

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetelét  
meghatározó néhány tényező klinikai vizsgálata**

Dr. László István

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2024

# Kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetelét meghatározó néhány tényező klinikai vizsgálata

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. László István okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája  
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Balla József, az MTA lev. tagja

Prof. Dr. Gál János, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék  
Könyvtára

2024. szeptember 3., 11 órától

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Babik Barna, PhD

Dr. Veres Katalin Ágnes, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Balla József, az MTA lev. tagja

Prof. Dr. Gál János, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület  
Tanterme

2024. szeptember 3., 13 órától

# 1. Bevezetés

Az intenzív osztályokon végzett oki és szervfunkciókat támogató szupportív kezelések célja a betegek halálának elkerülése, a további állapotromlás és a szövődmények megelőzése, végső soron pedig a páciensek gyógyulása, az intenzív osztályos, majd kórházi elbocsátásukat követő életminőségük minél teljesebbé tétele. Ezen célok elérésének objektív mérése elengedhetetlen az intenzív osztályos tevékenység minőségének értékelése és annak fejlesztése szempontjából. A fenn említett célokat figyelembe véve a kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetele több szempontból vizsgálható. A különféle kimeneti markerek legfontosabb csoportjai a következők:

- Mortalitás (pl. intenzív osztályos, intrahospitális, 30 / 60 / 90 stb. napos, betegség-specifikus)
- Adverz események, szövődmények előfordulása („events of interest”, pl. különféle fertőzések)
- Az erőforrások felhasználásának és a költségek mérőszámai („resource utilization and cost”, pl. intenzív osztályos ágykihasználtság, lélegeztetési napok száma, vesepótló kezelési napok száma, intenzív osztályos tartózkodás tartama, intenzív osztályos visszavételek aránya stb.)
- Beteg-specifikus, az intenzív osztályos, ill. kórházi kezelést követő életminőséget, funkcionális (szomatikus, kognitív és mentális) státuszt jellemző markerek

A fentiek közül az általános gyakorlatban az intenzív osztályos kimenetelt leggyakrabban a mortalitási adatokkal jellemzik, mivel a mortalitás egy (mind az ellátók, mind a betegek szempontjából) fontos, numerikusan kifejezett, konkrét végpont, ami könnyen visszakereshető és követhető a kórházi adatbázisokban. Mindazonáltal ez a szám igen nagy szórást (10-50%) mutat a különféle közleményekben.

Saját intézetünk, a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Központi Intenzív Osztályán a 2022. évben összesen 823 beteget kezeltünk; a betegek közül 150 fő hunyt el az intenzív osztályos bennfekvés alatt (intenzív osztályos össz-mortalitás 18,22%) és további 34 fő az intenzív osztályos elbocsátást követően nem sokkal, még ugyanazon kórházi bennfekvése kapcsán (hospitális össz-mortalitás 22,3%).

Az adatok értékelése során fontos meghatározni, hogy milyen faktorok befolyásolják a kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetelét, mortalitását. A nemzetközi szakirodalmi hivatkozások alapján az alábbiak a legfontosabbak:

- Az intenzív osztályos felvételt indokló kórállapot
- Krónikus társbetegségek
- Beteg életkora
- Aktuális kórállapottal kapcsolatos terápiás beavatkozások
- Esetleges szövődmények
- Humán faktor (az ellátásban résztvevő egyének, a team és a rendszer szintjén)

Az itt felsorolt tényezők tulajdonképpen egymással összefüggő, egymást is befolyásoló nagy kategóriák, amelyek több, részben hozott, nem befolyásolható, részben befolyásolható további tényezőkre bonthatók. Ezek összessége határozza meg végül az egyes beteg intenzív osztályos kezelésének sikerességét és a kezelés utáni életminőséget is. Egy értekezés keretein belül lehetetlen feladat lenne valamennyi befolyásoló tényező komplex vizsgálata. Mi éppen ezért néhány, az elmúlt esztendőkből a klinikánk életében jelentősebb kihívások tanulmányozását tűztük ki célul. Ezen dolgozat témája a *COVID-19 (2019-ben kitört, koronavírus okozta járványos megbetegedés) betegekben kialakuló hemopoetikus stressz-válasz, a szepsziszhez társuló CIP („critical illness” polineuropátia) és az intenzív osztályos betegek transzportjának tanulmányozása.*

## 2. Célkitűzések

1. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nagyerdei Campusán 2021. február 1. és 2021. március 31. között kezelt valamennyi COVID-19-ben szenvedő betegeknél annak tanulmányozását tűztük ki célul, hogy megfigyelhető-e összefüggés a hemopoetikus stressz-válasz és a betegek kritikus állapota, valamint a betegség fatális kimenetele között.
2. Egy második analízis során (ugyanezen betegcsoportban) arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy a hemopoetikus stressz-válasz valamelyik paramétere alkalmas-e az intenzív ellátást igénylő betegeknél a prognózis becslésére.

3. Második vizsgálatunkban szeptikus betegekben prospektíve követtük a CIP (critical illness polyneuropathy) kialakulásának dinamikáját az intenzív osztályos felvételt követő első 5 napban és korrelációt kerestünk az elektrofiziológiai paraméterek változása, a klinikai tünetek súlyossága és a betegek kimenetele között.
4. Értekezésem harmadik részét megalapozó közlemény egy nemzetközi felkérésre készült összefoglaló apropóján az aneszteziológus feladatait veszi csokorba a műtőtől az intenzív osztályos szállításig, egyszersmind azzal a céllal is, hogy az ezzel kapcsolatos gyakorlatunk protokollja felülvizsgálatra kerüljön.

### **3. Betegek és módszerek**

#### ***3.1 A hemopoetikus stressz válasz tanulmányozása COVID-19-ben szenvedő betegekben***

Ez a vizsgálat a 2021. február 1. és 2021. március 31. közötti időszakban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ COVID Centrumába felvett, COVID-19-ben szenvedő betegek prospektíven gyűjtött adatainak retrospektív leíró elemzése.

Ebben az időszakban 258, intenzív ellátást nem igénylő, enyhébb tüneteket mutató COVID-19 pozitív eset fordult elő és 104 beteget kezeltünk az intenzív osztályon. Az elemzés során azokat a betegeket is intenzív terápiás betegeknek tekintettük, akik enyhe tünetekkel jelentkeztek felvételre, de betegségük későbbi szakaszában intenzív osztályos kezelést igényeltek.

A gyógyszeres terápiát a helyi protokollunk szerint indítottuk el, amely az akkor aktuális nemzetközi irányelveken alapult: A fertőzés korai szakaszában (1. stádium) a terápia acetilszalicilsav, kis molekulatömegű heparin és vírusellenes gyógyszerek (remdesivir, favipiravir vagy bamlanivimab) alapú voltak. A 2. stádiumban (amelyet tüdő- vagy egyéb szervi megnyilvánulások jellemeznek) a fentiek mellett kortikoszteroid terápia, vagy immunszuppresszió is felmerült (O<sub>2</sub>-igény, súlyos tünetek, 2/b stádium kapcsán). A 3. szakaszban (hiperinflammációs fázis) a gyógyszeres terápia immunszuppresszív szereken (tocilizumab vagy baricitinib), kortikoszteroidokon és citokin adszorbens terápián alapult. Az intenzív osztályra történő felvételtől az intenzív osztályos orvosok döntöttek a SAPS (Simplified Acute Physiology Score) kritériumok alapján. A lélegeztetési stratégia egy olyan belső

protokollon alapult, amelyet a Német Tüdőgyógyászati Társaság (DGP) állásfoglalásából vettünk át.

A prospektíven összegyűjtött klinikai és laboratóriumi adatokat a betegek elektronikus kórlapjaiból gyűjtöttük ki. Jelen elemzésünkben csak a gyulladással, véralvadással kapcsolatos és a hemopoetikus stresszre vonatkozó paramétereket vettük figyelembe. Az áttekinthetőség kedvéért minden esetben a kórházi kezelés során mért paraméterek normálistól leginkább eltérő értéke szerepelt az elemzésben, mert az volt a koncepciónk, hogy ez tükrözze leginkább a COVID-19 fertőzés által kiváltott kóros elváltozás legsúlyosabb formáját.

### Laboratóriumi módszerek

- *A hemoglobint* cianidmentes, fotometriás módszerrel mértük, ahol a sejteket nátrium-lauril-szulfát (SLS) hozzáadásával lizáltuk. Így a hemoglobin szulfatált származékká alakul, és a fényelnyelést 564 nm-en mérik. Az elemzéshez Siemens Advia 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA) hematológiai analizátort alkalmaztunk.
- *WBC (fehérvérsejt-szám), IG (éretlen granulocita szám)*: Az előkezelés után a sejtek egyenként haladnak át egy lézersugáron a hidrodinamikus fókuszáláshoz. Az előre, oldalirányba szórt fényt és a mieloperoxidáz aktivitást észlelik és elektromos impulzusokká alakítják. A fehérvérsejteket kétváltozós szórási diagramokon jelenítik meg, ami a fehérvérsejtek abszolút számát és alosztályait eredményezi. Az elemzéshez Siemens Advia 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA) hematológiai analizátort alkalmaztunk.
- *PLT (vérlemezke-szám), MPV (átlagos vérlemezke-térfogat), PDW (vérlemezke eloszlási szélesség), Htc (HemaToCrit), RBCDW (vörösvértestt eloszlási szélesség)*: Siemens Advia 2120i analizátorok (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA) áramlási citometrián alapuló módszerét alkalmaztunk a vérlemezke- és vörösvérsejtszám (PLT és RBC) meghatározására, a PLT-k és a vörösvértestek kétváltozós szórás- és hisztogramokon való megjelenítésével. Az impedancia változása arányos a sejtterfogattal, ami a sejtszámot és a térfogat mértékét eredményezi. Az MPV, PDW és

RDW értékeket PLT és RBC hisztogramok alapján határoztuk meg. A Htc számított paraméter volt.

- *NRBC (Nucleated Red Blood Cell Count)*: a mérések áramlási citometriás módszeren alapultak (Sysmex XN Sysmex America, Inc. Lincolnshire, IL, USA)
- *CRP (C-Reactive Protein)*: vénás vérből, fotometrián alapuló immunturbidimetriás módszerrel, a Roche Cobas 8000 moduláris sorozatával (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) mértük.
- *Procalcitonin (PCT)*: a PCT-t kétlépcsős szendvics immunoesszével, sztreptavidin mikrorészecskékkel és elektrokemilumineszcenciás detektáló rendszerrel (Roche Cobas 8000; Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) mérték.
- A *D-dimert* latex-fokozott turbidimetriás immunoesszével határoztuk meg (Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, USA).

### Statisztikai elemzés

Az adatokat első lépésben normalitás tesztnek vetettük alá. A normális eloszlású adatokat a megfelelő t-teszt segítségével, míg a nem normális eloszlásúakat Mann-Whitney teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kategórikus adatok elemzésére khi-négyzet próbát használtunk. Az átlagos vérlemezke térfogat és a vérlemezke szám közötti összefüggés vizsgálatára Pearson analízist használtunk. A statisztikai elemzések eredményeit  $p < 0.05$  érték esetén tekintettük statisztikainak jelentősnek.

