

A SARS-CoV-2 járvány első négy járványhullámának
epidemiológiai jellemzése, valamint a COVID-19 súlyosságát és
mortalitását befolyásoló rizikótényezők hatásának vizsgálata

Doktori tézis

Nagy Éva

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Barcs István CSc., ny. főiskolai tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Oroszi Beatrix Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. med. habil. Füzi Miklós Ph.D., ny. egyetemi docens

Szigorlati bizottság

Elnöke: Dr. Cseh Károly DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Mészner Zsófia Ph.D., c. egyetemi tanár

Dr. Ongrádi József Ph.D., ny. egyetemi docens

Budapest
2023

I. Bevezetés

A 2019 decemberében Kínában kezdődő akut légúti megbetegedést okozó *új típusú koronavírus* (SARS-CoV-2) járvány nemzetközi aggodalomra okot adó globális közegészségügyi problémává vált. A WHO összesített jelentése alapján a vírus által okozott betegség világszerte több mint 755 millió embert érintett 2023. februárig. A járvány során a vírus több variánsa is megjelent, a WHO közleménye alapján 2021. decemberéig 5 aggodalomra okot adó vírusvariánst azonosítottak, melyek eltérő súlyosságú járványhullámokat okoztak.

A *koronavírus betegség-19* (COVID-19) kórlefolyása az enyhe tünetektől a halálos kimenetelű súlyos légzési elégtelenségig terjed. Súlyos légúti infekció esetén gyakoribb a szekunder véráramfertőzések előfordulása, melyek növelhetik a halálos kimenetel kockázatát.

A fertőzés progresszióját befolyásoló rizikófaktorok közé tartozik a 65 év feletti életkor, az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus, magasvérnyomás és egyéb kardiovaszkuláris betegségek, valamint a krónikus tüdőbetegség.

II. Célkitűzések

A vírus aggodalomra okot adó variánsai Magyarországon is megjelentek, melyek eltérő virulenciájuk miatt különböző súlyosságú járványhullámokat idéztek elő. A kórlefolyás súlyossága és a szövődmények okozta mortalitás a járvány különböző szakaszaiban eltérő volt. A járvány során tapasztaltak alapján az idősebb korosztály, a krónikus betegségben szenvedők, valamint elhízott/túlsúlyos páciensek esetében gyakoribb volt a

súlyos lefolyású pneumónia kialakulása és magasabb volt a mortalitás aránya is. Az intenzív osztályon fekvő kritikus állapotú betegek túlélési esélyeit az akut légzési distressz szindróma (ARDS), a többszervi elégtelenség kialakulása, valamint a társfertőzések által kiváltott bakteriális és virális szepszis csökkentette. Fentiekre tekintettel kutatásunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

- 1) Azonosítható-e különbség a különböző vírus variánsok által okozott és fenntartott járványhullámok között a betegség morbiditásában, mortalitásban, tünetek megjelenésében?
- 2) A társbetegségek és elhízás/túlsúly jelenléte, valamint a védőoltás befolyásolja-e a betegség szövődményei okozta mortalitást, morbiditás súlyosságát, intenzív osztályos kezelés szükségességét?
- 3) Mely tényezők, rizikófaktorok befolyásolják az ITO-n kezelt kritikus állapotú betegek mortalitását?
- 4) Az invazív mechanikai lélegeztetés, valamint a lélegeztetéssel összefüggő pneumónia (VAP) kialakulása befolyásolja-e a véráramfertőzések kialakulását kritikus állapotú COVID-19 betegek körében?

III. Módszerek

1. A vizsgálat típusa, helye és ideje

Egycentrikus, retrospektív, megfigyeléses vizsgálatot végeztünk a Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet azon betegek körében, akik SARS-CoV-2 fertőzés miatt kórházi ellátást igényeltek. A kutatás vizsgálati időtartama 2020. március 15. és 2021. december 31. közötti időszak. A kórház fekvőbeteg kapacitása 804 ágy, Intenzív Terápiás Osztálya 18 ágyas, azonban

a pandémia alatt a lélegeztetési kapacitást 38 ágyra kellett bővíteni.

2. Adatgyűjtés

A kutatás során valamennyi beteg esetében a kórház medikai informatikai rendszeréből gyűjtöttük ki az alábbi adatokat: demográfiai adatok, társbetegségek, tápláltsági állapot, betegséggel összefüggésbe hozható tünetek, radiológiai vizsgálatok eredményei, ápolási napok száma, intenzív osztályos (ITO) ellátás szükségessége, lélegeztetési mód, oltottsági státusz, védőoltás típusa, valamint a betegség súlyossága és kimenetele. Az ITO-n fekvő kritikus állapotú betegek esetében kigyűjtöttük a koinfekciókra vonatkozó adatokat is.

A járvány dinamikájának szemléltetéséhez járványgörbékét készítettünk: **1.** a járvány dinamikáját követő új esetek száma; **2.** a kórház kapacitásterhelését követő napi bent fekvő esetek száma.

3. Beválasztási és kizárási kritériumok

A vizsgálatba azok a 18 év feletti felnőtt páciensek kerültek be, akiknél akut SARS-CoV-2 fertőzést diagnosztizáltak. Kizárára kerültek azok a betegek, akik korábbi COVID-19 fertőzést követően kialakuló post-COVID tünetekkel kórházi felvételt igényeltek. Több fertőzések epizód esetén az első, vagy a kórházi kezelést igénylő infekciós epizódot vettük be a vizsgálatba. A részletesebb elemzések elvégzéséhez a populációt 4 korcsoportra bontottuk: **1.** 18-39 évesek; **2.** 40-64 évesek; **3.** 65-74 évesek; **4.** 75 év feletti.

