (RHK-10: E66)</i></b>	1,45	4,35	8,86	3,61	<0,001
<b><i>Uneapnoe (RHK-10: G47.3)</i></b>	0,36	1	1,77	0,82	<0,001
<b><i>Hüperlipidemeia (RHK-10: E78)</i></b>	2,95	7,98	12,84	8,25	<0,001
<b><i>Hüpertensioon, (RHK-10: I10)</i></b>	7,34	14,04	16,74	15,8	<0,001
<b><u>Vaktsineerimised</u></b>					
Gripivaktsiin viimase kahe aasta jooksul	7,09	13,76	12,75	18,87	<0,001

**Lisa 3.** Rahvastikupõhine uuring, COVID-19 raske kuluga isikute võrdlus haigust kergelt/keskmise raskusega põdenutega, Eestis 2020-2021

	Haiglaravil		Intensiivravil		Surm (4 nädala jooksul)	
	(ilma intensiivravita)					
	vs arsti poole mittepöördunud / ambulatoorne arstiabi					
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<b><u>Sotsiaal-demograafilised näitajad</u></b>						
<b>Naised vs mehed</b>	<b>0,84</b>	<b>(0,78–0,91)</b>	<b>0,44</b>	<b>(0,39–0,50)</b>	<b>0,41</b>	<b>(0,35–0,48)</b>
<b>Vanus, muutus 10a kohta</b>	<b>1,68</b>	<b>(1,65–1,72)</b>	<b>1,97</b>	<b>(1,90–2,05)</b>	<b>3,91</b>	<b>(3,67–4,16)</b>
<b>Vanus, vs -49</b>						
50–59	2,43	(2,16–2,73)	4,46	(3,55–5,60)	8,61	(4,56–16,25)
60–69	4,43	(3,97–4,94)	10,05	(8,20–12,33)	34,84	(19,89–61,04)
70–79	9,51	(8,44–10,71)	22,62	(18,29–27,99)	172,98	(100,26–298,46)
80+	16,55	(14,69–18,65)	33,60	(26,95–41,88)	784,11	(458,38–1341,30)
<b><u>Kaasuvad haigused</u></b>						
<b>Charlson indeks</b>	<b>1,51</b>	<b>(1,44–1,59)</b>	<b>1,73</b>	<b>(1,63–1,84)</b>	<b>1,83</b>	<b>(1,71–1,95)</b>
<b>Charlson indeks rühmades</b>						
1–2 vs 0	1,63	(1,46–1,83)	2,06	(1,75–2,44)	2,31	(1,94–2,73)
3+ vs 0	2,65	(2,34–2,99)	3,87	(3,27–4,58)	4,59	(3,84–5,48)