### **3.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) súlyosságának és klinikai lefolyásának vizsgálata szeptikus betegekben**

Másik vizsgálatunk egy obszervációs, prospektív eset-sorozat vizsgálat volt, melyet a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika 18 ágyas Központi Intenzív Osztályán végeztünk. Ennek során neurofiziológiai vizsgálatokkal követtük szeptikus betegekben a polineuropátia kialakulásának dinamikáját. A vizsgálat protokollját a DE Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta. Minden esetben vagy a betegektől, vagy azok nyilatkozattételre jogosult hozzátartozóitól kértünk írásos beleegyezést a vizsgálatok elvégzéséhez. A beutaláskor a szepszis klinikai kritériumait teljesítő, legalább APACHE II (Acute

Physiology And Chronic Health Evaluation) 12, vagy súlyosabb betegeket válogattunk be a vizsgálatba, a többszervi érintettség számától függetlenül. Kizáró tényezők voltak az alábbiak: a szepszist megelőzően megállapított központi idegrendszeri megbetegedés és neuromuszkuláris betegség. Valamennyi betegünk a klinikai szükségleteinek megfelelő standard sebészi, illetve gyógyszeres kezelésben részesült. A gyógyszeres kezelés magában foglalta a folyadék reszuscitációt, a vasoaktív szerek alkalmazását, a tenyésztések alapján célzottan alkalmazott antibiotikum kezelést is. A szervtámogató kezelések során a klinikai kép alapján a szakma szabályainak megfelelően gépi lélegeztetést és vesepótló kezelést is alkalmaztunk. Izomrelaxánsok alkalmazására kizárólag az esetlegesen szükséges műtéti anesztéziák során került sor, az intenzív osztályos lélegeztetéshez egyetlen alkalommal sem került sor neuromuszkuláris blokkoló szer használatára. A betegsúlyosság monitorozása céljából napi rendszerességgel követtük az APACHE II, a SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) és a SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) pontszámokat.

### Neurofiziológiai vizsgálatok

Valamennyi beteg esetén az intenzív osztályos beutalást követő 48 órán belül tájékozódó neurológiai vizsgálatot és mindkét oldali szenzoros és motoros ideg vezetési sebesség vizsgálatot végeztünk a nervus medianuson és a nervus ulnarison. A vizsgálatokat ezt követően minden betegben négy egymást követő napon is elvégeztük. Azokban az esetekben, ahol sebészi beavatkozásra (és következményes neuromuszkuláris blokkoló alkalmazására) volt szükség, az aznapi vizsgálatot elhalasztottuk és az elektroneurográfias vizsgálat előtt repetitív nervus ulnaris ingerléssel kizártuk a reziduális neuromuszkuláris blokkoló hatást. Az első 5 napos periódust követően heti rendszerességgel megismételtük az elektroneurográfias (ENG) vizsgálatokat.

A mérésekhez ágy mellett alkalmazható elektroneurográfias készüléket használtunk 2 csatornás Keypoint Electroneurograph (Alpine Biomed Aps, Skovlunde, Denmark). Az ingerlésekhez és az izomválaszok regisztrálásához a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott bőrfelszíni elektródokat használtunk. A motoros ideg vezetési sebességek meghatározásához a nervus medianus ingerlését végeztük el a könyökhajlatban és a csukló voláris felszínén. A nervus ulnaris motoros ingerlését a könyök sulcus nervi ulnarisának

megfelelően végeztük. A szenzoros idegek vezetési sebességének meghatározásához az ingerlést az ujjak alappercének megfelelően végeztük és az orthodróm módon végzett regisztráció a csuklónál történt. A motoros stimuláció során emelkedő intenzitású ingerlést végeztünk, hogy meghatározzuk, milyen ingererősség mellett kapjuk a legjobb összetett izom akciós potenciált (CMAP: compound muscle action potential). Ehhez hasonlóan, a szenzoros ingerek vonatkozásában szintén emelkedő intenzitású ingerlés mellett meghatároztuk az optimális inger erősségét, amelynél a leoptimálisabb érzőideg akciós potenciál (SNAP: sensory nerve action potential) volt nyerhető. A klinikai gyakorlatnak megfelelően a vizsgálattal érintett bőrterületek hőmérsékletét 32 °C fölött tartottuk, hogy a megfelelő regisztrációs körülmények biztosítottak legyenek. Amennyiben jelentős elektrolit eltéréseket észleltünk, az ENG vizsgálatokra csak ezek normalizálódását követően került sor. A polineuropátia vizsgálati protokoll irányelveinek megfelelően minden esetben kísérletet tettünk a nervus peroneus és a nervus suralis tanulmányozására is. Ezek a vizsgálatok (elsősorban a nervus peroneus esetén) azonban olyan jelentős számban vezettek nem értékelhető regisztrátumokhoz mind a CMAP, mind a SNAP vonatkozásában, hogy a további értékelés során ezeket nem használtuk.

Az egymást követő elektroneurográfias méréseket minden esetben ugyanaz a vizsgáló végezte (Dr. Nemes Réka).

A vizsgálatok kontrollcsoportjaként a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikája Elektrofiziológiai Laboratóriumában egészséges személyeken (n=21) végzett vizsgálatok eredményei szolgáltak; a nem és életkor szerinti egyeztetésről a két csoport között gondoskodtunk. Ezek alapján a nervus medianusra és a nervus ulnarisra vonatkozó idegvezetési sebességek alsó határát 5 m/s-ban határoztuk meg. A CMAP-ra vonatkozó, általunk elfogadott alsó határérték 5 mV volt, az SNAP-ra vonatkozóan pedig mind a nervus medianusra, mind pedig a nervus ulnarisra 5  $\mu$ V.

Elsődleges célunk az volt, hogy az idegi funkciók általános jellemzésére alkalmas paramétereket használjunk az értékelés során. Ennek megfelelően Witt és munkatársai [282] javaslata alapján mind a motoros, mind pedig a szenzoros idegekre vonatkozóan motoros (MNCI: motor nerve conduction index), illetve szenzoros (SNCI: sensory nerve conduction index) vezetési indexet számítottunk. Az indexek számítására az alábbi módon került sor: az adott betegben mért amplitudót elosztottuk a kontroll csoport amplitúdójával, átlagoltuk, majd 100-zal megszoroztuk, így tulajdonképpen a kontroll csoportéhoz viszonyított százalékos

értéket kaptunk, amely mind motoros, mind szenzoros idegek vonatkozásában az adott ideg vezetési indexének felelt meg. Ezeket az indexeket használtuk aztán később arra, hogy az idegek állapotát a követéses vizsgálatok során jellemezni tudjuk, illetve arra is, hogy a klinikai tényezőkkel való korrelációt elvégezzük.

Minden betegben korreláltattuk a kritikus állapot súlyosságát jellemző súlyossági pontszámot a betegek aktuálisan mért CMAP és SNAP értékeivel, valamint a fentiek alapján számított idegi funkciót jellemző index értékekkel is.

A motoros és a szenzoros idegi funkciókat egymástól elkülönítetten értékeltük. Ennek szakmai indoka az volt, hogy a korábbi vizsgálatok tanúsága szerint kritikus állapotú betegekben a motoros idegek érintettsége kifejezettebb lehet [259], ezért azt gondoltuk, hogy ebben a betegcsoportban, ahol a kritikus állapotú betegek neuromuszkuláris diszfunkcióját tanulmányozzuk, ez jobban jellemzi majd a folyamat kialakulását és lefolyását. Három betegünkben az 5 napos utánkövetési időszak során csak négy vizsgálatot tudtunk elvégezni, mert két betegünk elhunyt, 1 betegünket pedig további kezelés céljából egy másik ellátóhelyre helyeztünk át.

### Statisztikai elemzés

Az előzetes normalitás tesztek eredményeinek megfelelően medián és interquartilis értékeket adtunk meg az adatok interpretációja során. Az elektrofiziológiai paraméterek összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet használtunk. Az elektrofiziológiai indexek és a betegség súlyossági pontok közötti korreláció analízisét Spearman teszttel végeztük. Minden esetben  $p < 0.05$  értéket fogadtuk el a statisztikai szignifikancia határértékeként.

## **4. Eredmények**

### ***4.1 A hemopoetikus stressz válasz tanulmányozása COVID-19-ben szenvedő betegekben***

A vizsgálat során összesen 206, hospitalizált COVID-19-pozitív esetet tanulmányoztunk: 96 nőt és 110 férfit. A vizsgált betegpopulációból 95 olyan beteg volt, akik a kórházi

tartózkodás idején intenzív osztályos ellátást igényeltek. A teljes betegcsoportban az össz-mortalitás 37% volt. A meghalt és túléltek között nem találtunk különbséget az életkor és a nem vonatkozásában. A kísérőbetegségek gyakorisága hasonló volt a túléltek és a meghalt csoportban. Egy kivétel volt ez alól: a krónikus vesebetegség, amely gyakrabban fordult elő a fatális kimenetelű betegekben. Azokban a betegekben, akiknek legalább 3 társbetegségük volt a COVID-19 fertőzés mellett, a mortalitás szintén magasabbnak bizonyult. Noha a tüdőérintettség %-os mértéke lényegesen magasabb volt az elhunyt csoportban, ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia határértékét. Az adatokat az 1. táblázatban mutatjuk be.

Paraméter	Meghalt (n=76)	Túléltek (n=130)	P-érték
Életkor (év)	67 (59.5-74)	65 (52-71)	P=0.56
Nő/Férfi	35/41	61/69	P=0.87
Elhízás (Igen/Nem)	22/54	36/94	P=0.84
Hipertónia (Igen/Nem)	62/14	97/33	P=0.25
Diabétesz (Igen/Nem)	19/57	44/86	P=0.14
Kardiovaszkuláris betegség (Igen/Nem)	43/33	63/67	P=0.26
Pulmonális betegség (Igen/Nem)	20/56	39/91	P=0.57
Központi idegrendszeri betegség (Igen/Nem)	17/59	36/94	P=0.39
Vesebetegség (Igen/Nem)	9/67	2/128	P<0.01
Malignitás (Igen/Nem)	8/68	14/116	P=0.95
Autoimmun betegség (Igen/Nem)	11/65	12/118	P=0.24

1. táblázat – A teljes COVID-19 csoport klinikai és laboratóriumi jellemzői. A csoportosítás alapja a túlélés, illetve a fatális kimenetel. Median értékek és 25-75%-os IQR kerültek megadásra.