4. Definíciók

Megerősített esetnek tekintettük azokat a pácienseket, akik esetében a nasopharyngeális vagy alsó légúti mintából végzett RT-PCR vagy az antigén gyorseszteszt pozitív eredményt adott. A betegség súlyosságának meghatározására az Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott terápiás kézikönyv kritériumrendszerét alkalmaztuk. A betegség súlyossági fokát a tünetmentestől a kritikus állapotig 0-4 terjedő skálán határoztuk meg. A szövődmények okozta halálozás tekintetében a kezelőorvos és a patológus által leírt klinikai és patológiai haláloki diagnózis szolgált alapként. Immunizáltaknak tekintettük azokat a pácienseket, akik a fertőződés idejében a SARS-CoV-2 elleni oltóanyag alkalmazási előirata szerinti számú és dozírozású, megfelelő immunitást előidéző védőoltást kapott. Az ITO-n előforduló koinfekciók meghatározásához az Európai Unió Hivatalos Lapjában publikált epidemiológiai esetdefiníciókat alkalmaztuk.

5. Statisztikai módszerek

A leíró statisztikai elemzés során a folytonos és kategorikus változókat százalékokban, valamint átlagban, mediánban, a szórás (SD) és interkvartilis tartomány (IQR) megadásával tüntettük fel. A kategorikus változók közti különbségek egyedi vizsgálatához Fisher-féle egzakt tesztet és Pearson-féle khi négyzet tesztet (χ^2) alkalmaztunk. Az analitikus elemzések során a lineáris típusú változók pozitív bekövetkezési valószínűségét többváltozós logisztikus regresszió segítségével, a skála típusú változók modellezését lineáris regresszió számítással oldottuk meg. A logisztikus regressziós elemzés során a kockázat

mértékének meghatározására esélyhányadost számoltunk 95%-os megbízhatósági tartomány feltüntetésével. Az analitikus statisztikai vizsgálatok elvégzéséhez az SPSS Statistics szoftver 22-es verzióját használtuk. A 0,05-nél kisebb kétoldali α értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns eredménynek.

IV. Eredmények

1. A járványhullámok leíró epidemiológiai jellemzése

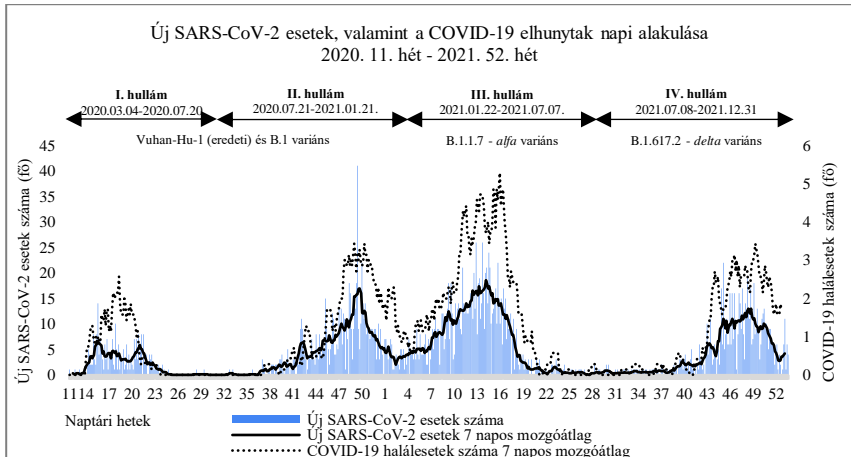
Magyarországon 2020. március 4. és 2021. december 31. között zajlott a pandémia első négy hulláma, ez idő alatt kórházunkban összesen 2873 igazolt SARS-CoV-2 fertőzött beteget láttak el. A járványhullámok leíró epidemiológiai jellemzését az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. A járványhullámok leíró epidemiológiai jellemzése a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

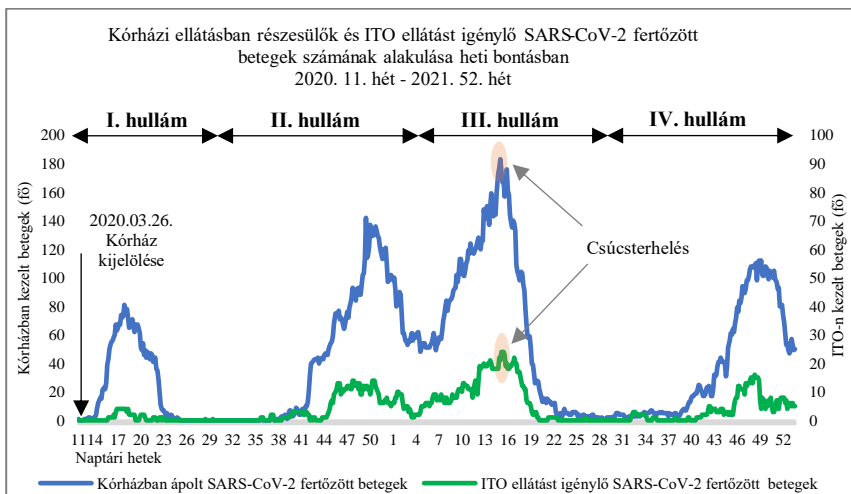
	I. Hullám ^a	II. Hullám ^b	III. Hullám ^c	IV. Hullám ^d
SARS-CoV-2 esetek száma (n/%)	256 (8,9%)	785 (27,3%)	1116 (38,8%)	716 (24,9%)
Medián kor \pm szórás (IQR)	75,5 \pm 12,67 (66-84)	71 \pm 15,14 (61,5-80)	67 \pm 15,64 (54-76)	69 \pm 15,94 (57-79)
Férfi (n/%)	115 (44,9%)	391 (49,8%)	564 (50,5%)	355 (49,6%)
COVID-19 átlag ápolási napok \pm szórás (IQR)	15,27 \pm 11,89 (5-24)	12,1 \pm 11,61 (3-17)	11,15 \pm 6,97 (7-14)	10,08 \pm 6,91 (6-13)
ITO ellátásban részesültek (n/%)	12 (4,7%)	102 (13%)	161 (14,4%)	83 (11,6%)
COVID ITO átlag ápolási napok \pm szórás (IQR)	6,58 \pm 5,50 (2,25-10,25)	11,57 \pm 11,50 (3-15,25)	9,96 \pm 7,42 (4-13)	10,27 \pm 8,87 (4-14)