---

**Charlson indeksi komponendid**

Äge müokardiinfarkt	<b>1,67</b>	<b>(1,19–2,34)</b>	<b>3,54</b>	<b>(2,49–5,02)</b>	1,56	(0,98–2,49)
Südamepuudulikkus	<b>1,57</b>	<b>(1,36–1,82)</b>	<b>1,65</b>	<b>(1,34–2,03)</b>	<b>1,70</b>	<b>(1,41–2,06)</b>
Perifeersetes veresoonte haigused	<b>2,38</b>	<b>(1,66–3,43)</b>	<b>3,38</b>	<b>(2,21–5,18)</b>	<b>1,73</b>	<b>(1,04–2,90)</b>
Peaajuveresoonte haigused	<b>1,84</b>	<b>(1,46–2,32)</b>	<b>2,23</b>	<b>(1,65–3,01)</b>	<b>3,00</b>	<b>(2,31–3,89)</b>
Dementsus	1,03	(0,79–1,35)	<b>0,38</b>	<b>(0,21–0,69)</b>	<b>1,87</b>	<b>(1,43–2,45)</b>
Krooniline kopsuhaigus	<b>2,01</b>	<b>(1,64–2,47)</b>	<b>2,67</b>	<b>(2,01–3,55)</b>	<b>2,14</b>	<b>(1,53–2,99)</b>
Reumatoloogilised haigused	<b>1,44</b>	<b>(1,03–2,03)</b>	<b>1,79</b>	<b>(1,07–3,01)</b>	1,6	(0,86–2,97)
Peptilised seedehaavandid	<b>1,96</b>	<b>(1,18–3,25)</b>	<b>2,42</b>	<b>(1,22–4,78)</b>	<b>2,46</b>	<b>(1,21–4,98)</b>
Mõõdukas maksahaigus	<b>1,87</b>	<b>(1,12–3,13)</b>	<b>2,66</b>	<b>(1,28–5,51)</b>	<b>3,78</b>	<b>(1,48–9,68)</b>
Diabeet	<b>1,27</b>	<b>(1,04–1,55)</b>	<b>1,67</b>	<b>(1,27–2,20)</b>	<b>1,62</b>	<b>(1,19–2,20)</b>
Diabeet tüsistustega	<b>2,27</b>	<b>(1,74–2,95)</b>	<b>2,95</b>	<b>(2,09–4,15)</b>	<b>1,82</b>	<b>(1,18–2,81)</b>
Hemipleegia /parapleegia	1,7	(0,64–4,51)	2,63	(0,77–9,01)	2,11	(0,45–9,88)
Neeruhaigus	<b>5,41</b>	<b>(3,59–8,13)</b>	<b>7,71</b>	<b>(4,71–12,62)</b>	<b>6,48</b>	<b>(3,74–11,23)</b>
AIDS/HIV	<b>5,01</b>	<b>(1,08–23,12)</b>	<b>16,77</b>	<b>(3,53–79,79)</b>		
Diabeet kokku	<b>1,56</b>	<b>(1,32–1,83)</b>	<b>2,09</b>	<b>(1,68–2,62)</b>	<b>1,72</b>	<b>(1,33–2,23)</b>
Kõik kasvajakokku	<b>2,25</b>	<b>(1,91–2,64)</b>	<b>3,00</b>	<b>(2,42–3,72)</b>	<b>3,81</b>	<b>(3,06–4,75)</b>
Maksahaigused kokku	<b>1,94</b>	<b>(1,17–3,20)</b>	<b>2,59</b>	<b>(1,25–5,34)</b>	<b>3,51</b>	<b>(1,36–9,02)</b>
<b>Gripp (viimase 2 aasta jooksul)</b>	<b>1,22</b>	<b>(1,13–1,33)</b>	1,14	(0,99–1,32)	0,92	(0,76–1,11)

---

Rasvumine (RHK-10: E66)	1,74	(1,43–2,10)	3,56	(2,82–4,49)	1,73	(1,20–2,51)
Uneapnoe (RHK-10: G47.3)	1,71	(1,16–2,52)	2,54	(1,55–4,16)	1,45	(0,67–3,12)
Hüperlipidemeia (RHK-10: E78)	1,16	(1,01–1,34)	1,77	(1,47–2,14)	0,98	(0,76–1,26)
Hüpertensioon, (RHK-10: I10)	1,03	(0,92–1,15)	1,20	(1,02–1,41)	1,13	(0,94–1,37)

#### Vaktsineerimised

Gripivaktsiin viimase kahe aasta jooksul	1,08	(0,96–1,20)	0,85	(0,70–1,02)	0,88	(0,74–1,06)
--	------	-------------	------	-------------	------	-------------

Paksus kirjas on tähistatud statistiliselt olulised seosed, OR – šansside suhe, 95%CI – 95% usaldusvahemik

**Lisa 4.** Perearstikeskuste põhisesse COVID-19 haigestunute jälgimisuuringusse kaasatud isikute sotsiaal-demograafiliste tunnuste jaotus uuringurühmade kaupa

