A T-SEJTES IMMUNVÁLASZ PROGNOSZTIKAI SZEREPE ÉS A HOSSZÚTÁVÚ KIMENETEL VIZSGÁLATA VV-ECMO-VAL KEZELT KRITIKUS ÁLLAPOTÚ COVID-19 BETEGEKBEN

Doktori értekezés – Rövid változat

Dr. Ulakcsai Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Szív- és Érgyógyászati Tagozat





Témavezető: Dr. Vágó Hajnalka, Ph.D, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kanizsai Péter, Ph.D, egyetemi docens

Dr. Németh Tamás, Ph.D, egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Becker Dávid, Ph.D, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Székely Andrea, Ph.D, D.Sc, egyetemi tanár

Dr. Csomós Ákos, Ph.D

Budapest

2026

1. Bevezetés

1.1. SARS-CoV-2 pandémia

A 2019 végén megjelenő SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID–19 világjárvány az elmúlt évtized egyik legnagyobb egészségügyi kihívását jelentette. A fertőzés rendkívül gyors globális terjedése következtében a World Health Organization (WHO) 2020. március 11-én pandémiát hirdetett. A betegség klinikai megjelenése széles spektrumot ölelt fel: a tünetmentes fertőzéstől az enyhe felső légúti megbetegedésen át a súlyos akut respiratorikus distressz szindrómáig (ARDS), sőt egyes esetekben kritikus állapotot eredményező többszervi elégtelenség is kialakult. A pandémia első hullámaiban az intenzív terápiás szakemberek korlátozott tudományos bizonyítékok birtokában voltak kénytelenek döntéseket hozni, miközben az egészségügyi rendszerekre rendkívüli terhelés nehezedett.

1.2. A COVID–19-asszociált ARDS sajátosságai és terápiás lehetőségei

A COVID–19-ben szenvedő betegek mintegy 5–7%-ában alakult ki súlyos hipoxémiás légzési elégtelenség, amely megfelelt az ARDS diagnosztikus kritériumainak. A klasszikus ARDS patomechanizmusán túl a SARS-CoV-2 fertőzés sajátos vaszkuláris eltéréseket is okozott, beleértve a mikrotrombusok kialakulását, az endotéldiszfunkciót és a ventiláció–perfúzió aránytalanságot. A gyorsan progrediáló, hagyományos légzéstámogatással nem uralható hipoxémia miatt a gázcsere támogatása és a lélegeztetőgép okozta tüdőkárosodás minimalizálása érdekében a veno-venózus extrakorporális membrán-oxigenizáció (VV-ECMO) alkalmazása életmentő lehet. A VV-ECMO lehetőséget biztosít a tüdő átmeneti tehermentesítésére és megfelelő oxigenizáció fenntartására, ugyanakkor alkalmazása jelentős humán és technikai erőforrásokat igényel. Ezért kiemelkedően fontossá vált azon prognosztikai tényezők azonosítása, amelyek segíthetik a megfelelő betegkiválasztást és a klinikai döntéshozatalt. A világjárvány csúcspontján a VV-ECMO támogatást a magas szintű kardiovaszkuláris központok elkezdték alkalmazni a terápiára refrakter hipoxémiában szenvedő kritikus állapotú COVID-19 betegeknél.

1.3. A COVID–19 kardiovaszkuláris és mikrovaszkuláris hatásai

A pandémia előrehaladtával egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a COVID–19 nem kizárólag respiratorikus megbetegedés. A SARS-CoV-2 fertőzés kiterjedt szisztémás gyulladásos választ vált ki, amely endotélkárosodással, hiperkoagulabilitással és immuntrombózissal társulhat. Ennek következtében szív- és érrendszeri szövődmények, akut vesekárosodás, neurológiai eltérések és többszervi elégtelenség is kialakulhat. Bár kezdetben gyakran miokarditiszt feltételeztek a miokardiális károsodás hátterében, későbbi vizsgálatok rámutattak arra, hogy a valódi vírusos miokarditisz ritka, ugyanakkor a mikrovaszkuláris károsodás és a gyulladásos sejtes infiltráció gyakori jelenség. Mindez felvetette a hosszú távú kardiovaszkuláris következmények vizsgálatának szükségességét.

1.4. A SARS-CoV-2 és az Immunrendszer

A COVID–19 patomechanizmusának megértésében alapvető jelentőségűvé vált az immunológiai folyamatok részletes vizsgálata. Korai klinikai tapasztalataink alapján feltételeztük, hogy a súlyos COVID–19 patomechanizmusának középpontjában nem kizárólag a vírus direkt citopátiás hatása áll. Hamar nyilvánvalóvá vált, hogy a klinikai kimenetelt nem kizárólag a vírus replikációja, hanem a gazdaszervezet immunológiai reakciója is jelentősen befolyásolja.A fertőzés korai szakaszában a veleszületett immunrendszer interferon-mediált válasza játszik kulcsszerepet, azonban súlyos COVID–19 esetén ez a válasz gyakran késik vagy elégtelen. Ennek következtében fokozódhat a vírus replikációja, amely intenzív gyulladásos folyamatokat indukál. A fertőzés későbbi szakaszában az adaptív immunválasz aktiválódik: a B-sejtek neutralizáló antitesteket termelnek, míg a CD4+ T-limfociták koordinálják, a CD8+ citotoxikus T-sejtek pedig közvetlenül eliminálják a fertőzött sejteket. Az utóbbi évek kutatásai rámutattak arra, hogy a veleszületett és adaptív immunrendszer szabályozási zavarai meghatározó szerepet játszanak a betegség progressziójában és a klinikai kimenetelben. Ennek ellenére a kritikus állapotú, VV-ECMO-kezelésben részesülő betegek T-sejtes immunválaszának prognosztikai jelentősége a vizsgálat megkezdésekor még nem volt ismert.