A járványhullámok kezdeti és vég dátumai: ^a2020. március 15.-2020. július 20. (128 nap); ^b2020. július 21.-2021. január 21. (185 nap); ^c2021. január 22.-2021.július 7. (167 nap); ^d2021. július 08.-2021. december 31. (177 nap).

A járvány dinamikáját az 1. ábra, a kórház kapacísterhelését a 2. ábra szemlélteti.



1. ábra. A járvány dinamikája a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban a járványhullámok alatt a Magyarországon dominánsan jelen lévő vírus variánsok feltűnésével.



2. ábra. A Bajcsy-Zsilinszky Kórház fekvőbeteg kapacitásának terheltsége az I.- IV. járványhullám alatt.

2. A COVID-19 súlyossága, kimenetele és a tünetek megjelenése

2. táblázat. A betegség súlyosságának és kimenetelének megoszlása az I-IV. járványhullámok ideje alatt a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

<i>Kórlefolyás</i>	I. Hullám	II. Hullám	III. Hullám	IV. Hullám	<i>P</i> érték*
Tünetmentes	37 (14,5%)	138 (17,6%)	116 (10,4%)	49 (6,8%)	<0,001
Enyhe tünet	24 (9,4%)	78 (9,9%)	59 (5,3%)	89 (12,4%)	<0,001
Középsúlyos	170 (66,4%)	354 (45,1%)	274 (24,6%)	266 (37,2%)	<0,001
Súlyos	13 (5,1%)	128 (16,3%)	521 (46,7%)	234 (32,7%)	<0,001
Kritikus	12 (4,7%)	87 (11,1%)	146 (13,1%)	78 (10,9%)	0,002
Radiológiailag igazolt pneumónia	146 (57%)	476 (60,6%)	850 (76,2%)	468 (65,4%)	<0,001
<i>Kimenetel</i>					
Gyógyult	70 (27,3%)	336 (42,8%)	656 (58,8%)	412 (57,5%)	<0,001
Elhunyt	75 (29,3%)	196 (25%)	295 (26,4%)	197 (27,5%)	0,504
Távozott otthonába/áthelyezés	111 (43,4%)	253 (32,2%)	165 (14,8%)	107 (14,9%)	<0,001

*khi-négyzet teszt; $p < 0,05$ szignifikáns.

3. A társbetegségek és elhízás hatása a COVID-19 súlyosságára és kimenetelére

3.1 A társbetegségek prevalenciája

A társbetegségek prevalenciáját és a korcsoportok demográfiai jellemzőit a 3 táblázat mutatja be. A populációban átlagosan 2,4 alapbetegése volt egy páciensnek $[2,36 \pm 1,48 (1-3)]$. A magasvérnyomás prevalenciája volt a legmagasabb, ezt követte az egyéb szív-érrendszeri betegségek csoportja, valamint a cukorbetegség, de az elhízás aránya is magas volt. Mindössze 365 főnek (12,7%) nem volt ismert krónikus betegsége a SARS-CoV-2 fertőzés időpontjában.

3. táblázat. A betegek demográfiai adatai és a társbetegségek prevalenciája korcsoportonként a Bajcsy Zsilinszky Kórházban

<i>Demográfiai adatok</i>	18-39 év	40-64 év	65-74 év	≥75 év
Esetszám*	167 (5,8%)	899 (31,3%)	784 (27,3%)	1023 (35,6%)
Férfi	76 (45,51%)	575 (63,96%)	414 (52,81%)	360 (35,19%)
Medián kor ± SD (IQR)	33 ± 5,7 (27-37)	55 ± 7,17 (48-61)	69 ± 2,79 (67-72)	82 ± 5,54 (78-86)
Védőoltást kapott	14 (8,38%)	95 (10,57%)	105 (13,39%)	185 (18,08%)
<i>Társbetegségek</i>				
Magasvérnyomás	24 (14,37%)	455 (50,61%)	579 (73,85%)	854 (83,48%)
Cukorbetegség	24 (14,37%)	208 (23,14%)	285 (36,35%)	350 (34,21%)
Szív-érrendszeri betegség	5 (2,99%)	236 (26,25%)	374 (47,70%)	672 (65,69%)
Krónikus légzőszervi betegség	13 (7,78%)	100 (11,12%)	117 (14,92%)	144 (14,08%)
Daganatos betegség	6 (3,59%)	106 (11,79%)	117 (14,92%)	163 (15,93%)
Gyomor-bélrendszeri betegség	13 (7,78%)	121 (13,46%)	139 (17,73%)	182 (17,79%)
Endokrin-és anyagcsere betegség	10 (5,99%)	77 (8,57%)	72 (9,18%)	118 (11,53%)
Krónikus vesebetegség	3 (1,80%)	50 (5,56%)	81 (10,33%)	171 (16,72%)
Nincs társbetegség	92 (55,09%)	213 (23,69%)	39 (4,97%)	21 (2,05%)
Elhízás és túlsúly	34 (20,36%)	283 (31,48%)	246 (31,38%)	207 (20,23%)

A gyakoriságot a korcsoport populációhoz viszonyítottuk.