	Haiglaravi N=85	Perearstiabi N=208	Asümptomaatilise N=37	Kliiniline dgn N=17
<b>Naised (n, %)</b>	40 (47,06)	139 (66,83)	19 (51,35)	10 (58,82)
<b>Mehed (n, %)</b>	45 (52,94)	69 (33,17)	18 (48,65)	7 (41,18)
<b>Vanus (keskmine, SD)</b>	60.69(13.21)	46.76 (14.04)	39.65 (13.69)	49.41 (12.9)
<b>Haridustase (n,%)</b>				
Algharidus	1 (1.22)	2 (0.99)	0	0
Põhiharidus	3 (3.66)	5 (2.46)	4 (10.81)	2 (11.76)
Keskharidus	18 (21.95)	38 (18.72)	8 (21.62)	3 (17.65)
Keskeriharidus	29 (35.37)	61 (30.05)	6 (16.22)	4 (23.53)
Kõrgharidus	28 (34.15)	90 (44.33)	18 (48.65)	7 (41.18)
Muu	3 (3.66)	7 (3.45)	1 (2.7)	1 (5.88)
<b>Rahvus</b>				
Eestlane	41 (50)	140 (68.63)	30 (81.08)	14 (82.35)
Venelane	33 (40.24)	53 (25.98)	5 (13.51)	3 (17.65)
Muu	8 (9.76)	11 (5.39)	2 (5.41)	0

<b>Perekonnaseis</b>				
Vallaline	8 (9.76)	35 (17.24)	12 (32.4 )	1 (5.88)
Vabas kooselus	10 (12.2 )	60 (29.56)	9 (24.30)	5 (29.41)
Abielus	48 (58.54)	87 (42.86 )	14 (37.84)	9 (52.94)
Lahutatud	11 (13.41)	14 (6.90)	1 (2.70)	2 (11.76)
Lesk	5 (6.10)	7 (3.45 )	1 (2.70)	0
<hr/>				
<b>Eesliinitöötajad (jah; n,%)</b>	9 (11.39)	46 (23.12)	6 (17.14 )	2 (11.76)
<hr/>				
<b>Elukoht</b>				
Linnas	70 (85.37)	160 (78.05)	32 (86.49 )	11 (68.75)
Maal	12	45	5	5
<hr/>				
<b>Eluase</b>				
Eramaja	26 (31.71)	71 (34.63 )	13 (35.14)	6 (37.50)
Korter	53 (64.63 )	127 ( 61.95)	21 (56.76)	9 (56.25)
Ridaeramu	2 (2.44 )	6 (2.93 )	2 (5.41)	1 (6.25)
Muu	1	1	1	0
<hr/>				
<b>Isikute arv leibkonnas (mean, sd)</b>	2,27 (1,01)	2,78 (1,25)	3,14 (1,23)	2,53 (1,12)
<hr/>				
<b>Isikute arv, kelle leibkonnas on lapsed (n, %)</b>	13 (15,85)	80 (39,02)	16 (43,24)	6 (35,29)
<hr/>				
<b>Üksinda elamine (n, %)</b>	16 (19,05)	27 (13,17)	3 (8,11)	3 (17,65)
<hr/>				
<b>Isikute arv, kelle leibkonnas on tervisliku seisundi tõttu järelvalvet vajav leibkonna liige (n,%)</b>	3 (3,9)	2 (6)	2 (5,56)	1 (5,88)
<hr/>				

**Lisa 5.** Perearstikeskuste põhisesse COVID-19 haigestunute jälgimisuuringusse kaasatud isikute kirjeldus nelja haiguse kuluraskuse kategooria kaupa.