1.5. A SARS-CoV-2 hosszú távú hatásai

A súlyos COVID–19-et túlélő betegek ellátásában a rövid távú túlélés mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapott a hosszú távú funkcionális állapot értékelése is. Az intenzív osztályos kezelést követően gyakran alakul ki posztintenzív terápiás szindróma (PICS), amely tartós fizikai, pszichológiai és kognitív következményekkel járhat. Emellett továbbra sem volt ismert, hogy a VV-ECMO-kezelésben részesült betegeknél milyen mértékű pulmonális regeneráció várható, fennmaradnak-e kardiovaszkuláris eltérések, illetve hogyan változik a SARS-CoV-2-specifikus immunválasz hónapokkal vagy évekkel a fertőzés után. E kérdések megválaszolása nemcsak a betegek utánkövetése, hanem a későbbi intenzív terápiás gyakorlat szempontjából is kiemelkedő jelentőségű.

2. Célkitűzések

Feltételeztük, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés során kialakuló immunválasz jelentős prognosztikai értékkel bírhat a kritikus állapotú betegek túlélése szempontjából. A rövid távú túlélés mellett egy másik fontos klinikai aspektus a kritikus állapotból felépülő betegek hosszú távú kimenetele. Ennek megfelelően a kutatás során az alábbi célokat tűztük ki:

1. A SARS-CoV-2-specifikus immunválasz prognosztikai jelentőségének vizsgálata kritikus állapotú, VV-ECMO-kezelésben részesülő COVID–19-betegek körében.
2. A VV-ECMO-kezelést túlélő betegek hosszú távú klinikai, funkcionális, immunológiai és életminőségbeli kimenetelének átfogó értékelése, különös tekintettel a pulmonális és kardiovaszkuláris következményekre, valamint a posztintenzív terápiás szindróma előfordulására.

3. Módszerek

3.1. A vizsgálati tervezése és betegpopuláció

Vizsgálatunk két, egymást kiegészítő komponensből állt:

- egy prospektív, egycentrumos megfigyeléses vizsgálat, amely az akut fázisban értékelte az immunválasz és a túlélés kapcsolatát,
- valamint egy prospektív longitudinális utánkövetéses vizsgálat, amely a túlélő betegek hosszú távú (24 hónapos) kimenetelét elemezte. Részletesen vizsgáltuk a páciensek kardiológiai, pulmonális, immunológiai, fizikai és mentális állapotát, valamint az életminőségüket.

A betegek a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikájának Intenzív Terápiás Osztályán kerültek kezelésre 2021. március 1. és december 31. között.

3.2. Beválogatási kritériumok

A vizsgálatba olyan 18 év feletti, PCR-rel igazolt acut SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő betegeket vontunk be, akiket COVID–19-asszociált refrakter ARDS miatt VV-ECMO-val kezeltünk. A vizsgálati populáció valamennyi tagja a fertőzés időpontjában még nem részesült SARS-CoV-2 elleni védőoltásban.

3.3. Klinikai ellátás

A betegek kezelése az Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) aktuális COVID–19 ajánlásainak megfelelően történt. A referáló intézményekben valamennyi beteg antivirális kezelésben, glükokortikoid terápiában, szükség esetén immunmoduláló kezelésben, valamint teljes körű intenzív terápiás ellátásban részesült. Intézetünkbe érkezésüket követően sürgősséggel megtörtént a VV-ECMO-kanülálás és a tüdőprotektív lélegeztetés beállítása. Az ECMO-kezelés során minden esetben CytoSorb hemoadszorpciós rendszert alkalmaztunk, valamint alacsony IgM-szint esetén Pentaglobin-kezelést indítottunk intézeti protokoll szerint. A betegek állapotát standardizált intenzív terápiás protokoll alapján naponta értékeltük klinikai, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok segítségével.

3.4. Immunológiai vizsgálatok

Az immunológiai vizsgálatokhoz a vért perifériás vénás vérből vettük: az akut fázisban az ECMO-kanülálás időpontjában, valamint a hosszú távú utánkövetés során a fertőzést követő 6., 12., 18., 24. és 30. hónapban.

A humorális immunválasz értékelése során SARS-CoV-2-specifikus IgG-, IgA- és IgM-osztályba tartozó antitesteket határoztunk meg elektrokemilumineszcens és ELISA módszerekkel, vizsgálva mind a spike-fehérje receptor-kötő doménje, mind a nukleokapszid antigén elleni antitestválaszt.

A celluláris immunválasz elemzésére interferon-γ felszabadulási tesztet (QuantiFERON SARS-CoV-2 ELISA) és funkcionális áramlási citometriát alkalmaztunk. A QuantiFERON vizsgálat során külön értékeltük a CD4+ T-sejt-, a kombinált CD4+/CD8+ T-sejt-, valamint a teljes vírusgenomra irányuló T-sejt-választ. Az áramlási citometriás vizsgálatokkal a spike- és nukleokapszid-specifikus CD4+ és CD8+ T-limfociták IFN-γ-termelő aktivitását határoztuk meg.

