

COVID-19 és várandósság

Ph.D. tézis
Dr. Supák Dorina

Molekuláris Orvostudományi Tagozat
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Valent Sándor Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Demendi Csaba Ph.D.
Dr. Vezér Márton Ph.D.

Komplexvizsga bizottságának elnöke:
Dr. Sobel Gábor Ph.D.

Komplexvizsga bizottságának tagjai:
Dr. Keszthelyi Márton Ph.D.
Dr. Vezér Márton Ph.D.

Budapest, 2024

1. Bevezetés

A COVID-19 világitvány, amelyet az új SARS-CoV-2 koronavírus okozott, a huszonegyedik század egyik legjelentősebb közegészségügyi kihívásává vált.

A terhesség alatt a várandós nő immunrendszere, szív- és érrendszere, valamint légzőrendszere is változhat, ami egyedi élettani állapotot hoz létre, és befolyásolhatja, mennyire fogékony egy grávida a fertőzésekre, különösen a vírusos betegségekre.

A COVID-19-ben szenvedő terhes nőknél nagyobb lehet a súlyos lefolyású betegség kockázata, gyakrabban jelenhetnek meg légzőszervi problémák, koraszülés, vagy egyéb szülészeti komplikációk.

A társbetegségek – például a cukorbetegség, magas vérnyomás és elhízás – jelenléte tovább nehezíti a várandósok klinikai kezelését, mivel ezek az állapotok ismertén súlyosbítják a COVID-19 lefolyását.

A terápiás ajánlásokat számos alkalommal felülvizsgálatuk a pandémia alatt, ami azt is jelezte, hogy kezdetben korlátozott volt a tudás és tapasztalat a COVID-19-ben szenvedő várandós nők kezelésével kapcsolatban. Mindazonáltal a tapasztalatok gyarapodásával Klinikánk kezelési protokollját folyamatosan módosítottuk.

Egy tanulságos eset kapcsán kutatócsoportunk kifejezetten a COVID-19 fertőzött terhes nőkre irányította a figyelmét.

Vesetranszplantált betegünk esete rávilágított a COVID-19 és a preeklampszia kialakulásának lehetséges összefüggésére is, végül az esetismertetésben szereplő várandósunknál művi koraszülés elvégzésére kényszerültünk.

2. Célok

A kutatásunk célja az volt, hogy azonosítsuk azokat a paramétereket, amelyek felhasználhatók a betegség súlyosságának előrejelzésére várandósok esetében.

- (1) A kutatásunk célja az volt, hogy azonosítsuk azokat a paramétereket, amelyek felhasználhatók a betegség lefolyásának előrejelzésére gravidák esetében. Az irodalom jól dokumentálja az anyai életkort, a megemelkedett gyulladásos paramétereket, valamint a képpalkotó eljárások során észlelt jellegzetes eltéréseket, de létezik-e ezek mellett más hasznos előrejelző tényező?
- (2) Képes-e az neutrophil-lymphocyta arány (NLR) előre jelezni, mely esetekben várható végzetes kimenetel?
- (3) Képes-e a neutrofil-limfocita arány a kórházi kezelés során kiemelni azon várandósokat, akik esetében szükséges kiemelt figyelem az infekció potenciálisan súlyosabb lefolyása miatt?

3. Módszerek

3.1. Vizsgálat tervezése és betegek beválasztása

A betegeink a budapesti Semmelweis Egyetem Szülészeti klinikáján részesültek kezelésben. Ez az intézmény a pandémia alatt a súlyos COVID-19-ben szenvedő várandósok kezelésére specializálódott.

A tanulmányban résztvevő pácienseknek az összes elérhető NLR-értékét, valamint egyéb ismert komorbiditásait összegyűjtöttük a kutatásunkhoz. Az első vizsgálatunk egy esettanulmány-kontrollvizsgálat, amelybe 45 várandóst vontunk be. A betegeket három csoportba osztottuk: tíz terhes páciens, akiknél a COVID-19 fertőzés halálos kimenetelű volt, valamint további két kontrollcsoport, amelyekben 15 és 20, COVID-19-et túlélő beteg szerepelt. A két kontrollcsoport az alábbiak szerint lett meghatározva: (2) olyan terhes betegek, akik súlyos tüneteket tapasztaltak és légzéstámogatásra (invazív vagy nem invazív) szorultak, de túléltek a COVID-19-et; (3) COVID-19-betegek, akik kórházi ellátásra szorultak, de nem igényeltek légzéstámogatást, csupán fokozott orvosi megfigyelést.