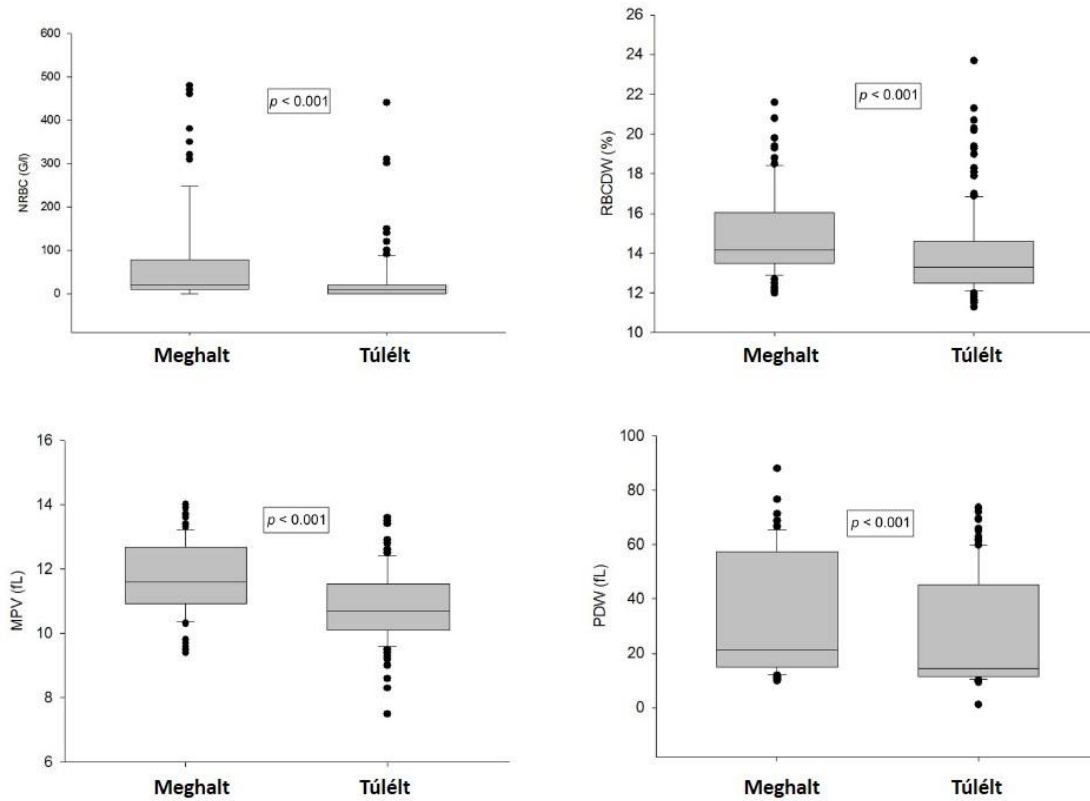
>3 komorbiditás (Igen/Nem)	41/76	40/130	P=0.03
Terhesség (Igen/Nem)	0/76	2/130	P=0.28
Tüdőérintettség a beutaláskori CT-n (%)	50 (20-70)	30 (15-70)	P=0.084
Hgb (g/L)	116.5 (95.5-129.0)	127.5 (111.0-140.0)	P< 0.001
Htc (%)	0.35 (0.28-0.39)	0.37 (0.34-0.41)	P< 0.01
WBC (G/L)	13.8 (8.8-20.1)	11.1 (7.4-15.3)	P< 0.01
PLT (G/L)	202.5 (132.5-326.5)	272.0 (193.0-351.0)	P< 0.01
CRP (mg/L)	77.5 (21.6-168.1)	20.8 (6.1-99.8)	P< 0.001
PCT (µg/L)	0.35 (0.1-1.3)	0.1 (0.1-0.3)	P< 0.001
D-dimer (mg FEU/L)	1.51 (0.89-3.6)	1.12 (0.5-3.2)	P< 0.05

1. táblázat (folytatás) – A teljes COVID-19 csoport klinikai és laboratóriumi jellemzői. A csoportosítás alapja a túlélés, illetve a fatális kimenetel. Median értékek és 25-75%-os IQR kerültek megadásra.

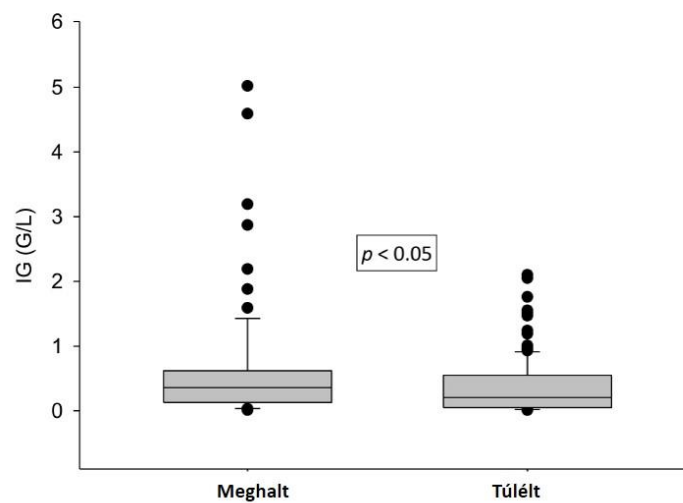
*A teljes COVID-19 betegpopuláció laboratóriumi leleteinek összehasonlítása a túlélő és a fatális kimenetelű csoportban*

A fatális kimenetelű betegekben a hemoglobin és hematokrit értékek, valamint a trombocita szám alacsonyabbak, a fehérvérsejt szám és a D-dimer értékek magasabbak voltak, mint azokban, akik túléltek a COVID-19 infekciót. A gyulladást jellemző paraméterek közül a C-reaktív protein és a prokalcitonin szint is magasabbnak bizonyult azokban a betegekben, akik elhunytak. A teljes populációt jellemző, a hemopoetikus stressz-re utaló paramétereket az 1. ábrán mutatjuk be, külön csoportosítva a túlélő és a COVID-19 fertőzés következtében meghalt betegek eredményeit. Látható, hogy a fatális kimenetelű betegcsoportban a magas vörösvértestek aránya (NRBC), valamint a vörösvérsejt-eloszlási szélesség (RBCDW) is magasabbnak bizonyult. Ezzel megegyező módon, az átlagos vérlemezke-térfogat (MPV) és a vérlemezke-eloszlási szélesség (PDW) is szignifikánsan magasabb volt azokban a COVID-19 fertőzöttekben, akik meghaltak. A teljes populációban szignifikáns negatív korrelációt találtunk az átlagos vérlemezke-térfogat és a trombocita szám között (Pearson korrelációs koefficiens:  $-0.39$ ;  $p < 0.001$ ), és ez a teljes betegcsoporton kívül az intenzív kezelést nem

igénylő betegcsoportra is jellemzőnek bizonyult (Pearson korrelációs koefficiens:  $-0.42$ ;  $p < 0.001$ ). Az éretlen granulocita formák számában enyhe, de statisztikailag szignifikáns emelkedést találtunk azokban a betegekben, akiknek kimenetele fatális volt (2.ábra).



1. ábra – A hemopoetikus stressz paramétereinek (NRBC, RBCDW, MPV, PDW) vizsgálata a teljes COVID-19 betegpopulációban. A csoportosítás alapja a fatális kimenetel vs. túlélés volt.



2. ábra – Az éretlen granulociták száma (IG) a teljes COVID-19 betegpopulációban. A csoportosítás alapja a fatális kimenetel vs. túlélés volt.

Egy következő analízisben azt vizsgáltuk, van-e összefüggés a tüdőérintettség súlyossága és a hemopoetikus stresszre utaló laboratóriumi paraméterek között. A teljes betegpopulációban nem tudtunk kimutatni összefüggést a fertőzéssel érintett tüdőterületek %-os aránya, valamint a magas vörösvértestek (NRBC:  $r^2= 0.03$ ,  $p = 0.69$ ), az átlagos vérlemezke térfogat (MPV:  $r^2= 0.05$ ,  $p = 0.43$ ), a vérlemezke-eloszlási szélesség (PDW:  $r^2= 0.13$ ,  $p = 0.07$ ) és az éretlen granulociták száma (IG:  $r^2= 0.03$ ,  $p = 0.7$ ) között.

*A klinikai és a laboratóriumi paraméterek összehasonlítása az intenzív terápiás kezelést igénylő és nem igénylő COVID-19 betegek között*

Amennyiben aszerint csoportosítottuk a betegeinket, hogy igényeltek-e intenzív osztályos kezelést, vagy nem, akkor a kritikus állapotú betegekben mind a tüdőérintettség százalékos értéke, mind pedig a laboratóriumi paraméterek alapján statisztikailag jelentős különbségeket találtunk a két csoport között. A súlyos betegekben a gyulladásra jellemző laboratóriumi paraméterek emelkedett volta mellett az is egyértelmű volt, hogy a hemopoetikus stresszt jellemző laboratóriumi értékek (NRBC, IG, MPV, PDW) is szignifikánsan emelkedtek. A hemopoetikus stressz fokozódása tehát a betegség súlyosságának mértékével párhuzamosan megfigyelhető volt. A konkrét adatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

<b>Paraméter</b>	<b>ITO (n=95)</b>	<b>Nem-ITO (n=111)</b>	<b>P-érték</b>
Életkor (év)	65 (57-70)	67 (53-76)	p=0.14
Nő/férfi	35/60	60/51	Chi <sup>2</sup> =5.98, P=0.01
Tüdő érintettség (%)	60 (20-80)	20 (15-50)	p<0.001
Hgb (g/L)	121 (98,2-134)	126 (110.2-140)	p=0.03
Htc (%)	0,36 (0,29-0,39)	0,37 (0,33-0,41)	p=0.06
WBC (G/L)	14,5 (10,7-20,1)	9,2 (6,3-12,7)	p<0.001

2. táblázat – A teljes COVID-19 populáció klinikai és laboratóriumi jellemzői. A betegek csoportosítását az intenzív osztályos kezelési igény szükségessége alapján végeztük. Medián értékek és 25-75%- os IQR, illetve átlagértékek és standard deviáció kerültek megadásra, az adatok megoszlásától függően.

PCT (µg/L)	0,2 (0,1-0,9)	0,1 (0,1-0,3)	p<0.001
CRP (mg/L)	79,5 (19,5-149,1)	19,7 (4,3-84,4)	p<0.001
D-dimer (mg FEU/L)	2,1 (1,2-15,5)	0,9 (0,5-1,4)	p<0.001
NRBC (G/l)	20 (10-60)	10 (0-20)	p<0.001
RBCDW (%)	13,8 (13,0-14,9)	13,7 (12,5-15,1)	p=0.6
IG (G/L)	0,42 (0,20-0,75)	0,16 (0,04-0,39)	p<0.001
MPV (fL)	11,4±1,2	10,9±1,2	p<0.01
PDW (fL)	19,9 (13,7-57,7)	14,5 (11,6-44,7)	p<0.001

2. táblázat (folytatás) – A teljes COVID-19 populáció klinikai és laboratóriumi jellemzői. A betegek csoportosítását az intenzív osztályos kezelési igény szükségessége alapján végeztük. Medián értékek és 25-75%-os IQR, illetve átlagértékek és standard deviáció kerültek megadásra, az adatok megoszlásától függően.