	Haiglaravi	Perearstiabi	Asümptomaatiline (=ei vajanud abi)	Kliiniline dgn
Kehakaal enne haigestumist, kg (SD)	93.98 (21,76)	78.86 (17,32)	79.85 (16,9)	85.11 (21,87)
<b>Suitsetamine</b>				
- suitsetamine anamneesis (jah)	51 (61,45)	109 (53,17)	21 (56,76)	7 (41,18)
- igapäevane suitsetamine anamneesis vähemalt ühe aasta jooksul	40 (78,43)	77 (71,30)	10 (47,62)	3 (42,86)
- käesolevalt suitsetaja	3 (5,88)	27 (25)	7 (33,33)	4 (57,14)
- suitsetamise kogemus aastates, keskmise (SD)	16.3 (11,5)	13.4 (11,04)	10 (10,7)	26.3 (10,12)
- sigarettide arv päevas, keskmine (SD)	13.3 (7,64)	11.08 (6,14)	11.8 (8,47)	7.5 (6,14)
<b>Vaktsineerimine gripi vastu</b>				
- 2019.aastal	14 (16,87)	36 (17,56)	4 (10,81)	2 (11,76)
- 2020.aastal	25 (30,12)	30 47 (22,93)	5 (13,51)	4 (23,53)
- ei ole kunagi gripivaktsiini saanud	(36,14)	98 (47,80)	18 (48,65)	13 (76,47)
Vaktsineerimine pneumokoki vastu	2	3	0	0
<b>Ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonid</b>				
- harvem kui kord aastas:	32 (39,02)	71 (34,63)	10 (27,03)	10 (58,82)
- üks kord aastas	35 (42,68)	99 (48,29)	20 (54,05)	5 (29,41)
- kaks kuni neli korda aastas	13 (15,85)	32 (15,61)	7 (18,92)	2 (11,76)
- rohkem kui neli korda aastas	2 (2,44)	3 (1,46)	0	0
<b>Tervise enesehinnang</b>				



**haigestumise eelsel  
perioodil:**

	16 (19.75)	58 (28.43)	17 (45.95)	6 (35.29)
- väga hea	37 (45.68)	102 (50.00)	15 (40.54)	7 (41.18)
- hea	24 (29.63)	39 (19.12)	4 (10.81)	3 (17.65)
- keskmine	4 (4.94)	5 (2.45)	1 (2.7)	0
- halb	0	0	0	1
- väga halb				

**Alkoholi tarbimine  
haigestumise eelsel  
perioodil**

- iga päev	0			
- kask-kolm korda nädalas	11 (13.41)	1 (0.49)	0	0
- kord nädalas	13 (15.85)	21 (10.29)	6 (16.22)	1 (5.88)
- kaks-kolm korda kuus	14 (17.07)	40 (19.61)	8 (21.62)	3 (17.65)
- mõned korrad aastas	24 (29.27)	55 (26.96)	8 (21.62)	4 (23.53)
- ei tarvitanud alkoholi	20 (24.39)	61 (29.90)	12 (32.43)	6 (35.29)
		26 (12.75)	3 (8.11)	3 (17.65)

**Füüsiline aktiivsus**

-5x nädalas	16 (19.51)	29 (14.15)	6 (16.22)	2 (11.76)
- 4x nädalas	3 (3.66)	21 (10.24)	6 (16.22)	2 (11.76)
- 2-3x nädalas	30 (36.59)	88 (42.93)	17 (45.95)	7 (41.18)
- 1x nädalas	9 (10.98)	23 (11.22)	6 (16.22)	1 (5.88)
- 2-3x kuus	8 (9.76)	18 (8.78)	0	3 (17.65)
- Mõned korrad aastas või üldse mitte	8 (9.76)	22 (10.73)	1.70	2 (11.76)
- Ei saanud sportida tervislikel põhjustel	8	4	1	0

**Lisa 6.** Perearstikeskuste põhine jälgimisuuring: COVID-19 põdemisega seotud sümptomid ja uuritavate hinnang sümptomite raskusastmele