4. táblázat. A kórlefolyás súlyossága szerinti megoszlás korcsoportonként a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

<i>Súlyosság</i>	18-39 év	40-64 év	65-74 év	≥75 év
Enyhe/tünetmentes	70 (41,92%)	164 (18,24%)	143 (18,24%)	213 (20,82%)
Középsúlyos	39 (23,35%)	237 (26,36%)	302 (38,52%)	486 (47,51%)
Súlyos	47 (28,14%)	375 (41,72%)	219 (27,93%)	255 (24,93%)
Kritikus	11 (6,59%)	123 (13,68%)	120 (15,31%)	69 (6,74%)
ITO-n kezelt betegek	18 (10,78%)	140 (15,57%)	131 (16,71%)	69 (6,74%)
Pneumónia	83 (49,70%)	674 (74,97%)	547 (69,77%)	636 (62,17%)

A gyakoriságot a korcsoport populációhoz viszonyítottuk.

3.2. A társbetegségek és elhízás hatása a szövődmények okozta halálózásra, valamint a kórlefolyás súlyosságára

A teljes vizsgálati kohorszban a szövődmények okozta halálózást szignifikánsan befolyásolta az életkor és férfi nem mellett az alapbetegség megléte [aOR: 2,37 (MT: 1,55-3,66); $p<0,001$], valamint az alapbetegségek száma is [aOR: 1,18 (MT: 1,10-1,26); $p<0,001$]. A társbetegségek és az elhízás hatását a mortalitásra és a kórlefolyás súlyosságára a teljes populációban az 5. táblázat, a 65 év alattiak és felettiök összehasonlításában pedig a 6. táblázat foglalja össze.

5. táblázat. A társbetegségek és az elhízás hatása a szövődmények okozta halálózásra és a kórlefolyás súlyosságára a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

<i>Változók</i>	aOR [95% MT]	B [95% MT]
	Modell 1	Modell 2
Kor	1,05** [1,04-1,06]	0,00* [0,00-0,01]
Férfi	1,65** [1,37-1,99]	0,37** [0,28-0,45]
Védőoltást kapott	0,75* [0,58-0,96]	-0,11 [-0,23-0,00]
Elhízás és túlsúly	1,52** [1,24-1,86]	0,56** [0,46-0,65]
Magasvérnyomás	0,92 [0,74-1,14]	0,00 [-0,10-0,10]
Cukorbetegség	1,00 [0,82-1,22]	0,03 [-0,06-0,12]
Szív-érrendszeri betegség	1,22* [1,01-1,47]	-0,35** [-0,43- -0,26]
Krónikus légzőszervi betegség	1,10 [0,86-1,41]	0,08 [-0,04-0,20]
Daganatos betegség	1,83** [1,44-2,32]	-0,09 [-0,21-0,03]
Gyomor-bélrendszeri betegség	1,21 [0,96-1,52]	-0,11 [-0,22-0,00]
Endokrin-és anyagcsere betegség	1,14 [0,85-1,52]	0,14* [0,01-0,28]
Krónikus vesebetegség	1,53* [1,18-1,98]	0,01 [-0,13-0,14]
Egyéb társbetegség	1,28* [1,06-1,54]	-0,05 [-0,14-0-03]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; B—unstandardized coefficients-lineáris regressziós együttható; MT-megbízhatósági tartomány. *Modell 1*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a szövődmények okozta mortalitás között. *Modell 2*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a kórlefolyás súlyossága között. Mindkét korrelációs modellt kora, nemre és oltottsági státuszra korrigáltuk. * $p<0,05$; ** $p<0,001$.

6 táblázat. Összefüggés az életkor, nem, oltottsági státusz, társbetegségek, elhízás és a szövődmények okozta halálozás, valamint a kórlefolyás súlyossága között 65 éven aluli felnőttek és 65 év felettiük körében a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