#### Az intenzív osztályon kezelt COVID-19 betegekre vonatkozó elemzés

Az egyes klinikai és laboratóriumi eredmények csoportosítását elvégeztük a csak az intenzív osztályon kezelt populációban is. Ebben az analízisben az osztályozás szempontja az volt, hogy a betegek kimenetele jó volt (túlélés), vagy fatálisnak bizonyult. A rutin laboratóriumi paraméterek (Hgb, Htc, WBC, PLT, D-dimer) nem különböztek a két csoport között. Statisztikailag szignifikáns különbséget tulajdonképpen csak a gyulladásra jellemző rutin paraméterek (PCT, CRP) tudunk kimutatni (3. táblázat).

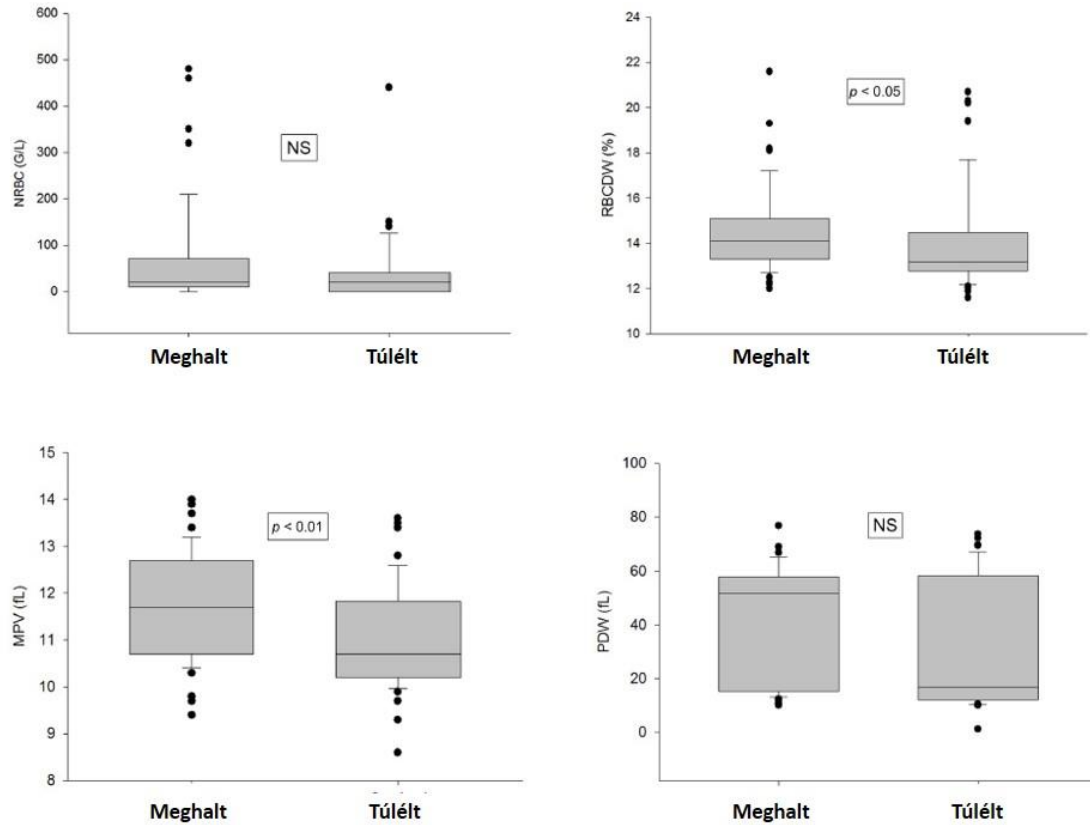
A magas vörösvérsejtek száma (NRBC) nem különbözött a túlélő és a fatális kimenetelű csoportban, de a vörösvérsejt-eloszlási szélesség (RBCDW) enyhén magasabbnak bizonyult az elhunytakban. Az átlagos vérlemezke térfogat (MPV) szintén magasabb volt a meghalt betegekben a túlélőkhöz viszonyítva, de a vérlemezke eloszlási szélesség (PDW) tekintetében nem találtunk különbséget (3. ábra).

Paraméter	Meghalt (n=49)	Túlélt (n=46)	P-érték
Életkor (év)	67 (59.0-72.2)	64 (53.2-67.0)	P< 0.05
Nő/férfi	15/34	20/26	Chi <sup>2</sup> = 6.49 P=0.01
Tüdő érintettség (%)	50 (28.7-76.2)	70 (20-80)	P=0.63
Hgb (g/l)	120.0 (95.7-129.5)	124.5 (108.0-136.0)	P= 0.11
Htc (%)	0.35 (0.28-0.39)	0.37 (0.33-0.39)	P= 0.16
WBC (G/L)	15.2 (10.2-20.0)	14.3 (11.6-20.1)	P= 0.76
PLT (G/L)	229.0 (128.7-365.2)	268.0 (193.0-367.0)	P= 0.189
CRP (mg/L)	90.8 (30.3-177.9)	52.1 (14.0-121.9)	P< 0.05
PCT (µg/L)	0.44 (0.1-1.5)	0.1 (0.1-0.5)	P< 0.05
D-dimer (mg FEU/L)	2.1 (1.4-14.2)	2.9 (1.1-16.3)	P=0.86

3. táblázat – Az intenzív osztályon kezelt COVID-19 betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlítása. Median értékek és 25-75%-os IQR kerültek megadásra.

#### A hemopoetikus stresszre utaló paraméterek összehasonlítása az intenzív ellátást igénylő túlélő és meghalt betegekben

A teljes intenzív populációban erős negatív korrelációt mutattunk ki az átlagos vérlemezke volumen (MPV) és a vérlemezke szám (PLT) között (Pearson korrelációs koefficiens:  $-0.37$ ;  $p < 0.001$ ). Az alcsoport analízis során kiderült, hogy ez a negatív korreláció csak az elhunyt betegekre volt jellemző (korrelációs koefficiens:  $-0.37$ ;  $p < 0.01$ ), a túlélő betegekre nem (korrelációs koefficiens:  $-0.27$ ;  $p = 0.06$ ). Az éretlen granulociták száma a két csoportban nem különbözött (Median:  $0.40$  CI:  $0.17-0.69$  vs.  $0.46$  CI:  $0.20-0.77$ ;  $p = 0.74$ ).



3. ábra – A hemopoetikus stresszre utaló paraméterek (NRBC, RBCDW, MPV, PDW) összehasonlítása az intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19 csoportban. A csoportosítás alapja a fatális kimenetel vs. túlélés volt. (NS: nem szignifikáns)

#### **4.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) súlyosságának és klinikai lefolyásának vizsgálata septicus betegekben**

Huszonegy kritikus állapotú (a beutaláskor APACHE II score  $\geq 12$ ) beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegek átlagos életkora  $63.52 \pm 16.9$  év, férfi: nő arány 15:6 volt. A beutaláskor az APACHE II score  $15.38 \pm 6.19$ , volt az átlagos SAPS II score  $37.95 \pm 12.43$ , az átlagos SOFA score  $7.14 \pm 3.28$  volt. A 4. táblázatban betegeink klinikai jellemzőit foglaltuk össze. Az intenzív osztályos felvétel időpontjában valamennyi beteg megfelelt a sepszis klinikai kritériumainak és valamennyi betegnél pozitív tenyésztési lelet igazolta az infekciós eredetet. A 21 beteg közül 10-ben septicus sokk klinikai tüneteit állapítottuk meg. Az első ENG vizsgálat időpontjában a 21 betegből 13 volt lélegeztetett és részesült ennek biztosításához analgosedációban. Ezekben a betegekben a klinikai vizsgálat során az izomtónus nem volt vizsgálható. A fennmaradó 8 beteg esetében, ahol az izomtónus vizsgálatára lehetőség nyílt, az intenzív osztályos felvétel időpontjában 3 betegben generalizált

izomtónus csökkenést találtunk, további 5 betegben az izomtónus ebben az időpontban normális volt. A végtagok saját reflexei (biceps, triceps, radius, ulna, patella és Achilles-reflexek) a klinikai vizsgálattal a 21 betegből 8 esetben voltak renyhék, ezek közül 6 volt olyan beteg, akinél az izomtónus vizsgálatakor renyhe izomtónus volt kimutatható, 2 betegben a rutin neurológiai vizsgálattal generalizált izomerő csökkenést figyeltünk meg.

#### *Az elektroneurográfias vizsgálatok eredményei:*

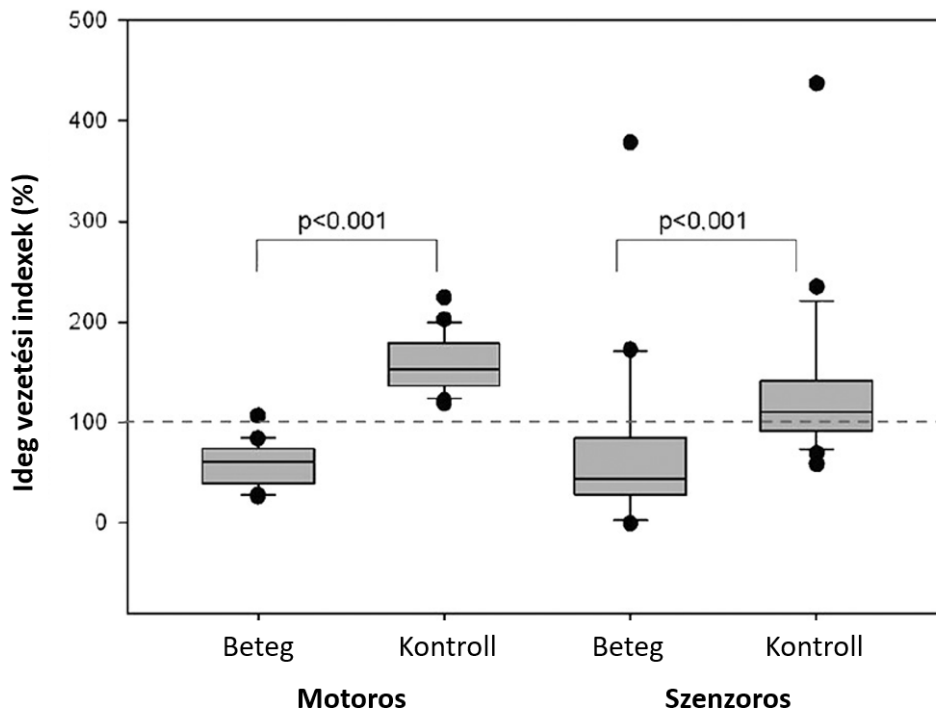
- A felvételt követő első vizsgálat során a 21 betegből 18-ban figyeltük meg a motoros (MNCI) és a szenzoros (SNCI) idegvezetési indexek legalább 20%-os csökkenését (ld. 4. táblázat). A két oldal között nem találtunk különbséget a mérések során, így aztán a kétoldali regisztrátumok eredményeit átlagoltuk és ezeket az értékeket használtuk az összehasonlító statisztika során. Mind a nervus medianus, mind pedig a nervus ulnaris összetett izom akciós potenciál (CMAP: compound muscle action potential) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges személyekben mért laboratóriumi referencia értékek; nervus medianus: 2.3 mV (IQR: 1.5/3.425) vs 8,4 mV (IQR: 6.7/9.4),  $p < 0,001$ ; nervus ulnaris: 2.9 mV (IQR: 2.18/3.88) vs 7.4 mV (IQR: 6.3/8.4),  $p < 0,001$ .