	Haiglaravi saanud N=83	Perearstiabi N=205	Asümptomaatilised (=ei vajanud abi) N=37	Kliiniline diagnoos N=17	p-value
Kurguvalu	26 (31,33)	80(38,83)	11 (29,73)	9 (52,94)	0,246
Köha	46 (55,42)	97 (47,32)	13 (35,14)	10 (58,82)	0,166
Nohu	36 (43,9)	99 (48,06)	16 (44,44)	8 (47,06)	0,922
Hingamisraskus	50 (60,24)	54 (26,21)	10 (28,57)	8 (47,06)	<b>&lt;0,001</b>
Nahalööbed	5 (6,02)	10 (4,95)	0	1 (5,88)	0,538
Peavalu	31 (37,35)	72 (35,29)	11 (29,73)	8 (47,06)	0,65
Lihavalu	45 (54,22)	98 (47,57)	16 (43,24)	8 (47,06)	0,665
Liigesvalu	34 (40,96)	85 (41,67)	10 (27,03)	7 (41,18)	0,429
Turse liigeste prk	14 (17,07)	10 (4,93)	1 (2,78)	1 (5,88)	0,003
Kõhulahtisus	21 (25,3)	42 (20,49)	5 (13,51)	3 (17,6)	0,506
Kõhuvalu	8 (9,88)	13 (6,4)	1 (2,7)	1 (5,88)	0,514
liveldus, oksendamine	16 (19,51)	21 (10,34)	2 (5,41)	2 (11,76)	0,089
Lõhna- ja maitsetunde häired	35 (42,68)	121 (58,74)	24 (64,86)	6 (35,29)	0,016
Palavik	67 (81,71)	129 (62,62)	23 (62,16)	11 (64,71)	0,016
Tugev väsimus	69 (84,15)	145 (70,73)	26 (70,27)	13 (76,47)	0,118
Südamevaevused	18 (21,95)	23 (11,33)	3 (8,11)	4 (23,53)	0,047
Silmapõletik	12 (14,63)	23 (11,17)	4 (10,81)	3 (17,65)	0,756
Pearinglus	27 (33,33)	58 (28,29)	11 (29,73)	4 (23,53)	0,799
Unehäire	45 (54,88)	68 (33,17)	13 (35,14)	7 (41,18)	<b>0,007</b>
Kurvameelsus	14 (17,07)	34 (16,75)	4 (10,81)	2 (11,76)	0,778
Ärevus	22 (26,83)	53 (25,98)	7 (18,92)	3 (17,65)	0,699
Paanikahood	7 (8,64)	16 (8)	1 (2,7)	1 (5,88)	0,68
<hr/>					
<u>Hinnang sümptomite raskusastmele:</u>					
- ei olnud sümptomeid					
- kerged sümptomid	5 (6,25)	24 (11,71)	4 (10,81)	4 (25)	P=0,16
- märkimisväärsed sümptomid	11 (13,75)	97 (47,32)	20 (54,05)	2 (12,5)	<b>p&lt;0,001</b>
- rasked sümptomid	21 (26,25)	60(29,13)	8 (21,62)	8 (50)	0,194
	43 (53,75)	25 (12,2)	5 (13,51)	2 (12,5)	<b>p&lt;0,001</b>
<hr/>					
<u>Hinnang füüsilisele võimekusele haiguse ajal:</u>					
- tavapärase	10 (12,5)	96 (46,83)	20 (54,05)	8 (47,06)	<b>p&lt;0,001</b>

- oluliselt langenud (vaid hädapärased kodutööd)	16 (20) 54 (67,5)	75 (36,41) 35 (17,07)	12 (32,43) 5 (13,51)	5 (29,41) 4 (23,53)	p=0,066 <b>p&lt;0,001</b>
- tugevalt langenud (vaid hädapärased enesehooldustoimingud)					

---

**Lisa 7.** Perearstikeskuste põhine COVID-19 haigestunute uuring: mõõduka ning raske COVID-19 haiguskuluga uuritavate sotsiaal-demograafiliste ja terviseparameetrite seos haiguse raskuskuluga. Kohandamata regressioonimudel