Változók	aOR [95% MT]		B [95% MT]	
	Modell 1		Modell 2	
	18-64 év	≥ 65 év	18-64 év	≥ 65 év
Kor	1,06** [1,03-1,08]	1,05** [1,03-1,06]	0,02** [0,01-0,03]	-0,01 [-0,02-0,00]
Férfi	1,47 [0,98-2,20]	1,72** [1,39-2,14]	0,26** [0,12-0,41]	0,35** [0,24-0,45]
Védőoltást kapott	0,76 [0,41-1,41]	0,76 [0,57-1,00]	-0,34* [-0,57- -0,12]	-0,01 [-0,14-0,13]
Elhízás és túlsúly	2,95** [1,98-4,39]	1,14 [0,89-1,46]	0,73** [0,57-0,88]	0,40** [0,28-0,52]
Magasvérnyomás	1,02 [0,67-1,54]	0,84 [0,65-1,09]	0,06 [-0,09-0,22]	-0,10 [-0,22-0,03]
Cukorbetegség	1,16 [0,74-1,80]	0,97 [0,77-1,2]	0,07 [-0,24-0,11]	0,09 [-0,02-0,19]
Szív-érrendszeri betegség	0,66 [0,42-1,03]	1,39* [1,12-1,72]	-0,63** [-0,8- -0,45]	-0,21** [-0,31- -0,11]
Krónikus légzőszervi betegség	0,68 [0,37-1,26]	1,21 [0,92-1,61]	0,05 [-0,17-0,27]	0,12 [-0,02-0,25]
Daganatos betegség	2,95** [1,80-4,82]	1,54* [1,17-2,02]	-0,25* [-0,47- -0,03]	-0,07 [-0,20-0,07]
Gyomor-bélrendszeri betegség	1,25 [0,74-2,10]	1,18 [0,91--1,53]	-0,08 [-0,29-0,12]	-0,14* [-0,27- -0,01]
Endokrin-és anyagcsere betegség	1,08 [0,57-2,03]	1,12 [0,80-1,56]	0,05 [-0,2-0,3]	0,17* [0,01-0,33]
Krónikus vesebetegség	2,01 [1,00-4,07]	1,52* [1,14-2,01]	0,17 [-0,15-0,49]	-0,01 [-0,15-0,13]
Egyéb társbetegség	2,32** [1,55-3,47]	1,09 [0,88-1,34]	-0,12 [-0,28-0,05]	-0,01 [-0,11-0,09]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; B—unstandardized coefficients-lineáris regressziós együttható; MT-megbízhatósági tartomány. *Modell 1*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a szövődmények okozta mortalitás között 65 év alattiak és felettiük csoportjában. *Modell 2*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a kórlefolyás súlyossága között 65 év alatti felnőttek és 65 év felettiük csoportjában. A modell 1 korrelációt logisztikus regressziós modellben teszteltük, a modell 2-t lineáris regressziós modellben. Mindkét korrelációs modellt kora, nemre és oltottsági státuszra korrigáltunk. *p<0,05; **p<0,001.

Az elhízás hatását részletesen vizsgálva, a COVID-19 halálozás tekintetében a különböző korcsoportokban eltérő eredményeket kaptunk. Az obezitás rizikóhatását három logisztikus regressziós modellben teszteltük, a statisztikai vizsgálat eredményeit a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. Az elhízás és túlsúly hatása a COVID-19 szövődményei okozta halálózásra korcsoportok szerinti bontásban a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	Elhízás/túlsúly prevalenciája (n/%)	aOR [95% MT]		
		Modell 1	Modell 2	Modell 3
Összes	770 (26,80%)	1,47** [1,21-1,79]	1,47** [1,21-1,79]	1,52** [1,24-1,86]
18-39	34 (20,36%)	6,9* [1,54-30,85]	7,87* [1,57-39,46]	14,83* [1,34-164,51]
40-64	283 (31,48%)	2,67** [1,83-3,90]	2,69** [1,85-3,93]	2,84** [1,88-4,30]
65-74	246 (31,38%)	1,02 [0,72-1,45]	1,03 [0,72-1,46]	1,16 [0,80-1,68]
≥75	207 (20,23%)	1,20 [0,87-1,65]	1,20 [0,87-1,65]	1,16 [0,83-1,61]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; MT-megbízhatósági tartomány. A korrelációt logisztikus regressziós modellekben teszteltük. *Modell 1*: korral, nemmel korrigált logisztikus regressziós modell. *Modell 2*: korral, nemmel, oltottsággal korrigált regressziós modell. *Modell 3*: korral, nemmel, oltottsággal és társbetegségekkel korrigált regressziós modell. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

3.3. SARS CoV-2 elleni védőoltás hatása

Magyarországon 2021-től volt elérhető a lakosság részére a COVID-19 elleni védőoltás. 2021-ben 1903 beteg került kórházba koronavírus fertőzéssel, ebből 399 páciens (20,97%) kapott védőoltást a fertőzést megelőzően. A teljes vizsgálati mintában a védőoltás szignifikáns védő hatása igazolódott a szövődmények okozta halálozást vizsgálva ($p=0,027$). Az eredményeket részletesen a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás hatása a betegség kórlefolására és a mortalitásra a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban 2021-ben kezelt betegek körében (n=1903)

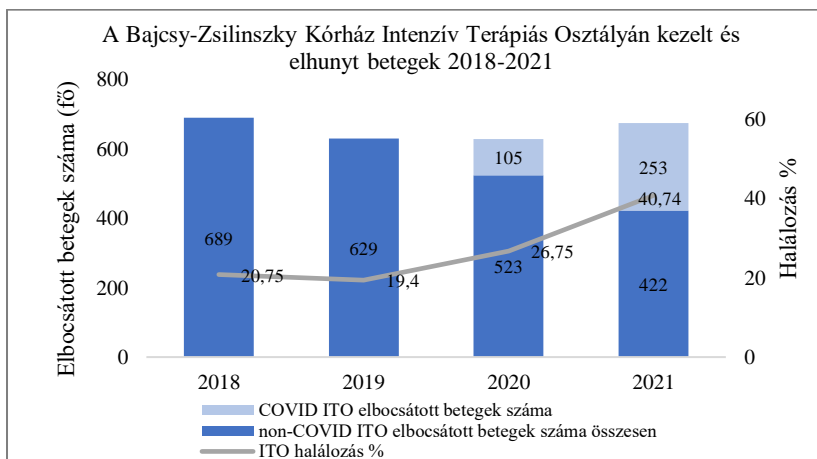
	aOR [95% MT]	B [95% MT]
	Modell 1	Modell 2
Teljes populáció	0,73 * [0,56–0,97]	–0,07 [–0,2–0,06]
18–64 év	0,70 [0,37–1,33]	–0,52 ** [–0,73–0,30]
≥65 év	0,61 * [0,45–0,83]	–0,31 * [–0,54–0,08]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; B—unstandardized coefficients-lineáris regressziós együttható; MT-megbízhatósági tartomány. *Modell 1:* összefüggés a SARS-CoV-2 elleni oltás a szövődmények okozta mortalitás között. *Modell 2:* összefüggés a SARS-CoV-2 elleni oltás és a kórlefolás súlyossága között. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