3.5. Hosszú távú utánkövetés

A betegek az intenzív osztályról való elbocsátás után komplex, multidiszciplináris utánkövetésben részesültek. A pulmonológiai vizsgálatok mellkasi CT-t, légzésfunkciós vizsgálatokat (FVC, FEV1, DLCO, KLCO), valamint 6 perces járástesztet foglaltak magukba. A kardiológiai kivizsgálás során laboratóriumi biomarkereket (hs-troponin T, NT-proBNP), 12 elvezetéses elektrokardiográfiát, transtorakális echokardiográfiát és szív-MR-vizsgálatot végeztünk, amely lehetővé tette a kamrafunkció, a miokardialis szöveti eltérések és a miokardialis strain-paraméterek részletes elemzését. Az immunológiai utánkövetés során ismételten meghatároztuk a humorális és celluláris SARS-CoV-2-specifikus immunválasz markereit, lehetővé téve azok hosszú távú dinamikájának vizsgálatát. A pszichológiai állapot felmérésére validált kérdőíveket alkalmaztunk a depresszió (Beck Depression Inventory), a szorongás (State-Trait Anxiety Inventory) és a poszttraumás stressz (Posttraumatic Diagnostic Scale) értékelésére. Az életminőség vizsgálata során az SF-36 kérdőív, az EQ-5D, vizuális analóg skála (VAS), valamint alvás- és fáradtságkérdőívek (Epworth Sleepiness Scale és Fatigue Severity Scale) segítségével értékeltük a betegek fizikai és mentális állapotát.

3.6. Kontrollcsoportok

A szív-MR-vizsgálatok értékeléséhez Klinikánk adatbázisából kiválasztottunk egy 15 fős egészséges kontrollcsoportot, akikről még a COVID-19 világjárvány előtt készültek MR-

vizsgálatok. A kontrollcsoport életkor és nem tekintetében illeszkedett az ECMO-támogatásban részesült betegekhez.

Az immunológiai vizsgálatokhoz egy olyan 10 fős, életkor és nem szerint illeszkedő, enyhe lefolyású SARS-CoV-2-fertőzésen átesett kontrollszemélyeket választottunk, akik a vizsgálati populációval azonos vírusvariánssal fertőződtek, nem igényeltek kórházi kezelést, majd a fertőzést követően azonos vakcinációs protokollban részesültek.

3.7. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket MedCalc szoftver (17.9.5 verzió), az R (v4.3.0 verzió) és GraphPad segítségével végeztük. A csoportok összehasonlítására Mann–Whitney U-próbát, illetve párosított Wilcoxon-próbát alkalmaztunk. A változók közötti összefüggéseket Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk. A túlélés elemzésére Kaplan–Meier-módszert és log-rank tesztet használtunk, míg a mortalitás független prediktorainak meghatározására egy- és többváltozós Cox-féle arányos hazárd regressziós modelleket építettünk. Az optimális immunológiai küszöbértékeket ROC-analízissel határoztuk meg. A statisztikai szignifikancia határát $p<0,05$ értékben állapítottuk meg.

4. Eredmények

4.1. Akut kimenetel

A vizsgálatba összesen 35, COVID–19-asszociált súlyos, refrakter ARDS miatt VV-ECMO-támogatásban részesült beteg került bevonásra. A betegek medián életkora 37 év volt, a vizsgálati populáció közel kétharmadát férfiak alkották. A leggyakoribb társbetegség az obezitás volt, ezt követte a hipertónia és a diabetes mellitus. A betegek 26%-a élte túl a súlyos COVID-19 fertőzést, míg 74%-uk a hospitalizáció során elhunyt. A túlélők és az elhunytak között nem volt szignifikáns különbség az életkor, a nem, a legtöbb társbetegség vagy a gyulladásos laborparaméterek tekintetében (1. táblázat). Ugyanakkor a jobb kamrai elégtelenség és a többszervi elégtelenség lényegesen gyakrabban fordult elő a nem túlélők körében. A hosszú távú utánkövetésbe a kilenc túlélő beteg került bevonásra. Ők komplex pulmonológiai, kardiológiai, immunológiai és

pszichológiai vizsgálatokon vettek részt, amelyek lehetővé tették a COVID–19 és a VV-ECMO-kezelés késői következményeinek részletes értékelését.

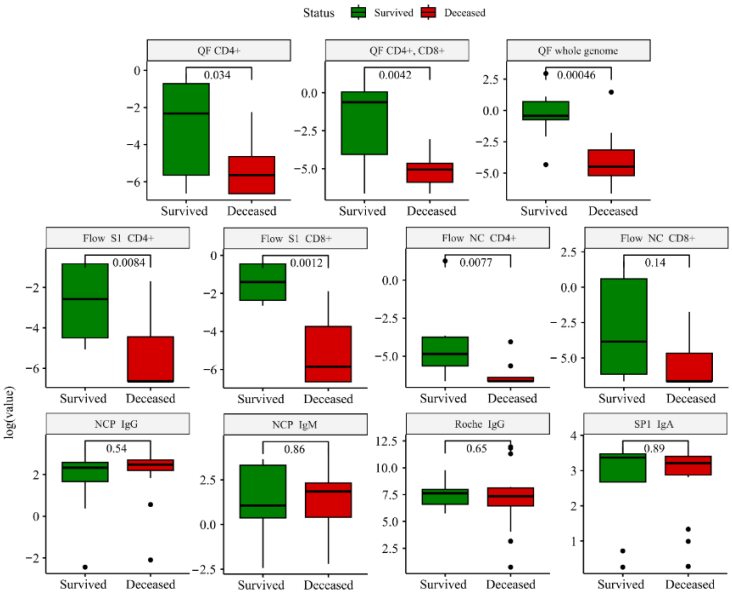
1. táblázat: Az intenzív osztályra való felvételkor megfigyelt alapvető demográfiai és klinikai jellemzők, valamint a kórelőzmény.