Ugyanezt figyeltük meg a szenzoros ideg akciós potenciál (SNAP: sensory nerve action potential) vonatkozásában is; nervus medianus: 2,1  $\mu$ V (IQR 1.2/4.33) vs 5.5  $\mu$ V (IQR 4.8/8),  $p < 0,001$ ; nervus ulnaris: 2  $\mu$ V (IQR 1.23/4) vs 5.2  $\mu$ V (IQR 4.1/6.4),  $p < 0.001$ . Megállapítható volt tehát, hogy az akciós potenciál amplitúdó csökkenés mind az idegek motoros, mind pedig a szenzoros rostjait érintette. A kalkulált medián motoros ideg vezetési index (MNCI) a vizsgált betegekben 61% (IQR 40.63/72.38) volt, szemben a kontroll személyek 153% (IQR 136.63/178.25) értékével ( $p < 0.001$ ). Ehhez hasonlóan a medián szenzoros ideg vezetési index (SNCI) kalkulált értéke betegeinkben 44% (IQR 29.25/75.13), a kontroll populációé pedig 110 % (IQR 92.63/140.99) volt ( $p < 0.001$ ). Az értékek összehasonlító elemzését a 4. ábrán mutatjuk be.

Az első vizsgálat alkalmával, a beutalást követően a 21 betegből 3-ban találtunk normális ENG vizsgálati eredményt (100-80% MNCI és SNCI), 8 betegben az indexek enyhe (80-50%), 10 betegben súlyos (<50%) amplitúdó-csökkenést mutattunk ki (4. táblázat). Miközben az idegek vezetési amplitúdója csökkent volt, a vezetési sebesség értékek csaknem minden esetben normálisnak bizonyultak.

	Nem (F/N)	Életkor (év)	Diagnózis	DM (+/-)	APACHE II	SAPS II	SOFA	SIRS, Szeptisz, Szeptikus sokk	Lélegeztetési üzem mód	MNCI/SNCI	5 napos követés	Heti követés	Kimenetel (MH/KIH)
01.	F	63	SAP	+	15	29	4	Szeptikus sokk		50-80 %	↓	↓	MH
02.	F	64	SAP	+	20	42	6	Szeptikus sokk	SIMV	50-80 %	↓		MH
03.	N	38	Hashártyagyulladás	-	13	35	5	Szepszis	SIMV	50-80 %	↑		KIH
04.	F	67	UTI	+	20	50	8	Szeptikus sokk	CPAP	<50 %	↑		KIH
05.	F	84	SAP	+	16	45	6	Szepszis	CPAP	<50 %	→		MH
06.	N	58	Hashártyagyulladás	-	13	32	6	Szeptikus sokk		<50 %	↑		MH
07.	F	51	SAP	-	15	39	9	Szeptikus sokk	IPPV	<50 %	↓		MH
08.	F	85	Epehólyag gyulladás	+	23	47	12	Szepszis		50-80 %	→	→	KIH
09.	F	79	Hashártyagyulladás	-	17	68	9	Szepszis	CPAP	50-80 %	→	↑	KIH
10.	F	36	SAP	-	12	17	4	Szepszis		80-100 %	→		KIH
11.	F	26	Hashártyagyulladás	-	16	28	9	Szeptikus sokk		80-100 %	↓	↑	KIH
12.	F	53	AAAR	-	18	45	9	Sokk	CPAP	50-80 %	↓	↓	MH
13.	F	70	SAP	+	13	31	5	Szepszis	CPAP	<50 %	↓	↓	KIH
14.	F	57	Tüdőgyulladás, ARDS	+	14	30	5	Szepszis	PRVC	<50 %	↓		KIH
15.	F	49	Perineális tályog	-	12	30	10	Szeptikus sokk		80-100 %	↓		KIH
16.	N	78	Hashártyagyulladás	+	20	58	8	Szeptikus sokk	CPAP	<50 %	↓		MH
17.	N	85	Sebfertőzés	+	20	48	6	Szepszis	CPAP	<50 %	→		KIH
18.	N	83	Ileusz, Hashártyagyulladás	-	19	51	6	Szeptikus sokk	CPAP	<50 %	↓		MH
19.	N	71	Nyelőcső-perforáció	-	12	40	10	Szepszis	SIMV	50-80 %	→	→	MH
20.	N	71	Mellhártyagyulladás	-	15	32	2	Szepszis		<50 %	→		MH
21.	N	66	Hashártyagyulladás	-	24	46	7	Szepszis		50-80 %	↑	↑	KIH

4. táblázat (előző oldalon) – A vizsgálatunkba bevont CIP-es betegek főbb klinikai jellemzői; F: férfi, N: nő, SAP: súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladás, UTI: húgyúti fertőzés, AAAR: hasi aorta aneurizma repedés, ARDS: heveny légzési distressz szindróma, DM: cukorbetegség, +: DM fennáll, -: DM nem áll fenn, SIMV: szinkronizált intermittáló kötelező légvételek, CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás, IPPV: intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés, PRVC: nyomás-regulált térfogat-kontrollált lélegeztetés, ↑: MNCI/SNCI emelkedés, ↓: MNCI/SNCI csökkenés, →: MNCI/SNCI stagnálás, MH: meghalt, KIH: kihelyezés az intenzív osztályról



4. ábra – Motoros és szenzoros ideg vezetési index értékek az első vizsgálat során az életkor szerint illesztett egészséges kontroll személyek értékeivel összehasonlítva. A szaggatott vonal a laboratóriumi referencia értékeket jelöli.

- Az ENG vizsgálatok eredményeinek változása az első 5 napos kezelési időszakban: az első 5 nap során 4 betegen az elektroneurografiás eredmények javulását, 7 betegen változatlan állapotot figyeltünk meg. A betegek csaknem felében (10 beteg) az első 5 nap alatt elektrofiziológiai szempontból rosszabbodás volt megállapítható (4. táblázat).
- Az egy hetes elektrofiziológiai vizsgálatot 8 betegnél tudtuk elvégezni. A fennmaradó betegek közül 7 beteg meghalt, újabb 6 beteget az intenzív osztályról kihelyeztünk és szervezési okok miatt nem tudtuk a követéses ENG vizsgálatot kivitelezni. A rendelkezésre álló 1 hetes mérési eredmények alapján a 8 beteg közül 3 betegen javulást, 2 betegen változatlan elektrofiziológiai státuszt és további 3 betegen rosszabbodást észleltünk.

*Összefüggés a felvételtkor rögzített elektrofiziológiai leletek és a betegek kimenetele között:*

Azok közül a betegek közül, akikben a felvételtkor végzett ENG vizsgálat normális volt, senki nem hunyt el. Ezzel szemben a felvétel időpontjában az enyhe ENG eltérésekkel diagnosztizált 8 betegünk közül 4 (4/8; 50%), a súlyos ENG eltéréseket mutató betegek közül a 10-ből 6 beteg (6/10; 60%) esetében volt fatális a kimenetel. Az 5 napos utánkövetési periódus során elektrofiziológiai javulást mutató betegek közül egy fő (1/4; 25%), a változatlan ENG eredményeket mutató betegek közül 3 (3/7;43%), míg az öt nap alatt rosszabbodó elektrofiziológiai eredményekkel diagnosztizált betegek közül 6 fő (6/10; 60%) halt meg az utánkövetéses időszakban.

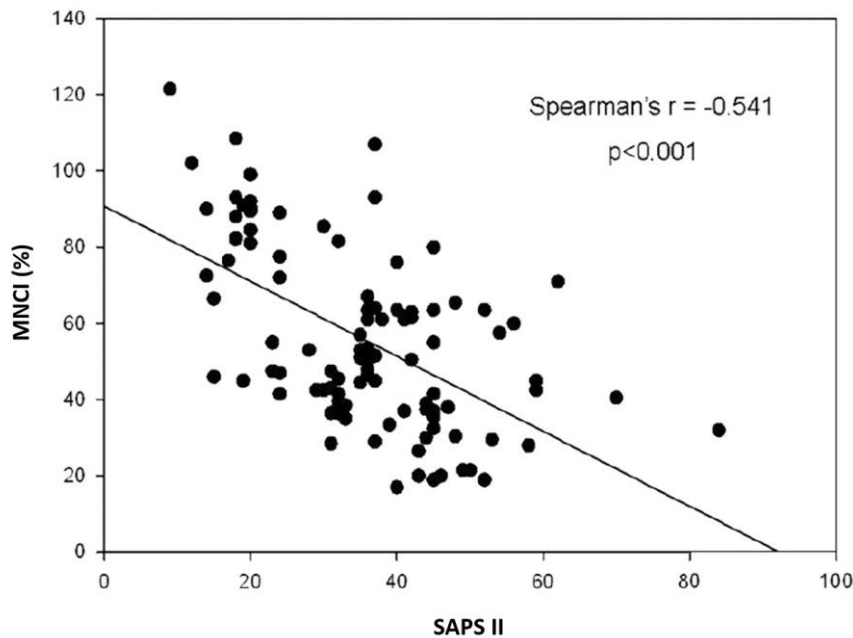
*A klinikai súlyosság és az idegvezetési sebességet jellemző indexek közötti összefüggés tanulmányozása:*

A SAPS II és APACHE II pontszámok szignifikáns negatív összefüggést mutattak mind a nervus ulnaris, mind a nervus medianus CMAP és SNAP amplitúdóival, ill. a motoros és szenzoros vezetési indexekkel is. Azaz, minél súlyosabb volt a felvételtkor a beteg klinikai állapota, annál kifejezettebb volt a kimutatható idegi károsodás mértéke. Az általános pontrendszerek közül a korreláció a SAPS II-vel bizonyult erősebbnek (5. táblázat).

	SAPS II		APACHE II		SOFA	
	Korrelációs koefficiens	p-érték	Korrelációs koefficiens	p-érték	Korrelációs koefficiens	p-érték
N. medianus CMAP	-0,374	p<0,001	-0,237	p<0,05	-0,193	NS
N. ulnaris CMAP	-0,602	p<0,001	-0,462	p<0,001	-0,368	p<0,001
MNCI	-0,541	p<0,001	-0,388	p<0,001	-0,307	p<0,01
N. medianus SNAP	-0,462	p<0,001	-0,215	p<0,05	-0,141	NS
N. ulnaris SNAP	-0,445	p<0,001	-0,325	p<0,001	-0,149	NS
SNCI	-0,458	p<0,001	-0,285	p<0,01	-0,136	NS

5. táblázat – A elektroneurográfia egyes paraméterei és a különböző súlyossági pontszámok közötti összefüggés vizsgálata Spearman korreláció analízissel.