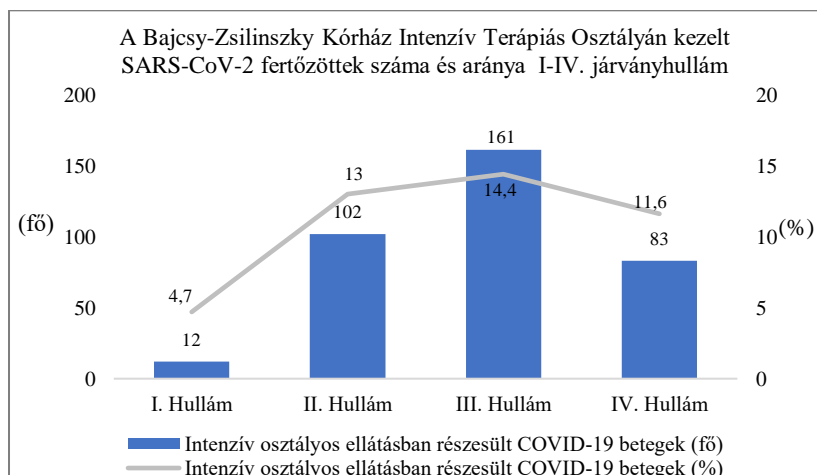
Az áttöréssel fertőzések többsége a IV. hullámban fordult elő, ekkor a COVID-19-cel kórházba kerülő betegek 49,9%-a volt immunizált a fertőzés időpontjában, szemben a harmadik hullám 3,8%-os arányával. A harmadik hullámban az immunizáció védő hatása statisztikailag jelentős volt mind a mortalitás, mind pedig az intenzív osztályos kezelés szükségességének csökkentésében [aOR: 0,39 (MT: 0,18-0,84); $p=0,016$ és aOR: 0,11 (MT: 0,02-0,84); $p=0,033$]. A negyedik hullámban a védőoltás kisebb mértékben, de szignifikánsan csökkentette az ITO felvételt [aOR: 0,69 (MT: 0,48-0,98); $p=0,039$], a mortalitást azonban nem befolyásolta szignifikánsan [aOR: 0,94 (MT: 0,56-1,56); $p=0,80$].

4. Kritikus állapotú betegek megoszlása és mortalitása

4.1 Az intenzív osztályos kezelés szükségessége



(a)

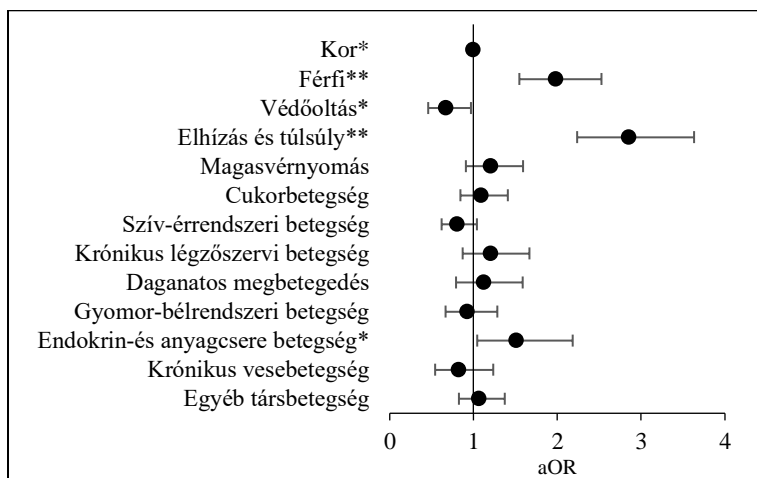


(b)

3. ábra. (a) A Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán kezelt betegek száma és halálozási aránya 2018-2021. között. (b) Az ITO-n ellátott COVID-19 betegek száma és aránya.

4.2. A társbetegségek és elhízás hatása az intenzív osztályos kezelés szükségességére

A vizsgálati periódus alatt a betegek 12,46%-a került Intenzív Terápiás Osztályra állapotuk súlyossága miatt. Az intenzív osztályos kezelés szükségességét befolyásoló rizikótényezőket 4. ábra foglalja össze.



4. ábra A társbetegségek és elhízás hatása az intenzív osztályos kezelés szükségességére a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban. aOR: adjusted odds ratio – korrigált esélyhányados. A hibasávok a 95%-os megbízhatósági tartományt jelzik; * $p < 0,05$ és ** $p < 0,001$.

Összehasonlítva a 18-64 évesek és 65 év felettek csoportját, mindkét csoportban a férfi nem [aOR: 1,72 (MT: 1,16-2,54); $p=0,007$ és aOR: 1,77 (MT: 1,28-2,46); $p=0,001$] és az elhízás [aOR: 3,49 (MT: 2,40-5,09); $p < 0,001$ és 2,08 (MT: 1,49-2,90); $p < 0,001$] jelentettek szignifikáns kockázati tényezőt, azonban a 65 év felett a kor előrehaladtával szignifikánsan kisebb volt az esélye az intenzív osztályos kezelés szükségességének [aOR: 0,92 (MT: 0,90-0,94); $p < 0,001$]. A SARS-CoV-2 elleni

oltás a 65 éven felüliek esetében volt szignifikáns védő faktor [aOR: 0,53 (MT: 0,32-0,89); $p=0,017$]. A 2021-ben kezelt betegek körében külön is megvizsgáltuk a védőoltás hatását az intenzív osztályos kezelés szükségességére, a védő hatás szignifikáns volt [aOR: 0,47 (MT: 0,27–0,80); $p=0,005$].