Tunnus	Kerge /mõõdukas haiguse kulg		Raske kulg (n = 85)		Kohandamata mudel		
	(n = 262)		n	%	OR	95% CI	p-väärtus
	n	%	n	%			
<u>Sotsiaal-majanduslikud tunnused</u>							
Sugu							
Naine	165	63,0	43	50,6	1		
Mees	97	37,0	42	49,4	1,6	1,01–2,72	0,044
Vanus (keskmine ja standardhälve)	45,7	0,9	61,2	1,3	1,1	1,06–1,11	0,000
Vanusgrupid							
<39	90	34,4	4	4,7	1		
40–49	66	25,2	9	10,6	3,1	0,91–10,39	0,072
50–59	59	22,5	22	25,9	8,3	2,75–25,58	0,000
60–69	36	13,7	33	38,8	20,6	6,82–62,42	0,000
>70	11	4,2	17	20,0	34,8	9,90–122,13	0,000
Haridus							
Kõrgharidus ja muu	124	47,7	34	40,5	1		
Kesk- ja keskeriharidus	123	47,3	45	53,6	1,3	0,80–2,22	0,268
Alg- ja põhiharidus	13	5,0	5	6,0	1,4	0,47–4,20	0,546
Elukoht							
Harjumaa	172	65,6	64	75,3	1		
Saaremaa	56	21,4	11	12,9	0,5	0,26–1,07	0,077
Muu	34	13,0	10	11,8	0,8	0,37–1,70	0,545
Elukoha piirkond							
Linn	205	78,5	72	85,7	1		
Maa	56	21,5	12	14,3	0,6	0,31–1,20	0,154
Tööhõive							
Täis- ja osakoormus	215	82,1	62	72,9	1		
Vanaduspension	10	3,8	14	16,5	4,9	2,06–11,46	0,000
Muu	37	14,1	9	10,6	0,8	0,39–1,84	0,669
Tervislik seisund							
Kehakaal (keskmine ja standardhälve)	79,9	1,1	90,6	2,5	1,03	1,01–1,04	0,000
Terviseenesehinnang enne haigestumist							
Väga hea või hea	209	80,1	54	65,1	1		
Keskmine, halb või väga halb	52	19,9	29	34,9	2,2	1,25–3,72	0,006
Kaasuvad kroonilised haigused							
Charlsoni skoor							
0	245	93,9	67	79,8	1		
1	11	4,2	6	7,1	2,0	0,71–5,60	0,189

2+	5	1,9	11	13,1	8,0	2,70–23,95	0,000
Kardiovaskulaarhaigused							
Ei	260	99,6	78	92,9	1		
Jah	1	0,4	6	7,1	20,0	2,37–168,65	0,006
Diabeet							
Ei	255	97,7	75	89,3	1		
Jah	6	2,3	9	10,7	5,1	1,76–14,79	0,003
KOK							
Ei	256	98,1	82	97,6	1		
Jah	5	1,9	2	2,4	1,2	0,24–6,56	0,793
Reuma							
Ei	260	99,6	83	98,8	1		
Jah	1	0,4	1	1,2	3,1	0,19–50,63	0,421
Vähk							
Ei	258	98,9	80	95,2	1		
Jah	3	1,2	4	4,8	4,3	0,94–19,62	0,060
Tervisekaebused viimase aasta jooksul haigestumist enne haigestumist							
ÜHTN põdemine							
Vähem kui kord aastas	91	34,7	34	40,5	1		
1 kord aastas	127	48,5	127	41,7	0,76	0,45–1,28	0,315
2–4 korda aastas	41	15,65	13	15,5	0,99	0,46–2	1
>4 korda aastas	3	1,15	2	2,38	2,1	0,17–18,66	0,598
Krooniline kõha							
Ei	249	86,9	73	95	1		
Jah	13	5	11	13,1	2,88	1,12–7,29	0,023
Krooniline nohu							
Ei	224	86,2	65	77,4	1		
Jah	36	13,9	19	22,6	1,82	0,92–3,5	0,061
Krooniline väsimus							
Ei	209	80,08	59	71	1		
Jah	52	19,9	24	28,9	1,6	0,89–2,96	0,095
Ärevus							
Ei	190	73	66	79,5	1		
Jah	70	26,9	17	20,5	0,7	0,36–1,3	0,31
Kurvameelsus							
Ei	229	87,4	73	89	1		
Jah	33	12,6	9	11	0,86	0,34–1,94	0,847
Paanikahood							
Ei	250	95,8	79	95,2	1		
Jah	11	4,2	4	4,8	1,15	0,26–4	0,763
Unehäired							
Ei	154	58,8	49	58,3	1		
Jah	108	41,2	35	41,7	1,02	0,6–1,72	1
Südamevaevused							
Ei	231	88,2	68	81	1		
Jah	31	11,8	16	19	1,75	0,84–3,53	0,101
Sagedased pearinglused							
Ei	234	89,3	78	94	1		
Jah	28	10,7	5	6	0,54	0,16–1,47	0,284
Palavik ebaselgel põhjusel							
Ei	249	95	81	97,6	1		
Jah	13	5	2	2,4	0,47	0,05–2,16	0,536