A második cikk egy retrospektív kohorszvizsgálat volt. Ebben a vizsgálatban 123 COVID-19-ben szenvedő várandós NLR-értékeit hasonlítottuk össze. A vizsgálati populációban 96 beteg enyhe/közepesen súlyos betegséggel küzdött, míg a fennmaradó 27 beteg gépi légzéstámogatásra szorult. Az NLR-értékek közül összehasonlítottuk a kórházi felvétel utáni első napon mért NLR-értéket a kórházi tartózkodás alatt mért legmagasabb NLR-értékkel.

3.2. Adatgyűjtés és statisztikai módszerek

A Semmelweis Egyetem Egészségügyi Informatikai Szolgáltató és Fejlesztési Központja (e-MedSolution; Egészséginformatikai Szolgáltató és Fejlesztési Központ, Budapest) kórházi információs rendszeréből két független kutató gyűjtötte össze az adatokat. Vizsgálataink során a 2021-es és 2022-es év adatait használtuk fel, amelyek a COVID-19 világjárvány 3. és 4. hullámát képviselték Magyarországon.

A neutrofil és limfocita értékek megszerzése után a hányadost IBM SPSS Statistics 29 programmal mértük a csoportok között. A Kolmogorov–Smirnov tesztet használtuk annak meghatározására, hogy a numerikus adatok megfelelnek-e a normáeloszlásnak. A változók összehasonlítására a Wilcoxon-tesztet és a Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztuk. A különbségeket akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha $p < 0,05$, mind a Kolmogorov–Smirnov tesztben a valószínűség meghatározására, mind pedig későbbi statisztikai módszerekben. Minden p értéket a Holm-féle módszerrel korrigáltunk. ROC (Receiver Operating Characteristic) elemzéseket is végeztünk az NLR érzékenységeinek és specificitásának tesztelésére. Az utóbbi elemzést ANCOVA-modellel végeztük (R library nlme, 3.1-163 verzió).

A második vizsgálatban az adatsor eloszlását a Kolmogorov–Smirnov teszt alapján ellenőriztük. Az adathalmazok összehasonlítására Mann–Whitney U-tesztet, khi-négyzet próbát és Fisher-féle egzakt tesztet használtunk.

4. Eredmények

4.1 Első vizsgálat

A kórházi felvétel első napján mért NLR-értékek magasabbak voltak azoknál a betegeknél, akik később belehaltak a betegségbe; azonban statisztikailag szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető, amikor ezeket az értékeket összehasonlítottuk olyan betegek értékeivel, akik lélegeztetést igényeltek és felépültek, illetve olyan terhes nők értékeivel, akik közepes, vagy enyhe lefolyású COVID-19-ben szenvedtek. A halálos kimenetelű csoportban a csúcs NLR-értékek azonban szignifikánsan magasabbak voltak mindkét kontrollcsoporthoz képest. A halálos kimenetelű COVID-19 esetek csúcs NLR-értéke $33,77 \pm 14,03$ volt, míg a lélegeztetést igénylő, de túlélő csoporté $13,35 \pm 11,43$ ($p = 0,0006$). Továbbá, hasonló megfigyelést tettünk a halálos kimenetelű és a lélegeztetést nem igénylő csoportok összehasonlításakor is (csúcsponti NLR: $p < 0,0001$). Figyelemre méltó, hogy nem volt szignifikáns különbség a két kontrollcsoport első napi NLR-értékei között, míg a csúcserkékek szignifikánsan magasabbak voltak a lélegeztetett csoportban ($p = 0,0143$).

1. Táblázat A betegek neutrofil-limfocita arány (NLR) értékei és életkora. Az 1., 2. és 3. csoport a halálos kimenetelű COVID-19 esetekből, a gépi lélegeztetést (akár invazív, akár non-invazív módon) igénylő betegek közül, és a kórházban kezelt, de lélegeztetést nem igénylő betegek közül áll. Az adatok a táblázatban átlag \pm szórás (SD) formátumban szerepelnek; ezt követően zárójelben feltüntettük a minimum-, maximum- és mediánértékeket. Az adatok szerint a terhes nők életkora mindhárom csoportban nem különbözik szignifikánsan egymástól.