4.3. A kritikus állapotú betegek mortalitása és a mortalitást befolyásoló rizikótényezők

Az intenzív osztályos magas mortalitás okait tovább elemeztük. A betegek 90,2%-nak volt valamilyen társbetegsége a fertőzés időpontjában és 46,6%-uk volt elhízott. Valamennyi vizsgált időszakban 60 év felett volt a medián életkor. Az invazívan lélegeztetett betegek 28,5%-ánál (73 fő) igazolódott VAP. Többváltozós logisztikus regressziós modellt alkalmazva megvizsgáltuk a lehetséges rizikótényezők hatását az intenzív osztályos mortalitásra, melyet a 10. táblázat foglal össze.

10. táblázat. Összefüggés az életkor, nem, oltottsági státusz, elhízás/túlsúly, társbetegség jelenléte, az egyes koinfekciók és az intenzív osztályos mortalitás között a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	aOR [95% MT]				
	I. Hullám	II. Hullám	III. Hullám	IV. Hullám	Összes
Kor	1,04 [0,90-1,19]	0,99 [0,96-1,04]	1,04* [1,01-1,08]	1,06* [1,02-1,11]	1,03* [1,01-1,05]
Férfi	0,73 [0,05-9,92]	2,03 [0,83-4,99]	0,88 [0,38-2,03]	2,48 [0,78-7,9]	1,18 [0,73-1,93]
Védőoltást kapott	N.A.	N.A	N.A	0,47 [0,17-1,31]	0,76 [0,36-1,58]
Társbetegség jelenléte	N.A	3,73 [0,61-22,71]	1,88 [0,44-8,15]	1,48 [0,38-5,72]	1,59 [0,74-3,44]
Elhízás/ túlsúly	2,35 [0,16-34,19]	1,02 [0,44-2,38]	1,59 [0,68-3,76]	1,97 [0,65-5,98]	1,41 [0,88-2,28]
VÁF	N.A	1,90 [0,79-4,53]	9,72** [3,68-25,67]	1,06 [0,37-3,05]	3,32** [2,01-5,48]
VAP	N.A	1,98 [0,55-7,11]	7,38 [0,89-64,41]	0,75 [0,12-4,77]	1,86 [0,87-3,98]

10. táblázat folyt.

	I. Hullám	II. Hullám	III. Hullám	IV. Hullám	Összes
Egyéb fertőzések [#]	N.A.	0,61 [0,16-2,36]	1,22 [0,31-4,91]	1,65 [0,26-10,64]	0,89 [0,41-1,94]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; MT-megbízhatósági tartomány; VAP-lélegeztetéssel összefüggő pneumónia; VÁF-véráramfertőzés; N.A.-nem alkalmazható. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.[#]Egyéb fertőzések: húgyúti fertőzés, kórházban szerzett pneumónia, műtéti sebfertőzés, bőr-légyrész fertőzés, intraabdominális fertőzés stb.

4.4. Véráramfertőzések előfordulása

Az ITO-n fekvő betegek 38%-nál alakult ki véráramfertőzés, legmagasabb arányban a harmadik hullámban (45,3%). A véráramfertőzés esetek közül 84 monomikróbás volt, 52 polimikróbás. A kórokozó-pozitív hemokultúrákból relatív gyakoriság alapján 39%-ban Gram pozitív és 56,5%-ban Gram negatív patogént azonosítottak 4,5% gomba törzs mellett. Az izolátumok 23%-a multirezisztens baktérium volt (11. táblázat).

11. táblázat. A kórokozók megoszlása a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán kialakult véráramfertőzésekben (n=136)

Véráramfertőzésekben azonosított kórokozók (n=223)	Mikroorganizmusok száma (n/%)	Multirezisztens (n/%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (11,7%)	12 (46,2%)
Koaguláz-negatív staphylococcusok	7 (3,1%)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0,9%)	-
Egyéb <i>Streptococcus sp.</i>	5 (2,2%)	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	27 (12,1%)	-
<i>Enterococcus faecium</i>	16 (7,2)	6 (37,5%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (2,7%)	2 (33,3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (9,9%)	13 (59,1%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	7 (3,1%)	3 (42,9%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	13 (5,8%)	5 (38,5%)
Egyéb <i>Enterobacter sp.</i>	9 (4,0%)	3 (33,3%)
<i>Citrobacter sp.</i>	2 (0,9%)	-
<i>Proteus sp.</i>	4 (1,8%)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (4,9%)	4 (36,4%)
Egyéb <i>Acinetobacter sp.</i>	5 (2,2%)	1 (20%)

11. táblázat folyt.

Véráramfertőzésekben azonosított kórokozók (n=223)	Mikroorganizmusok száma (n/%)	Multirezisztens (n/%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (8,1%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	6 (2,7%)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20 (9,0%)	-
Egyéb Gram-pozitív	4 (1,8%)	-
Egyéb Gram-negatív	3 (1,3%)	-
<i>Candida albicans</i>	5 (2,2%)	-
Egyéb <i>Candida</i> sp.	4 (1,8%)	-

4.5. A lélegeztetés módja szerinti megoszlás és az invazív lélegeztetés hatása a véráramfertőzés kialakulására

A betegek 71,5%-át (256 beteg) kellett invazív lélegeztetésben részesíteni, de az összes járványhullámban 60% feletti volt az invazívan lélegeztetettek aránya. A 12. táblázat szemlélteti az invazívan lélegeztetett betegek között előforduló véráramfertőzések arányait. Az invazív mechanikai lélegeztetés jelentős rizikótényezőnek bizonyult a VÁF kialakulásában [aOR: 8,92 (MT: 4,44-17,95); $p < 0,001$]. A lélegeztetéssel összefüggő pneumónia kialakulása szintén jelentősen növelte az egészségügyi ellátással összefüggő véráraminfekció kialakulásának esélyét [aOR: 7,95 (4,19-15,09); $p < 0,001$].