	Összes beteg (n=35)	**Túléltek (n=9)**	**Elhunytak (n=26)**	**P-érték**
Férfi (%)	62.9% (22/35)	66.7% (6/9)	61.5% (16/26)	0.787
Nő (%)	37.1% (13/35)	33.3% (3/9)	38.5% (10/26)	
Életkor (év) median (IQR)	37 (32-49)	34 (28-42)	39 (32-49)	0.250
Body Mass Index (kg/m^2)	29.5 (27.8-34.5)	29.2 (27-30.1)	30.9 (27.8-37)	0.070
Obezitás	48.6% (17/35)	22.2% (2/9)	57.7% (15/26)	0.071
Hipertónia	28.6% (10/35)	22.2% (2/9)	30.8% (8/26)	0.630
Diabetes	11.4% (4/35)	22.2% (2/9)	7.7% (2/26)	0.245
Dohányzás	8.6% (3/35)	0% (0/9)	11.5% (3/26)	0.294
Pitvarfibrilláció	2.9% (1/35)	0% (0/9)	3.8% (1/26)	0.556
Miokardiális infarktus	2.9% (1/35)	11.1% (1/9)	0% (0/26)	0.089
Krónikus Obstruktív Tüdőbetegségek	5.7% (2/35)	0% (0/9)	7.7% (2/26)	0.398
Hipotireózis	5.7% (2/35)	0% (0/9)	7.7% (2/26)	0.398
Hashimoto-betegség	2.9% (1/35)	0% (0/9)	3.8% (1/26)	0.556
Artritisz	2.9% (1/35)	0% (0/9)	3.8% (1/26)	0.556

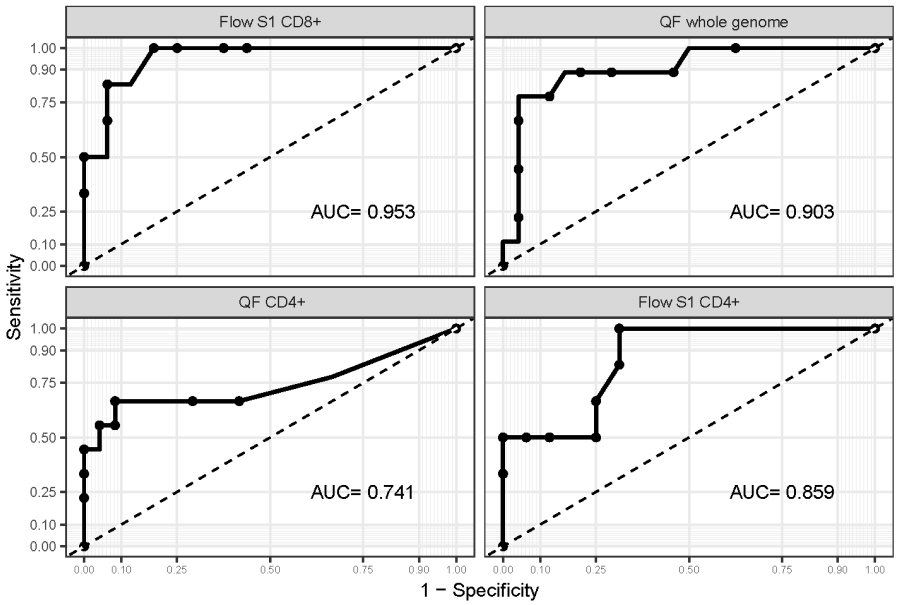
4.2. Immunválasz és túlélés

Az ECMO-kanüláláskor vett vérminták immunológiai vizsgálata valamennyi beteg esetében igazolta a folyamatban lévő SARS-CoV-2-fertőzést. A rutin laboratóriumi gyulladásos paraméterek: a fehérvérsejtszám, a limfocitaszám, valamint a CRP- és LDH-szintek nem különböztek szignifikánsan a túlélők és az elhunytak között. A vírus elleni antitestválasz valamennyi betegben kialakult, azonban a humorális immunválasz intenzitása nem különbözött a túlélő és az elhunyt csoportban, ezért az antitestszintek önmagukban nem bizonyultak alkalmas prognosztikai markernek (1. ábra).

Ezzel szemben a sejtes immunválasz markerei egyértelmű különbséget mutattak. A túlélő betegek szignifikánsan magasabb SARS-CoV-2-specifikus CD4+ és CD8+ T-sejt-aktivitással rendelkeztek mind a QuantiFERON-, mind a funkcionális áramlási citometriás vizsgálatok alapján. ROC-analízissel meghatároztuk azokat a küszöbértékeket, amelyek a legnagyobb pontossággal különítették el a túlélő és a nem túlélő betegeket. Az ECMO indítása előtt mért Flow S1 CD8+ (AUC=0.953) és a QuantiFERON teljes genom (AUC=0.903) válasz kiemelkedő prediktív értéket mutatott a mortalitás előrejelzésében (2. ábra).