Silmapõletikud							
Ei	220	84,3	66	78,6	1		
Jah	41	15,7	18	21,4	1,46	0,74–2,8	0,245
Maitse- ja lõhnahäired							
Ei	258	98,5	77	92,8	1		
Jah	4	1,5	6	7,2	5	1,15–24,7	0,014
Krooniline iiveldus							
Ei	252	96,5	78	95,1	1		
Jah	9	3,5	4	4,9	1,43	0,31–5,31	0,519
Sagedased kõhuvalud							
Ei	248	94,7	79	94	1		
Jah	14	5,3	5	6	1,12	0,3–3,43	0,787
Kõhulahtisus							
Ei	220	84,3	75	89,3	1		
Jah	41	15,7	9	10,7	0,64	0,26–1,43	0,29
Tursed liigeste piirkonnas							
Ei	243	92,7	67	80,7	1		
Jah	19	7,3	16	19,3	3	1,38–6,64	0,0003
Liigesvalud							
Ei	162	62,5	48	57,1	1		
Jah	97	37,5	36	42,9	1,25	0,73–2,12	0,44
Sagedased peavalud							
Ei	209	80,1	74	88,1	1		
Jah	52	19,9	10	11,9	0,54	0,23–1,15	0,104
Kroonilised lihasvalud							
Ei	216	83,4	64	76,2	1		
Jah	43	16,6	20	23,8	1,57	0,81–2,95	0,147
Hingamisraskused							
Ei	228	88	66	78,6	1		
Jah	31	12	18	21,4	2	0,99–3,97	0,046
Sageli korduv kurguvalu							
Ei	232	88,5	82	97,6	1		
Jah	30	11,5	2	2,4	0,19	0,02–0,77	0,009
Koormuse taluvus							
Väga hea	126	48,8	32	38,1	1		
Hea	121	46,9	45	53,6	1,5	0,87–2,46	0,148
Keskmine–väga halb	11	4,3	7	8,3	2,5	0,90–6,98	0,079
Liikumisraskused							
Ei	221	84,7	61	72,6	1		
Jah	40	15,3	23	27,4	2,1	1,16–3,74	0,014
<u>Elustiili tegurid enne</u>							
<u>haigestumist</u>							
Suitsetamine							
Mittesuitsetaja	122	46,7	35	41,2	1		
Endine suitsetaja	100	38,3	47	55,3	1,6	0,98–2,73	0,058
Praegune suitsetaja	39	14,9	3	3,5	0,3	0,08–0,92	0,036
Alkoholi tarvitamine							
Ei tarvitanud alkoholi	36	13,8	16	19,1	1		
Mõned korrad aastas	75	28,7	30	35,7	0,9	0,44–1,86	0,776
2–3 korda kuus	69	26,4	13	15,5	0,4	0,18–0,98	0,044
Kord nädalas	51	19,5	13	15,5	0,6	0,25–1,34	0,198
Rohkem kui kord nädalas	30	11,5	12	14,3	0,9	0,37–2,20	0,817
Füüsiline aktiivsus							
4 või rohkem korda nädalas	67	25,6	18	21,4	1		

1–3 korda nädalas	148	56,5	38	45,2	1,0	0,51–1,80	0,888
1–3 korda kuus	42	16,0	20	23,8	1,8	0,84–3,73	0,132
Ei olnud võimeline füüsiliselt aktiivne olla	5	1,9	8	9,5	6,0	1,74–20,43	0,005
<u>Eelnevad vaktsinatsioonid</u>							
Gripi vaktsiin							
Mitte kunagi	127	53,6	36	45,0	1		
Varem kui 2021	95	40,1	33	41,3	1,2	0,71–2,11	0,462
Aastal 2021	15	6,3	11	13,8	2,6	1,09–6,12	0,031
Pneumokokk vaktsiin							
Ei/ei tea	253	98,8	83	97,7	0,5	0,08–3,00	0,442
Jah	3	1,2	2	2,4	1		

---