	1.csoport (<i>n</i> = 10)	2.csoport (<i>n</i> = 15)	3.csoport (<i>n</i> = 20)
Életkor (év)	34.60 \pm 5.04	31.87 \pm 4.90	33.20 \pm 7.05
Felvétel napján mért NLR-érték	14.56 \pm 11.34	7.66 \pm 4.62	5.97 \pm 2.23
Csúcs NLR-érték a kórházi bentfekvés során	33.77 \pm 14.03	13.35 \pm 11.43	7.54 \pm 2.86
Terhességi kor a fertőzés kezdetén (hét)	31.30 \pm 3.09	30.27 \pm 5.46	31.05 \pm 4.74

A két NLR-érték prediktív potenciáljának és a potenciálisan halálos kimenetelű COVID-19 esetek korai azonosításában való hasznosságának vizsgálatához ROC elemzéseket végeztünk. Az első napi NLR-értékek esetén egy 15,22-es küszöbértéket határoztunk meg, amely 50%-os érzékenységgel, 93,33%-os specificitással és 66,0%-os görbe alatti területtel (AUC) rendelkezett. A legmagasabb NLR-értékek elemzése során egy 18,05-es küszöbértéket kaptunk, amely 100%-os érzékenységet és 86,67%-os specificitást mutatott, míg a második ROC elemzés AUC-értéke 94,0% volt.

4.2 Második vizsgálat

A 123 várandóست két csoportba soroltuk: az enyhe/közepesen súlyos állapotú betegek (1. csoport), akiknél nem volt szükség gépi lélegeztetést támogató eszközre a COVID-19 alatt (n = 96), illetve a súlyos COVID-19-ben szenvedő betegek (2. csoport), akiknél a betegség valamely pontján gépi lélegeztetésre volt szükség.

Elemeztük a kórházi felvétel napján mért NLR-értéket, és meghatároztuk, hány beteg NLR-értéke volt normál tartományban a kórházi kezelés első napján. Ezt követően megvizsgáltuk a teljes kórházi tartózkodás alatt regisztrált legmagasabb NLR-értéket, és megfigyeltük, hány terhes nőnek volt normál tartományban az NLR-értéke a kórházi tartózkodás teljes ideje alatt.

A korcsoporton kívül minden vizsgált változó szignifikáns különbséget mutatott a két betegcsoport között; a csoportok életkor szempontjából homogének voltak.

6. Táblázat A betegek klinikai és laboratóriumi értékeinek összehasonlítása az 1. csoport (enyhe és közepes esetek) és a 2. csoport (súlyos esetek) között, $p=0,05$ szignifikancia szinten

	1.csoport ($n = 96$)	2.csoport ($n = 27$)	p- érték
Életkor (év)	33.2 ± 3.7	33.3 ± 5.09	0.91
Felvétel napján mért NLR- érték	5.85 ± 3.75	9.11 ± 5.43	<0.05
A páciensek száma, akiknél a felvétel napján az NLR- érték normal tartományban volt	29 (30.2%)	1 (3,7 %)	<0.05
Csúcs NLR-érték a kórházi tartózkodás alatt	$6,7 \pm 4.02$	22.3 ± 16.3	<0.05
A páciensek száma, akiknél az NLR-érték végig normal tartományban maradt	20 (20.8%)	0 (0.0 %)	<0.05

5. Következtetések

A SARS-CoV-2 vírust először 2019 végén észlelték Kínában, Vuhan városában. Az általa okozott világjárvány gyorsan végigsöpört az egész világon. 2019 vége óta több mint 776 millió fertőzött esetről tudunk, és legalább 7 millió ember vesztette életét. A vírus váratlanul érkezett, az egészségügyi rendszer nem volt felkészülve, és az orvosok, valamint a járványügyi szakemberek is tapasztalatlanok voltak, mivel nem volt korábbi gyakorlatuk ilyen típusú helyzetekben. A terhes nőket, mint az élet sok más területén, kiemelt figyelem övezte. A fokozott aggodalom teljesen érthető, mivel nem álltak rendelkezésre egyértelmű terápiás ajánlások, és ezekben az esetekben két vagy több ember életéről kellett dönteni. A COVID-19 infekció kapcsán megállapítást nyert, hogy az egészséges terhes nők esetében nem szükséges súlyosabb lefolyásra számítani. Ugyanakkor a terhességgel járó bizonyos kórképek lefolyását súlyosbíthatja a COVID-19. Továbbá súlyosabb COVID-19 fertőzésre számíthatunk azoknál a terhes nőknél, akiknél más komorbiditások is jelen vannak.

Megállapítások

- 1) A szakirodalomban ismert prediktív tényezők mellett, mint az előrehaladott anyai életkor, a megemelkedett gyulladásos paraméterek, és a képző eljárások során észlelt jellemző eltérések, az NLR értéke is hasznos tényező lehet a terhes nők esetében. Ez segítséget nyújthat az orvosoknak, hogy mely várandós monitorizálása érdemel kiemelt figyelmet az infekció során.