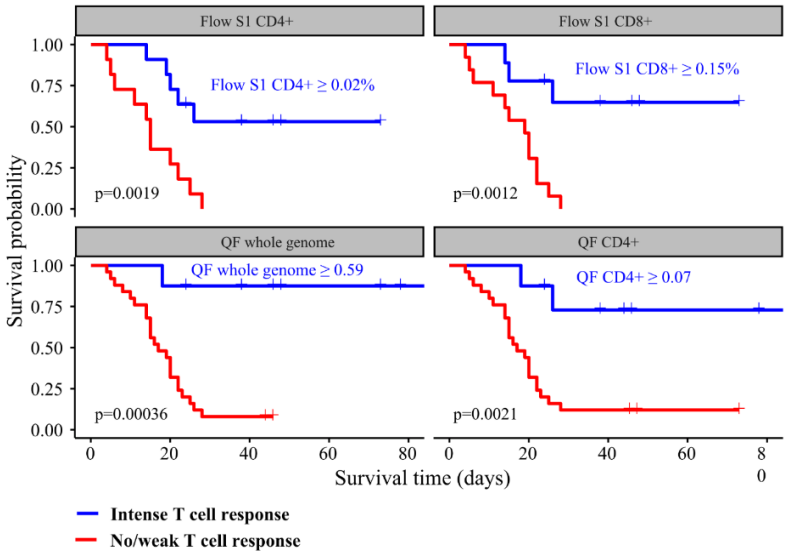


1. ábra: A SARS-CoV-2 immunmarkereinek összehasonlítása a betegség akut fázisában az ECMO-támogatás megkezdése előtt, a túlélő és elhunyt kritikus állapotú betegeknél.



2. ábra: A sejtes immunválasz markerei ROC-görbékkel.

Kiemelendő eredményünk, hogy azok a betegek, akiknél az ECMO-kezelés megkezdésekor sem QuantiFERON-, sem flow citometriás módszerrel nem volt kimutatható SARS-CoV-2-specifikus T-sejt-válasz, valamennyi esetben elhunytak (3. ábra). Megfigyelésünk szerint a celluláris immunválasz hiánya rendkívül kedvezőtlen prognózist jelez a kritikus állapotú COVID–19 betegekben.

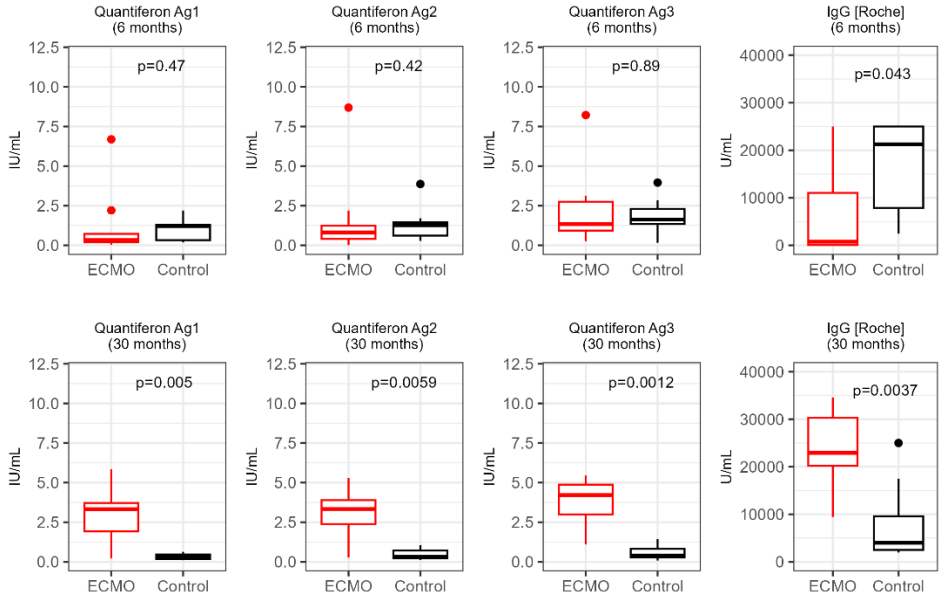


3. ábra: A súlyos állapotú COVID-19-betegek T-sejtválasz intenzitása és az összes okból származó halálozás közötti összefüggések.

(Kaplan–Meier-görbék, a betegeket immunválaszuk intenzitása szerint csoportosítottuk)

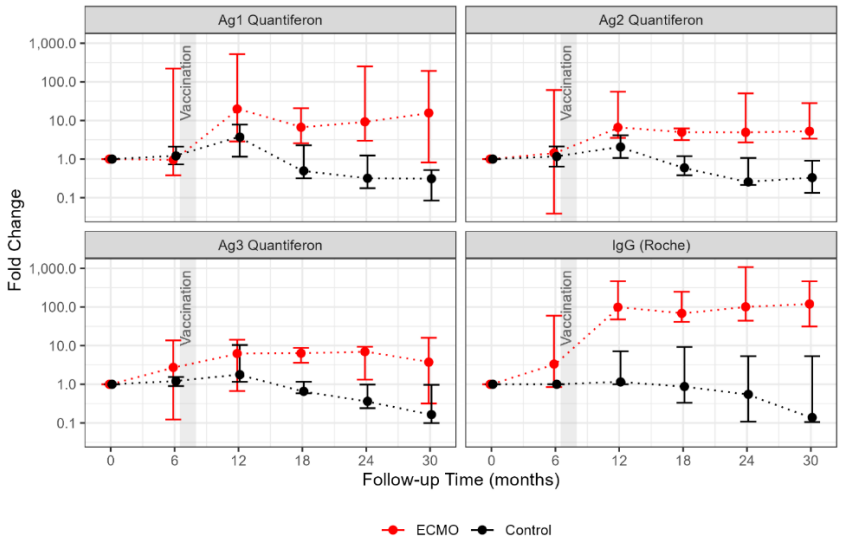
A Cox-féle regressziós modellekben a magasabb T-sejt-válasz a BMI-től és a jobb kamrai elégtelenségtől függetlenül is alacsonyabb mortalitási kockázattal társult, ami arra utal, hogy a SARS-CoV-2-specifikus celluláris immunitás önálló prognosztikai tényező lehet a VV-ECMO-kezelésben részesülő COVID-19 betegek esetében.