A legerősebb összefüggést a SAPS II pontszám és a nervus ulnaris CMAP értéke (Spearman's  $r = -0.602$ ), ill. a motoros idegvezetési index (MNCI) között tudtuk igazolni (Spearman's  $r = -0.541$ ) (5. ábra).



5. ábra – A motoros idegvezetési index (MNCI) és a SAPS II pontszám közötti összefüggés.

## 5. Megbeszélés

Amint a bevezetőben említettem, az intenzív osztályos kezelés sikerességét számos tényező bonyolult kombinációja határozza meg. A teljesség igénye nélkül, a legfontosabb befolyásoló tényezőket az 5. táblázat foglalja össze.

Látható, hogy az intenzív osztályos kezelés sikeressége egy olyan bonyolult rendszer, amelyet az intenzív osztályos kezelést igénylő kórállapot mellett a betegek komorbiditása, a terápiás beavatkozások, a kezeléssel óhatatlanul együtt járó szövődmények, és számos, az ellátásban részt vevő egyénnel, a csapattal és az ellátórendszerrel kapcsolatos humán faktor határoz meg. Az egyes egyén kezelésének sikerességét tehát ennek a számos ellátói tényezőnek az adott betegre individualizált optimalizálása jelentheti. Az értekezés során nekünk a kimenetelt befolyásoló tényezők közül háromnak a tanulmányozására nyílt lehetőségünk:

<b>Intenzív osztályos felvételt indokló kórállapot</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Légzési elégtelenség (pl. pneumónia, ACPO - heveny kardiogén pulmonális ödéma, AECOPD - krónikus obstruktív tüdőbetegség heveny fellángolása, PE - tüdőembólia, ARDS - heveny légzési distressz szindróma)</li> <li>• Súlyos szepszis / széptikus sokk / többszervi diszfunkció, -elégtelenség</li> <li>• Légzés- és keringésleállás / PCAC (poszt-reszuszcitációs ellátás)</li> <li>• Heveny kardiális történések (pl. AMI - szívinfarktus, szívritmuszavar, kardiogén sokk)</li> <li>• Hipertenzív krízisállapotok (pl. aorta disszekció, eklampszia)</li> <li>• Neurológiai státusz heveny, súlyos romlása (pl. sztrók, traumás / nem traumás intrakraniális vérzés, státusz epileptikus)</li> <li>• Politrauma</li> <li>• Heveny veseelégtelenség, folyadék- / elektrolit- / sav-bázis háztartás súlyos zavarai</li> <li>• Májelégtelenség</li> <li>• Súlyos / életveszélyes mérgezések</li> <li>• Súlyos endokrin-anyagcsere zavarok (pl. DKA - diabéteszes ketoacidózis)</li> <li>• Akut has (pl. SAP - súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladás, ileusz, perforáció, peritonitisz, hasi tályog, mezenterialis trombózis, AAAR - hasi aorta aneurizma repedés)</li> <li>• Vérzéses állapotok (pl. gasztrointesztinális vérzés, szülészeti / nőgyógyászati vérzések, légúti vérzés)</li> <li>• Nagy / kiterjesztett műtét, intraoperatív sebészi / aneszteziológiai szövődmény</li> </ul>
<b>Krónikus társbetegségek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM (cukorbetegség)</li> <li>• COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)</li> <li>• HT (magasvérnyomás betegség), ISZB (iszkémiás szívbetegség), szívelégtelenség</li> <li>• Krónikus veseelégtelenség</li> <li>• Májcirrózis</li> <li>• Immunhiányos állapot / ISU (immunszuppresszió)</li> <li>• Malignóma / onkoterápia</li> <li>• Kahexia / egyéb hiányállapotok</li> <li>• Obezitás</li> <li>• Abúzusok</li> <li>• Demencia</li> </ul>
<b>Életkor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magasabb életkor</li> </ul>

6. táblázat – A kimenetelt meghatározó legfontosabb tényezők

<b>Aktuális kórállapottal kapcsolatos terápiás beavatkozások</b>	<p><i>Intenzív osztályos felvételt megelőző beavatkozások</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Állapotstabilizálás</li> <li>• Transzport</li> </ul> <p><i>Intenzív osztályos kezelés</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Művi légútbiztosítás</li> <li>• Gépi légzéstámogatás</li> <li>• Gyógyszeres / mechanikus keringéstámogatás</li> <li>• Extrakorporális (RRT - vesepótló kezelés / ECMO - extrakorporális membrán-oxigenizáció / immunmoduláció) kezelések</li> <li>• Antimikrobiális terápia</li> <li>• Mesterséges táplálás</li> <li>• Szakápolás</li> <li>• Fizioterápia</li> </ul> <p><i>Intenzív osztályos elbocsájtást követő beavatkozások</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Általános ápolás</li> <li>• Szomatikus és pszichés rehabilitáció</li> <li>• Szakmaspecifikus gondozás</li> </ul>
<b>Szövődmények</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invazív eszközökkel kapcsolatos mechanikus szövődmények</li> <li>• Gyógyszer-mellékhatás</li> <li>• Nozokomiális fertőzések (pl. VAP - lélegeztetéshez társuló tüdőgyulladás, CRBI / CLABSI - centrális vénás kanülhöz társuló véráramfertőzés, CAUTI - katéterhez társuló húgyúti fertőzés)</li> <li>• VALI / VILI (lélegeztetéshez társuló / lélegeztetés okozta tüdőkárosodás)</li> <li>• Vércukor-anomáliák</li> <li>• Folyadék- / elektrolit- / sav-bázis háztartás zavarai</li> <li>• Vérvérvétel zavarai</li> <li>• Tromboembóliás események</li> <li>• Vérzés (pl. GI-vérzés, műtéti területből eredő vérzések)</li> <li>• Dekubitusz</li> <li>• CIP / CIM (kritikus állapothoz társuló polineuropátia / miopátia)</li> <li>• Betegek mozgatásával / szállításával kapcsolatos szövődmények</li> </ul>
<b>Humán faktor</b>	<p><i>Ellátó személy szintjén</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fizikális állapot (betegség, éhség / szomjúság)</li> <li>• Mentális állapot (kipihentség, stresszkezelés, tudatmódosító szer hatása)</li> <li>• Felkészültség / gyakorlat</li> </ul> <p><i>Team szintjén</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Létszám</li> <li>• Szerepek</li> <li>• Terv / közös mentális kép</li> <li>• Kommunikáció</li> </ul> <p><i>Rendszer szintjén</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infrastruktúra, tárgyi / személyi feltételek</li> <li>• Eljárásrendek / protokollok</li> <li>• Minőségbiztosítás / audit</li> <li>• Folyamatos képzés</li> </ul>

6. táblázat (folytatás) – A kimenetelt meghatározó legfontosabb tényezők

- 1) A COVID-19 járvány jelentős ellátási terhet rótt az intenzív osztályokra. Az erőforrások optimalizálása egy általunk működtetett III. progresszivitási szintű ellátóhelyen a lélegeztetést igénylő betegek mellett azt a kihívást is tartalmazta, hogy a kritikus állapotú COVID-19 betegeknek létrehozott „szükség-intenzív osztályok” működtetése mellett biztosítanunk kellett az akut sebészi ellátási igény teljesíthetőségét is mind helyi, mind regionális kiemelt beavatkozások esetén (onkológiai sebészet, általános- és hasi sebészet, idegsebészet, mellkassebészet, szívsebészet, gyermeksebészet, égéssebészet, magas rizikójú terhességek ellátása stb.). Első vizsgálatunkban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nagyerdei Campusának területén létrehozott 58 ágyas COVID intenzív ellátóhely és a hozzá szervesen kapcsolódó általános COVID osztály két hónapos betegforgalmi adatai alapján azt vizsgáltuk, hogy a hemopoetikus stressz válasz mennyire képes a kórkép kimenetelét előre jelezni. Ennek során néhány olyan tényezőt azonosítottunk, amelyek összefüggésbe voltak hozhatók az intenzív ellátást igénylő betegeink rossz kimenetelével.
- 2) Egy másik vizsgálatunkban az intenzív osztályon leggyakrabban előforduló és legnagyobb kihívást jelentő szepszis betegek egyik, a kimenetelt meghatározó szövődményének, a kritikus állapothoz társuló polineuropátiának (CIP: critical illness polyneuropathy) prospektív tanulmányozását tűztük ki célul és megállapítottuk, hogy elektrofiziológiailag már a korai fázisban kimutatható mind a szenzoros, mind a motoros idegek érintettsége is.
- 3) A kimenetelt meghatározó tényezők közül a harmadik vizsgálatunkban a humán faktor és az ezzel kapcsolatos szervezési teendők szerepét tekintettük át saját, 10 műtőből álló központi műtőblokkunkban. A vizsgálat fókuszát az adta, hogy az aneszteziológusnak milyen szerep jut a kritikus állapotú, műtetre kerülő betegek állapot stabilizálásában, a műtőből az intenzív osztályra történő biztonságos intrahospitális transzport biztosításában. Ennek során áttekintettük a kritikus állapotú betegek szállításával kapcsolatos eddigi intézeti gyakorlatunkat és megfogalmaztunk egy olyan, helyi viszonyokra adaptált folyamatszabályozást, amely alapját képezi intézetünk további működésének.

A COVID-19-ben szenvedő betegekkel kapcsolatos vizsgálatunk során egyértelműen megállapítható volt a csontvelő hemopoetikus rendszerének stressz-aktivációja azokban a betegekben, akiknél a COVID-19 fertőzést követően kedvezőtlen volt a kimenetel. A teljes COVID-19 populációban (intenzív ellátást igénylő és nem intenzíves betegek) a korai, éretlen eritrociták sejtvonalai mellett korai granulocita és vérlemezke- formák megjelenése volt megfigyelhető és ezek egyértelmű összefüggést mutattak a halálozással.

A SARS-CoV-2 vírus fertőzés egyik fontos kezdeti jellegzetessége a légúti epitélium súlyos károsodása, amelynek hatására maga a vírus és a következményesen felszabaduló faktorok bejutnak a szisztémás keringésbe. Jelenlegi ismereteink szerint az alveoláris makrofágok és az alveoláris epiteliális sejtek meghatározó szerepet játszanak a citokinek excesszív felszabadulásában és következményesen a szisztémás immunválasz (SIRS) kiváltásában. Ahogy az ismeretek növekedtek, egyre világosabbá vált az is, hogy a tüdő parenchymájának károsodása és az ehhez társuló hipoxémia mellett a szisztémás immunválasz kontrollálatlan elszabadulása és a koagulációs rendszer következményes aktiválódása is alapvetően meghatározzák a COVID-19 infekció későbbi klinikai kimenetelét. Azon túl, hogy a drámai mértékben felszabaduló citokinek SIRS-t hoznak létre, a hepatociták aktivációja révén az akut fázis fehérjék termelődését is fokozzák. Az akut fázis fehérjékről közismert, hogy a különböző gyulladásos állapotok során meghatározó szerepük van a csontvelői hemopoézis aktiválásában.