12. táblázat. Invazív lélegeztetés megoszlása a VÁF és non-VÁF csoportban a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán

	Invazív mechanikai lélegeztetés (IML)		p érték [†]
	VÁF-csoport*	non-VÁF csoport**	
I. hullám	1/1 (100%)	8/11 (72,7%)	1,0
II. hullám	29/34 (85,3%)	40/68 (58,8%)	0,007
III. hullám	72/73 (98,6%)	53/88 (60,2%)	<0,001
IV. hullám	24/28 (85,7%)	29/55 (52,7%)	0,003
Összesen	126/136 (92,6%)	130/222 (58,6%)	<0,001

VÁF-véráramfertőzés; [†]Khi-négyzet és Fisher exact teszt. $*(n_{VÁF-IML} / n_{\Sigma VÁF} \%)$; $** (n_{nonVÁF-IML} / n_{\Sigma non-VÁF} \%)$.

V. Következtetések

Kutatásunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1) Azonosítható-e különbség a különböző vírus variánsok által okozott és fenntartott járványhullámok között a betegség morbiditásában, mortalitásában, tünetek megjelenésében?

Igen, statisztikailag szignifikáns különbséget azonosítottunk a morbiditás valamennyi súlyossági kategóriájában, az intenzív osztályos ellátás szükségessége és az intenzív osztályos mortalitásban a hullámok között. A teljes vizsgálati populációt vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést a szövődmények okozta mortalitásban. A tünetek vonatkozásában valamennyi hullámban a láz/hőemelkedés, köhögés, gyengeség, nehézlégzés voltak a vezető tünetek, illetve a III. és IV. pandémiás hullámban szignifikánsan magasabb arányban fordult elő a hátfájdalom a korábbi hullámokhoz képest.

2) A társbetegségek és elhízás/túlsúly jelenléte, valamint a védőoltás befolyásolja-e a betegség szövődményei okozta mortalitást, morbiditás súlyosságát, intenzív osztályos kezelés szükségességét?

A teljes vizsgálati kohorszban a betegség mortalitását tekintve az életkor és férfi nem mellett a szív-érrendszeri betegségek, krónikus vesebetegség, daganatos betegség, egyéb társbetegségek és az elhízás bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek. A legmarkánsabb rizikófaktornak az elhízás/túlsúlyt találtuk, mely 65 éven aluli populációban volt a legjelentősebb. A morbiditás súlyosságát és az intenzív osztályos légzéztámogatás szükségességét szignifikánsan emelte a férfi nem, az endokrin-és anyagcsere betegség mellett

az elhízás/túlsúly is, utóbbi szintén a legmarkánsabb rizikófaktor volt. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás védőhatását a mortalitás és intenzív osztályos kezelés szükségessége tekintetében a teljes populációban, valamint a 65 éven felüliek csoportjában tudtuk igazolni, a morbiditás vonatkozásában korcsoportonként vizsgálva volt szignifikáns védőfaktor.

3) *Mely tényezők, rizikófaktorok befolyásolják az ITO-n kezelt kritikus állapotú betegek mortalitását?*

Az teljes kutatási időszakot a kor mellett a véráramfertőzés kialakulása jelentett rizikófaktort a mortalitásra, mely a harmadik hullámban jelentős mértékű volt.

4) *Az invazív mechanikai lélegeztetés, valamint a lélegeztetéssel összefüggő pneumónia (VAP) kialakulása befolyásolja-e a véráramfertőzések kialakulását kritikus állapotú COVID-19 betegek körében?*

Igen, az invazívan lélegeztetett kritikus állapotú betegek csoportjában szignifikánsan magasabb volt a véráramfertőzés aránya a non-invazívan lélegeztetett csoporthoz képest. Statisztikailag bizonyítani tudtuk, hogy az invazív mechanikai lélegeztetés jelentősen, közel kilencszeresére növelte a véráramfertőzések kialakulásának esélyét, ami összességében növelte az intenzív osztályos mortalitást. A VAP szintén jelentősen, közel nyolcszorosára emelte a VÁF kialakulásának kockázatát kritikus állapotú, invazívan lélegeztetett betegek esetében.

VI. Saját publikációk jegyzéke

Disszertáció alapját képező közlemények:

Nagy É., Cseh V, Barcs I, Ludwig E. (2023) The Impact of Comorbidities and Obesity on the Severity and Outcome of COVID-19 in Hospitalized Patients-A Retrospective Study in a Hungarian Hospital. International Journal of Environmental Research and Public Health. 20: 1372.

IF: 4,614

Nagy É., Golopencza P, Barcs I, Ludwig E. Comparison of COVID-19 severity and mortality rates in the first four epidemic waves in Hungary in a single-center study with special regard to critically ill patients in an Intensive Care Unit. Tropical Medicine and Infectious Disease.

IF: 3,711

Disszertáció témájától független közlemények:

Nagy É., Higyisán I, Kálmán Zs, Barcs I. Vancomycin-rezisztens Enterococcus fertőzések a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban. IME. 2016; 15(9) 26:32

Nagy É., Rákay E, Szabadka H, Barcs I. A Bajcsy Kórház esete a Legionellával. IME. 2018; 1(3); 18:22

Σ IF : 8,325*

*várható IF érték