Az utánkövetéses vizsgálatunk 6. hónapjában a 9 túlélt beteg és a kontrollcsoport minden tagjának perifériás vérmintájában SARS-CoV-2-specifikus antitesteket és T-sejt aktivitást igazoltunk. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a celluláris immunválasz-markereinek kifejeződésében. A kontroll csoportban szignifikánsan erősebb volt a humorális immunválasz (4. ábra).



4. ábra: A V-V ECMO-támogatásban részesült és a kontroll csoport betegeinek immunológiai paraméterei az utánkövetés 6. és a 30. hónapjában

Ezt követően (a fertőződés utáni 6. hónap végén) mindkét csoport összes tagja RNS-alapú SARS-CoV-2 vakcinát kapott (BNT162b2). A fertőződést követő 12., 18., 24. és 30. hónapban ismét elvégeztük az immunológiai méréseket. A kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy mind a humorális, mind a sejtes immunválasz szignifikánsan nagyobb volt az ECMO-csoportban. A vakcinációt követően az ECMO-csoportban erősebb a T-sejtes aktivitás, mint a kontroll csoportban. Az ECMO-csoportban mind a humorális, mind celluláris immunválasz tartósan fenn is maradt. Két évvel a COVID-19-ből való felépülést követően még mindig erős immunválaszt igazoltunk (5. ábra).

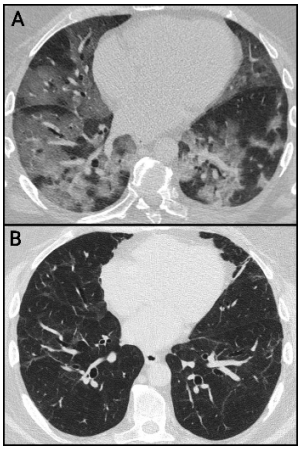


5. Ábra: Az anti-SARS-CoV-2 immunválasz időbeli dinamikája az ECMO-s és a kontroll csoportban.

A celluláris immunitás dinamikáját elemezve megállapítottuk, hogy a súlyos COVID–19-et túlélő betegekben hosszú távon is fennmaradó, tartós immunológiai memória alakul ki, amely hozzájárulhat a későbbi vírusellenes védekezéshez.

4.3. A hosszú távú pulmonológiai kimenetel

A túlélő betegek komplex pulmonológiai utánkövetése során fokozatos strukturális és funkcionális javulást figyeltünk meg. A mellkasi CT-vizsgálatok alapján a COVID–19 okozta tüdőelváltozások (GGO-k és konszolidációk) jelentős regressziót mutattak az utánkövetés során. A 6. illetve 24. hónapban készült CT-felvételeken már a reziduális kötegek uralták a képet (6. ábra, 2. táblázat).



6. ábra: A tüdő radiomorfológiai változásai a kiindulási és az utánkövetéses mellkas-CT-felvételeken.

2. táblázat: CT eredmények a kórházi felvételkor és a 24 hónapos után követés során.

	0. hónap (kórházi felvétel)	**6. hónap**	**24. hónap**
GGO (n,%)	8 (89%)	2 (22%)	2 (22%)
Konszolidáció (n,%)	8 (89%)	0 (0%)	0 (0%)
Limfadenomegália (n,%)	4 (45%)	0 (0%)	0 (0%)
Trakciós bronchiektázia (n,%)	1 (11%)	3 (33%)	2 (22%)
Residuális kötegek (n,%)	2 (22%)	8 (89%)	8 (89%)

A légzésfunkciós vizsgálatokban a tüdőtérfogatok nagyrészt normalizálódtak, ugyanakkor a diffúziós kapacitás (DLCO, KLCO) több betegnél tartósan csökkent maradt. A 6 perces járásteszt eredményei fokozatos fizikai rehabilitációt igazoltak, amely összhangban állt a betegek szubjektív terhelhetőségének javulásával.

4.4. Kardiológiai kimenetel

Mind az akut kórházi felvételkor, mind az utánkövetés során a standard 12 elvezetéses EKG-k nem mutattak klinikailag releváns eltéréseket; valamennyi beteg szinuszritmust tartott, az átlagos pulzusszám 71 ± 10 ütés/perc volt. Az akut időszakban készült echokardiográfián enyhén emelkedett jobb kamrai végdiasztolés átmérő (RVEDD) volt, ami a követés során normalizálódott (kiindulási RVEDD: 37,6±2,9 mm, követési RVEDD 35,6±2,2, $p<0,05$). A bal- és a jobb kamrafunkció (LV- és RV-EF) mindvégig a normális tartományokon belül volt. A legtöbb betegnél megőrzött balkamra-funkció volt

megfigyelhető, ugyanakkor a szív-MR-vizsgálatok enyhe, szubklinikus miokardiális eltéréseket is kimutattak. A vizsgálatok alapján jelentős, progresszív szívizom-károsodás nem igazolódott, ami arra utal, hogy a COVID–19-et követő kardiális eltérések többsége reverzibilis lehet.

4.5 Pszichológiai és életminőség kimenetel

A túlélők életminőségének vizsgálata során a legtöbb beteg fokozatos funkcionális javulást mutatott, azonban több esetben tartós fáradékonyság, alvászavar, szorongás, depresszió és poszttraumás stressz tünetei voltak jelen (3. táblázat).