A magvas vörösvérsejt egészséges személyekben nem mutathatók ki a perifériás vérben. Ezek tulajdonképpen olyan eritrocita prekursor sejtek, amelyek az érés során filtrálódnak a csontvelő fenestrációin és így normálisan nem jelennek meg a vérben. Megjelenésük vagy a jelentős mértékben megnövekedett eritropoézisre, vagy a filtrációs mechanizmusok károsodására vezethető vissza. A klinikai gyakorlatban a perifériás vérben megjelenő magvas vörösvérsejtek súlyos artériás hipoxiában, súlyos szisztémás fertőzésben, vagy masszív vérzés utáni állapotra jellemző állapotokban fordulnak elő. Egyes szerzők a magvas vörösvérsejtek megjelenése és az intenzív osztályos kimenetel közötti egyértelmű összefüggésről számolnak be: a magvas eritrociták megjelenése mind sebészi, mind belgyógyászati kritikus állapotok esetén a rosszabb prognózis jele. Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy ARDS-ben szenvedő betegekben a 220 NRBC/ $\mu$ L egy olyan határértéknek bizonyult, amely alapján el lehetett különíteni a fatális és nem fatális kimenetelű eseteket. A SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatosan

vizsgálatunk idején kevés adat állt rendelkezésre az NRBC-re vonatkozóan. Linssen és munkatársai arra tettek kísérletet, hogy létrehozzanak és validáljanak egy a fertőzés dinamikáját és prognózisát jellemző hemocitometrikus pontrendszert. Ennek egyik eleme volt az NRBC is, és az általuk közölt adatsor is arra utal, hogy jelentős különbség mutatkozik az NRBC-k számában a kritikus állapotú és nem kritikus állapotú COVID-betegekben.

Ehhez hasonlóan mi is emelkedett számú NRBC-t találtunk a SARS-CoV-2 infekció miatt hospitalizált betegeink teljes populációjában és azt is meg kell jegyezzük, hogy azokban a betegeknél, akik a fertőzést követően meghaltak, az NRBC értéke csaknem a duplája volt a túlélők NRBC értékének (medián és IQR: 20.0/10.0–80.0/ vs. 10.0/0.0–20.0/). További megfigyelésünk volt az is, hogy amennyiben a kritikus állapotú betegeket túlélés szerint osztályoztuk, a meghaltak és a túlélők között már nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget (medián és IQR: 20.0/10.0–70.0/ vs. 20.0/0.0–40.0). Az a tény azonban, hogy a vörösvérsejt megoszlási szélesség (RBCDW) az intenzív osztályon meghalt betegeknél szignifikánsan magasabb volt, mint az intenzív osztályos kezelést túlélő betegeké (medián és IQR: 14.1/13.3–15.0/ vs. 13.2/12.8–14.4), arra utal, hogy az eritropoézis is jelentős mértékben aktiválódik a betegség súlyosságának fokozódásával. Korábbi klinikai vizsgálatok megerősítették, hogy a vörösvérsejt megoszlási szélesség az intenzív osztályos mortalitás egyik erős prediktora akár a közvetlen intenzív osztályos mortalitást, akár az intenzív kezelés utáni kórházi mortalitást tekintjük: a 14.5 %, vagy e fölötti érték a fatális kimenetel egyik nagyon érzékeny prediktora. A mi vizsgálatunkhoz hasonlóan Gowda és munkatársai is összefüggést igazoltak a vörösvérsejt megoszlási szélesség és a COVID-19 betegek mortalitása között.

A vérképző rendszer granulocita vonalának aktiválódását szintén sikerült igazolnunk a koronavírus infekció miatt kezelt betegeknél. Az éretlen granulocita formák száma szignifikánsan különbözött az intenzív ellátást igénylő és a nem intenzív betegek csoportjában. Megfigyelésünk némileg eltér Linssen és munkatársainak eredményeitől, akik az intenzív osztályos kezelést nem igénylő koronavírus fertőzött betegeknél nem tudtak jelentős további emelkedést kimutatni az éretlen granulocita formák számában. A mi anyagunk olyan szempontból hasonló ehhez a vizsgálathoz, hogy a SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegek teljes betegpopulációjában sikerült kimutatnunk az éretlen granulocita alakok megjelenését. Az intenzív ellátást igénylő és nem igénylő betegek éretlen granulocita számában igazoltuk a különbséget (az intenzív betegekben magasabb volt az éretlen granulocita szám),

ugyanakkor az intenzív osztályos túlélés és az éretlen sejtalakok száma között nem tudunk összefüggést kimutatni. Ha tekintetbe vesszük, hogy a granulocitákra jelentős szerep hárul az inflammatórikus citokinek termelésében és a citokin vihar létrehozásában, akkor eredményeink alapján az feltételezhető, hogy a granulocita-vonal aktiválódása a csontvelőben már a fertőzés egy korai szakaszában megtörténik és a betegség lefolyása során ugyanolyan intenzitással folytatódik is.

A SARS-CoV-2 infekció egyik leggyakoribb és a fatális kimenetelt döntő mértékben meghatározó szövődményei a trombotikus események. Az eddigi vizsgálatok tanúsága szerint a vérlemezkék aktivációjáért a fertőzést követően több tényező is felelőssé tehető: leírták a patogén mikroorganizmusnak a vérlemezkék felszínére történő direkt kötődését és az endotélium károsodását és ennek következtében a von Willebrand faktor felszabadulását is. Mindemellett azt sem szabad elfelejtenünk, hogy önmagában a szisztémás gyulladáshoz vezető válasz is a koagulációs kaskád aktiválásához vezet és a trombin termelődése szintén aktiválja a vérlemezkéket. A légúti vírusok direkt vérlemezke-aktiváló hatását korábban vírus-pneumóniában szenvedő betegekben már leírták. Ismert, hogy a trombocita szám (PLT) légúti vírus infekciókban (így koronavírus fertőzésben is) csökken, és az is, hogy a csökkent trombocita szám a rossz kimenetel prediktora. Ezen korábbi megfigyeléseket saját beteganyagunkon mi is meg tudtuk erősíteni: a teljes SARS-CoV-2 fertőzöttek csoportjában magunk is alacsonyabb trombocita számot találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele, azokhoz képest, akik túléltek a fertőzést. A magasabb átlagos trombocita volumen (MPV), amely a keringő, nagy, többnyire retikuláris trombociták jelenlétére utal, a korábbi megfigyelések alapján a trombocita aktiváció egyik legérzékenyebb markere. Korábbi vizsgálatok során már az enyhe és közepes tüneteket mutató COVID-19 betegekben különbséget tudtak kimutatni a MPV vonatkozásában. A magasabb MPV értékek a betegség progressziójának és a fatális kimenetelnek az előrejelzői lehetnek. Ehhez a korábbi vizsgálathoz hasonlóan mi is magasabb MPV értékeket találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele és ez igaz volt az egész betegpopulációra (intenzív + nem intenzív), valamint a csak intenzív betegeinkre is. Egy korábbi irodalmi hivatkozásban intenzív osztályos betegekben hivatkoztak arra, hogy az MPV/PLT arány kritikus állapotú betegekben a trombocita aktiváció egészen specifikus markere, ezért ezt is megvizsgáltuk. Azt találtuk, hogy mind a teljes COVID-19 betegpopulációban, mind pedig annak csak intenzív

betegcsoportjában statisztikailag igen magas összefüggést sikerült kimutatni a két paraméter között: minél alacsonyabb volt a trombocita szám, annál magasabb MPV értékeket mértünk. A korai vérlemezke formák megjelenésének egy másik jellemző paramétere, a trombocita megoszlási szélesség (PDW: platelet distribution width), hasonlóan hasznos prediktív paraméternek bizonyult: a teljes betegpopulációban az elhunyt betegekben szignifikánsan magasabb volt, mint azokban, akik a betegséget túléltek. Ugyanezt az összefüggést az intenzív betegek alcsoportjában nem tudtuk kimutatni. Meg kell jegyeznünk, hogy már a korábbi irodalmi beszámolókból is úgy tekintettek a PDW-re, mint a SARS-CoV-2 infekció jelenlétét megerősítő faktorra (enyhe forma), amennyiben értéke a 12.7 fL-t meghaladta, emellett a prognosztikai funkcióját is kimutatták – 17%-ot meghaladó emelkedése esetén az elhalálozás valószínűsége 6,3-szorosra emelkedett. Ezeket a megfigyeléseket a mi eredményeinkkel összevetve azt mondhatjuk, hogy saját teljes SARS-CoV-2 populációnkban a PDW 21.4 (14.9–57.5) %-nak bizonyult a meghalt és 14.4 (11.6–45.1) %-nak a túlélő betegek körében. Noha a különbségek nem érték el a statisztikai szignifikancia határát az intenzív osztályos alcsoportunkban (51.5 /15.2–57.6/ % az elhunytakban vs. 16.7 /12.3– 57.8/ % a túlélőkben,  $p = 0.09$ ), az eredmények mégis tendenciózusan mutatják, hogy a trombocita aktiváció a kimenetelt jelentős mértékben meghatározó paraméter COVID-19 betegekben. Ezt húzza alá az a közelmúltban közölt vizsgálat is, amely egyszeri 81 mg aszpirin adásával a mortalitás 50%-os csökkenését érte el SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegekben.

Vizsgálatainkkal tehát valamennyi sejtvonal vonatkozásában egyértelműen sikerült igazolnunk a csontvelő hemopoetikus rendszerének aktiválódását SARS-CoV-2 betegekben. Felvázoltunk néhány olyan paramétert is, amelyek egyértelmű összefüggést mutattak a halálozással a teljes és az intenzív kezelést igénylő populációban is. Korlátozott esetszámunk és egycentrumos vizsgálatunk nem teszi lehetővé, hogy e laboratóriumi értékekre vonatkozóan kórost jelző határértékeket határozhassunk meg.

*A kritikus állapotú betegek polineuropátiáját vizsgáló tanulmányunk során megállapítottuk, hogy az elektrofiziológiai elváltozások már a beutalást követő napon kimutathatók. Véleményünk szerint a betegek kimenetelének javítása és a korai rehabilitációra való törekvés miatt fontos felhívni a figyelmet, hogy betegcsoportunkban 85%-ban sikerült igazolni elektrofiziológiai elváltozásokat. Sok esetben a kritikus állapot kezelése során alkalmazott*

szedáció elfedheti a funkciócsökkenést, és már csak később, súlyosabb formában kerül felismerésre. Ezt a magas arányt egyébként korábbi vizsgálatok is megerősítették.