- 2) Ugyan kihívást jelent a páciens csúcs NLR értékének pontos idejét előre jelezni, fontos, hogy szigorú megfigyelés alatt tartsuk azokat a COVID-19-cel fertőzött várandósokat, akiknél rendkívül magas NLR-értéket mérünk (ROC elemzésünk szerint 18,05 felett határoztunk meg) kórházi kezelésük bármely szakaszában. Az extrém módon megemelkedett NLR szintek potenciálisan a súlyosabb, akár végzetes kimenetelű infekció lefolyásának jelzői lehetnek, amely esetben fokozott klinikai figyelemre van szükség.

- 3) A kutatásunkban bemutatott eredmények alátámasztják, hogy az emelkedett NLR-értékek fontos prediktív markerei lehetnek a várandósság alatt lezajló súlyos SARS-CoV-2-fertőzésnek. Eredményeink értelmében mind a kórházba kerülés napján mért emelkedett NLR értékek, mind a kórházi tartózkodás teljes ideje alatt tapasztalt kiugró értékek súlyosabb kimenetelű fertőzést jelezhetnek előre.

6. A jelölt publikációi

Tézishez kapcsolódó publikációk:

Supák, Dorina, Balázs Turi, Bence Géza Kovács, Nándor Ács, Balázs Mészáros, Zoltán Kukor, and Sándor Valent. 2024. “A Normáltartományban Maradó NLR (Neutrophil-Lymphocytá Arány) Prediktív Értéke a Várandósság Alatt Jelentkező SARS-CoV-2 Fertőzésben.” *ORVOSI HETILAP* 165 (27): 1035–1039. doi:10.1556/650.2024.33065.

IF: 0,8

Supák, Dorina, Balázs Mészáros, Balázs Turi, Zoltán Herold, Zoltán Kukor, and Sándor Valent. 2023. “Predicting Potentially Fatal COVID-19 Disease in Pregnant Patients Using the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR).” *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE* 12 (21). doi:10.3390/jcm12216896.

IF: 3,0

Supák, Dorina, Balázs Mészáros, Márta Nagy, Dániel Gáspár, László J. Wagner, Zoltán Kukor, and Sándor Valent. 2022. “Case Report: COVID-19 Infection in a Pregnant 33-Year-Old Kidney Transplant Recipient.” *FRONTIERS IN MEDICINE* 9. doi:10.3389/fmed.2022.948025.

IF: 3,1

Ács, N, and D Supák. 2020. “A COVID-19-Járvány Szülészeti Vonatkozásai.” *ORVOSKÉPZÉS* 95 (3): 539–543.

Tézishez nem kapcsolódó publikációk:

Kovács, Bence Géza, Gergely Asbóth, Dorina Supák, Balázs Mészáros, Tamás Marton, Nándor Ács, Sándor Valent, and Zoltán Kukor. 2024. “Inositol-Exchange Activity in Human Primordial Placenta.” *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 25 (6). doi:10.3390/ijms25063436. IF: 4,9

Pánczél, Zita, Dorina Supák, Bence Kovács, Zoltán Kukor, and Sándor Valent. 2020. “A Pravasztatin Hatása Tetrahydrobiopterin-Érzékeny És -Rezisztens Praeclampsziás Placenták NO-Szintáz-Aktivitására.” *ORVOSI HETILAP* 161 (10): 389–395. doi:10.1556/650.2020.31670. IF: 0,545

Markus, B, K Voros, D Supak, Z Melczer, K Cseh, and L Kalabay. 2017. “Association of PPAR Alpha Intron 7 G/C, PPAR Gamma 2 Pro12Ala, and C161T Polymorphisms with Serum Fetuin-A Concentrations.” *PPAR RESEARCH* 2017. doi:10.1155/2017/7636019. IF: 3.386

Supák, Dorina, Jennifer Adeghate, Éva Baranyai, Károly Cseh, and Zsolt Melczer. 2014. “Emelkedett Szérum Acilált Ghrelin- És Resistinszintek Összefüggése a Terhességi Testsúllyal, Az

Inzulinrezisztenciával És a Magzat Antropometriai Paramétereivel.” MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 77 (5): 6–14.

Erős, Erika, Anett Hajós, Réka Kovács, and Dorina Supák. 2012. “A Pozitív Családtervezés Gyakorlata Az Országos Gyermekegészségügyi Intézetben – Az Elmúlt Hat Év Tükrében.” ORVOSI HETILAP 153 (42): 1667–1673.
doi:10.1556/OH.2012.29470.

Erős, Erika, and Dorina Supák. 2010. “Szexuális Felvilágosítás: Eleget Teszünk-E a Kamaszokért?” GYERMEKGYÓGYÁSZAT 61 (6): 54–57.

ΣIF: 15,731