A posztintenzív terápiás szindróma továbbra is fontos klinikai kihívás. A validált kérdőíves vizsgálatok eredményei megerősítették, hogy a kritikus állapotú, COVID–19-et túlélő betegek rehabilitációja nemcsak a pulmonológiai és kardiológiai regenerációra, hanem a mentális egészség helyreállítására is ki kell, hogy terjedjen.

3. táblázat: Az ECMO-csoport tagjainak szubjektív egészségi állapota az utánkövetés során

	6. hónap	**24. hónap**
Egészségi állapot (%) median (IQR)	50 (40 - 90)	80 (60 - 95)
Munkába való visszatérés:		
- nem dolgozik (n, %)	4 (44%)	3 (33%)
- más munkát végez (n, %)	2 (22%)	3 (33%)
- régi munkáját végzi (n, %)	3 (33%)	3 (33%)
Sport (óra/hét) median (IQR)	5 (2.5 - 6.25)	0 (0 - 2.25)
Energia szint:		
- nagyon alacsony (n, %)	1 (11%)	0 (0%)
- alacsony (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
- közepes (n, %)	6 (67%)	5 (56%)
- magas (n, %)	0 (0%)	2 (22%)
Fáradtság:		
- enyhe (n, %)	0 (0%)	2 (22%)
- közepes (n, %)	3 (33%)	4 (44%)
- erős (n, %)	6 (67%)	3 (33%)
Izomfájdalmak (n, %)	5 (56%)	3 (33%)

Izületi fájdalmak (n, %)	7 (78%)	7 (78%)
Palpitáció (n, %)	9 (100%)	5 (56%)
Köhécselés (n, %)	4 (44%)	0 (0%)
Pszichológiai konzultáció (n, %)	5 (56%)	3 (33%)
Pszichoterápia (n, %)	9 (100%)	1 (11%)
Feszültség:		
- ritkán (n, %)	3 (33%)	7 (78%)
- közepes mértékben (n, %)	3 (33%)	0 (0%)
- gyakran (n, %)	3 (33%)	2 (22%)
Koncentrációs problémák (n, %)	9 (100%)	5 (56%)
Ingerlékenység (n, %)	6 (67%)	5 (56%)
Hisztérikus reakciók (n, %)	5 (56%)	5 (56%)
Türelmetlenség (n, %)	6 (67%)	6 (67%)
Hangulatváltozások (n, %)	6 (67%)	5 (56%)
Szexuális aktivitás:		
- teljes hiánya (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
- erősen csökkent (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
- csökkent (n, %)	3 (33%)	3 (33%)
- nem változott (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
Alvászavar (n, %)	4 (44%)	4 (44%)
Hajhullás (n, %)	5 (56%)	5 (56%)
Szaglásvesztés (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
Ízérzékelés hiánya (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
Menstruációs zavarok (n, %)	3 (100% a nőknél)	3 (100% a nőknél)
Ujjzsibbadás (n, %)	2 (22%)	2 (22%)
Életminőség korlátozottsága:		
- nem (n, %)	0 (0%)	2 (22%)
- enyhe (n, %)	2 (22%)	1 (11%)
- közepes (n, %)	1 (11%)	1 (11%)
- erős (n, %)	6 (67%)	5 (56%)

5. Következtetések

Tudományos munkánk integrálja a SARS-CoV-2-specifikus immunválasz akut prognosztikai szerepének és a VV-ECMO támogatásban részesült túlélő betegek hosszú távú kimenetelének elemzését.

Vizsgálatunk legfontosabb megállapítása, hogy a SARS-CoV-2-specifikus T-sejt aktivitás szignifikánsan összefügg a kritikus állapotú, VV-ECMO-kezelésben részesülő COVID–19 betegek túlélésével. A magasabb vírus-specifikus CD4+ és CD8+ T-sejt-aktivitás kedvezőbb klinikai kimenetellel társult.

Vizsgálatunk elsőként igazolta kritikus állapotú, VV-ECMO-val kezelt COVID–19 betegekben, hogy a vírus-specifikus T-sejt-válasz a túlélés független és erős prediktora.

Kimutattuk, hogy a humorális immunválasz intenzitása önmagában nem különbözik a túlélő és a nem túlélő betegek között. A humorális immunválasz önmagában nem rendelkezik hasonló prognosztikai értékkel.

Eredményeink alapján a T-sejt-válasz hiánya valamennyi vizsgált esetben rendkívül kedvezőtlen kimenetellel társult.

Ezért a celluláris immunitás meghatározása a jövőben fontos szerepet tölthet be a betegkiválasztásban és a kockázatbecslésben.

Kimutattuk, hogy a SARS-CoV-2-specifikus humorális és különösen a celluláris immunválasz a fertőzést követően hosszú távon is fennmarad, ami tartós immunológiai memória kialakulására utal még a legsúlyosabb COVID–19-fertőzésen átesett betegek esetében is.

Eredményeink alapján a T-sejt-válasz vizsgálata nemcsak a COVID–19 immunpatogenezisének jobb megértéséhez járul hozzá, hanem a jövőben potenciális klinikai döntéstámogató biomarkerként is alkalmazható lehet a VV-ECMO-kezelés indikációjának és várható eredményességének megítélésében.

A hosszú távú multidiszciplináris utánkövetés komplex, több szervrendszert érintő, részben reverzibilis, részben perzisztáló eltéréseket tárt fel. A legsúlyosabb COVID-19-ből felépülő betegek többségében kedvező pulmonális és kardiovaszkuláris strukturális és funkcionális regeneráció figyelhető meg. Ugyanakkor a posztintenzív terápiás

szindróma tünetei, különösen a fáradékonyság, az alvászavarok és a pszichológiai következmények még két évvel a fertőzés után is fennállhatnak. Ez indokolja a komplex, multidiszciplináris rehabilitációs programok kialakítását, amelyek a szervi funkciók mellett a betegek életminőségének és mentális egészségének helyreállítására is kiemelt figyelmet fordítanak.

Összességében kutatásaim új ismeretekkel járultak hozzá a kritikus állapotú COVID–19-betegek immunológiai sajátosságainak megértéséhez. Eredményeink klinikai jelentősége abban áll, hogy új perspektívát nyitnak az ECMO-kezelés indikációjának finomításában, segítenek a betegkiválasztásban, valamint rávilágítanak a hosszú távú utánkövetés és strukturált rehabilitáció fontosságára. A celluláris immunválasz integrálása a klinikai döntéshozatalba a jövőben hozzájárulhat a személyre szabott intenzív terápiás stratégiák kialakításához, a betegkiválasztás, prognózisbecslés és rehabilitációs stratégia fejlesztéséhez.

6. Irodalomjegyzék

6.1. A témában megjelent saját publikációk

1. **Ulakcsai Zs**, Szabó L, Szabó Zs, Karászi É, Szabó T, Fazekas L, Vereb A, Kovács NF, Németh D, Kovács E, Németh E, Nagy Gy, Vágó H, Merkely B. (2023) **T-cell immune response predicts survival in severely ill COVID-19 patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation support** FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 14 Paper: 1179620, 13 p. (2023) SJR Q1 IF: 5,7

2. **Ulakcsai Zs**, Dohy Zs, Szabó L, Balla D, Meskó Cs, Lakatos B, Fontanini Mariastefano D, Fésü D, Ocsovszky Zs, Otohal J, Ehrenberger B, Szabó Zs, Szabó T, Németh E, Müller V, Nagy Gy, Vágó H, Merkely B (2025) **Survival and recovery: 24-month outcomes for critically Ill COVID-19 patients receiving ECMO** FRONTIERS IN MEDICINE 12 Paper: 1731333, 13 p. (2025) SJR Q1 IF: 3,6

A disszertáció alapját a fenti közlemények képezik, amelyek a kritikus állapotú COVID–19-betegek immunológiai sajátosságait, valamint a VV-ECMO-kezelés hosszú távú klinikai kimenetelét vizsgálják.

6.2. Nem az értekezés témájában megjelent saját publikációk

1. **Ulakcsai Zs,** Györimolnár I, Papp L. (2006) High-thoracic epidural anaesthesia and analgesia during and early after CAGB surgery EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY 23 pp. 12-13. (2006)

2. Gondos T, Marjanek Z**, Ulakcsai Z,** Szabó Z, Bogár L, Károlyi M, Gartner B, Futó J. Evaluation of the effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolemic patients using the PiCCO monitoring system CRITICAL CARE 13: Suppl. 1 pp. S90-S90. Paper: P220, 1 p. (2009) (D1, Q)

3. Gondos T, **Ulakcsai Zs**, Halasz G. Monitoring of hypovolaemia in postoperative Patient using the PiCCO monitoring system MINERVA ANESTESIOLOGICA 75: 7-8 Suppl. 2 pp. 9-9. (2009)

4. Gondos T, Marjanek Z, **Ulakcsai Zs**, Szabo Z, Bogar L, Karolyi M, Gartner B, Kiss K, Havas A, Futo J Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY 27: 9 pp. 794-800. (2010) SJR Q2 IF: 1,679

5. Vágó H, Szabó L, Szabó Zs, **Ulakcsai Zs**, Szögi E, Budai G, Tóth A, Juhász V, Dohy Zs, Hoffer K, Becker D, Kiss R, Nagy GyG, Nagy Gy, Merkely B. Immunological response and temporal associations in myocarditis after COVID-19 vaccination using cardiac magnetic resonance imaging: an amplified T-cell response at the heart of it? FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 9 Paper: 961031, 14 p. (2022) SJR Q1 IF: 3,6

6. Németh D, Vágó H, Tóthfalusi L, Ulakcsai Zs, Becker D, Szabó Zs, Rojkovich B, Merkely B, Nagy Gy. Factors influencing the SARS-CoV-2 infection and vaccination induced immune response in rheumatoid arthritis FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 13 Paper: 960001, 12 p. (2022) SJR Q1 IF: 7,3

7. Németh E, Soltész Á, Kovács E, Szakál-Tóth Zs, Tamáska E, Katona H, Rácz K, Csikós G, Berzsenyi V, Fábry Sz, **Ulakcsai Zs**, Tamás Cs, Nagy B, Varga M, Merkely B. Use of intraoperative haemoadsorption in patients undergoing heart transplantation: a proof-of-concept randomized trial ESC HEART FAILURE 11: 2 pp. 772-782. (2024) SJR Q1 IF: 3,7

8. Németh D, Vágó H, Tóthfalusi L, **Ulakcsai Zs,** Becker D, Szabo Z, Rojkovich B, Gunkl-Toth L, Merkely B, Nagy Gy. A LONGITUDINAL STUDY OF SARS-CoV-2 INDUCED HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 83 pp. 1261-1262. (2024)

9. Németh D, Váagó H, Tothfalusi L, **Ulakcsai Zs**, Becker D, Szabó Zs, Rojkovich B, Gunkl-Tóth L, Merkely B, Nagy Gy. Escalating SARS-CoV-2 specific humoral immune response in rheumatoid arthritis patients and healthy controls FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 15 Paper: 1397052, 11 p. (2024) SJR Q1 IF: 5,9