A kritikus állapotú betegekben jelentkező neuromuszkuláris elváltozások patofiziológiai háttere még nem teljesen tisztázott, minden bizonnyal multifaktoriális folyamatról van szó. Az egyéni predispozíción kívül (alkoholizmus, diabetes mellitus, autoimmun vagy reumatológiai folyamatok, mint alapbetegség az előzményben), bioenergetikai zavarokat, mikrovaskuláris elváltozásokat, gyulladást és a celluláris metabolizmus megváltozását feltételezik a háttérben. A folyamat korai fázisban készült izombiopsziás vizsgálatok során az is igazolódott, hogy a kezdeti időszakban nem is annyira szövettani, mintsem inkább funkcionális változásokról van szó, legfeljebb enyhe izomnekrózis jeleivel, annak ellenére, hogy a szenzoros ideg vezetés amplitúdói már jelentősebb mértékben csökkentek.

Ezzel összhangban, a mi betegeink jelentős részében a beutalást követően már kimutathatók voltak a kritikus állapothoz társuló neuropátia elektrofiziológiai jelei. Közülük 4 betegben az 5 napos követési időszak alatt már a motoros és a szenzoros amplitúdókban is javulás következett be (közülük is 1 betegben teljes normalizálódás történt). Azokban a betegekben, akik esetén lehetőség volt a hetenként követésre, további 3 betegben figyeltük meg az elektrofiziológiai státusz javulását. Ezek alapján azt feltételezhetjük, hogy a kezdeti, funkcionális ideg vezetési eltérésekben bizonyos esetekben spontán javulási folyamat indul meg. Megfigyeléseinket megerősíti Ahlbeck és munkatársainak beszámolója, akik egy hónapon keresztül követték betegeiket és azt találták, hogy a kritikus állapothoz társuló neuromuszkuláris eltérések a követési idő alatt fluktuációt mutattak. Igazolták továbbá azt is, hogy a neuropátiaként induló, spontán gyógyulást nem mutató esetek hajlamot mutatnak arra, hogy kritikus állapothoz társuló miopátia is kifejlődjön.

Ami a CIP-CIM és a kimenetel kapcsolatát illeti, két korábbi vizsgálat is igazolta, hogy a kritikus állapothoz társuló neuropátia kifejlődése és a magasabb halálozás között összefüggés van. Khan és munkatársai még tovább mentek és azt igazolták, hogy azokban a szeptikus betegekben, akikben a felvételt követő ENG vizsgálat kóros volt, szignifikánsan magasabb volt a halálozás. A mi vizsgálatunkban a halálozás prediktora csak részben a felvételnél detektált elektrofiziológiai eltérés volt, sokkal inkább az első hét elektrofiziológiai trendje: a javulást mutató betegek prognózisa jobb volt, mint azoké, akik elektrofiziológiailag rosszabbodást mutattak. Az is igazolódott, hogy a CIP-CIM kialakulása korlátozza, illetve lassítja a szeptikus

kórfolyamat javulását követően a rehabilitációt, amely a rossz kimenetel egy újabb magyarázatául szolgálhat. Azt mondhatjuk tehát, hogy a kimenetel attól függ, hogy milyen súlyosak a kezdeti elektrofiziológiai károsodások, milyen a dinamikájuk az első egy hét során (rosszabbodó, vagy javuló tendencia). Meg kell jegyezzük, bár messzemenő következtetés levonásához az esetszámunk kevés, hogy a fiatalabb betegeknek inkább a korai fázisban javuló elektrofiziológia és a jobb prognózis volt a jellemző.

A korábbi vizsgálatok és a jelen tanulmány is azt igazolta, hogy a kritikus állapot súlyossága és a többszervi érintettség fennállásának időtartama a CIP független rizikófaktorai. Egy korábbi prospektív obszervációs vizsgálatban az APACHE II és III súlyossági pontszám a kritikus állapothoz társuló neuromuszkuláris elváltozások jó prediktorának bizonyult. Saját anyagunkban nem tudtunk összefüggést kimutatni a felvételkor számított klinikai súlyossági pontszám és a felvételkor észlelt elektrofiziológiai eltérések között. Azt sem tudtuk megfigyelni, hogy a felvételkor mért elektrofiziológiai eltérések előre jelezték volna az első 1 hét elektrofiziológiai rosszabbodási tendenciáját. Sokkal inkább az volt megfigyelhető, hogy fordított az összefüggés a naponta számított SAPS II és APACHE II pontszámok és a motoros és szenzoros ideg vezetési indexek között, azaz minél súlyosabb volt a betegek állapota, annál súlyosabb volt az elektrofiziológiai eltérés az utánkövetéses időszakban. Ez arra utal, hogy a perifériás idegek funkciójának változása (javulás, vagy rosszabbodás) az általános állapot változásával áll legszorosabb összefüggésben. Ez is hangsúlyossá teszi a korai, effektív szepszis kezelés szükségességét.

Vizsgálataink alapján azt mondhatjuk, hogy az elektrofiziológiai eltérések jól visszatükrözik a szisztémás gyulladós reakció során az egész szervezet válaszreakcióit. A korai elektrofiziológiai eltérések, különösen azoknak az első napokban mutatkozó progresszív jellege a perifériás idegeknek a szepszis általi súlyos károsítására és a kritikus állapothoz társuló miopátia kialakulásának veszélyére hívhatják fel a figyelmet. Az a megfigyelésünk, hogy a szeptikus folyamat korai szakban való effektív kezelésével a korai szakban jelentkező neuropátiás eltérések spontán javulást mutatnak, egy újabb adalékot szolgáltatnak ahhoz, hogy miért olyan fontos a szepszis időben megkezdett, komplex és effektív kezelése.

## 6. Önálló megállapítások

1. A nemzetközi irodalomban első között tanulmányoztuk SARS-CoV-2 infekcióban szenvedő betegekben a hemopoetikus rendszer stressz-reakcióját.
2. Megállapítottuk, hogy a kritikus állapotú koronavírus fertőzettekben a hemopoetikus stressz reakció kifejezettebb.
3. Megállapítottuk, hogy a magas vörösvérsejtek jelentősebb számú megjelenése a perifériás vérképben a rossz prognózis jele.
4. A vérképző rendszer granulocita vonalának aktiválódását szintén sikerült igazolnunk a koronavírus infekció miatt kezelt betegekben. Az éretlen granulocita formák száma szignifikánsan különbözött az intenzív ellátást igénylő és a nem intenzíves betegek csoportjában.
5. A teljes SARS-CoV-2 fertőzéses csoportban alacsonyabb trombocita számot találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele, azokhoz képest, akik túléltek a fertőzést. Ezzel párhuzamosan magasabb átlagos trombocita volumen (MPV) értékeket találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele és ez igaz volt az egész betegpopulációkra (intenzíves + nem intenzíves), valamint a csak intenzíves betegeinkre is.
6. Kritikus állapotú betegekben végzett prospektív elektrofiziológia tanulmányunkban igazoltuk, hogy a beutalást követően már kimutathatók voltak a kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) elektrofiziológiai jelei. Megállapítottuk, hogy a neuropátia súlyossága és a kritikus állapotot jellemző súlyossági pontszámok között összefüggés van.
7. Igazoltuk, hogy a felvételt követő első hétben mutatkozó elektrofiziológiai progresszió a rossz kimenetel prediktora kritikus állapotú betegekben.
8. Kritikus állapotú betegek perioperatív transzportjával kapcsolatos összefoglaló közleményünk hozzájárult saját ezzel kapcsolatos intézeti protokollunk megújításához.

## 7. Összefoglalás

A kritikus állapotú betegek kimenetelének vizsgálata nagyon fontos az intenzív osztályos tevékenység minőségének értékelése és annak fejlesztése szempontjából. Mindazonáltal, ez nem könnyű feladat, mert a betegek sorsát számos, egymással összefüggő, egymást is befolyásoló faktor határozza meg. Ezen dolgozat kapcsán a COVID-19 betegekben kialakuló hemopoetikus stressz-válasz, a szepszishez társuló CIP (critical illness polyneuropathy) és az intenzív osztályos betegek transzportjának tanulmányozását tűztük ki célul.

A COVID-19 és a hemopoetikus stressz-válasz összefüggéseinek vizsgálata során valamennyi sejtvonalon vonatkozásában egyértelműen sikerült igazolnunk a csontvelő hemopoetikus rendszerének aktiválódását COVID-19 betegekben. Az eredmények arra utalnak, hogy van összefüggés a hemopoetikus stressz-választ jelző paraméterek emelkedett szintje és a betegek állapotának súlyossága, ill. a fatális kimenetel közt. A markerek prognosztikus funkciójának vizsgálata kapcsán az alábbiak a megállapításaink: Az NRBC (nucleated red blood cell count) magasabb volt a fatális esetekben (a teljes betegpopuláció vonatkozásában), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben. A RBCDW (red blood cell distribution width) magasabb volt a fatális esetekben (mind a teljes betegpopulációban, mind az intenzív terápiát igénylő betegekben). Az MPV (mean platelet volume) magasabb volt a fatális esetekben (mind a teljes betegpopulációban, mind az intenzív terápiát igénylő betegekben), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben. Az MPV/PLT (vérlemezske) arány magasabb volt a fatális esetekben (mind a teljes betegpopulációban, mind az intenzív terápiát igénylő betegekben). A PDW (platelet distribution width) magasabb volt a fatális esetekben (a teljes betegpopuláció vonatkozásában), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben. Az IG (immature granulocyte count) magasabb volt a fatális esetekben (a teljes betegpopuláció vonatkozásában), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben.

A szeptikus betegekben kialakuló CIP vizsgálata során megállapítottuk, hogy az intenzív osztályon szepszis miatt kezelt betegek jelentős részében már a felvétel időpontjában észlelhetőek CIP-re utaló elektrofiziológiai eltérések. Az utánkövetéses vizsgálatok eredményei alapján a kezdeti ENG (elektroneurográfias) eltérések tekintetében, bizonyos esetekben spontán javulási folyamat indul meg. A CIP és a kimenetel összefüggése tekintetében megállapítottuk, hogy vizsgálatunkban a halálozás prediktora csak részben a felvételkor detektált elektrofiziológiai eltérés volt, sokkal inkább az első hét elektrofiziológiai trendje: a javulást mutató betegek prognózisa jobb volt, mint azoké, akik elektrofiziológiailag rosszabbodást mutattak. Az állapotsúlyosság és a CIP összefüggése tekintetében az volt megfigyelhető, hogy fordított az összefüggés a naponta számított SAPS II és APACHE II pontszámok, ill. a motoros és szenzoros ideg vezetési indexek között, azaz minél súlyosabb volt a betegek állapota, annál súlyosabb volt az elektrofiziológiai eltérés az utánkövetéses időszakban. Ez arra utal, hogy a perifériás idegek funkciójának változása (javulás, vagy rosszabbodás) az általános állapot változásával áll legszorosabb összefüggésben.

Az értekezés harmadik részét megalapozó publikáció egy nemzetközi felkérésre készült összefoglaló apropóján az aneszteziológus feladatait foglalja össze a kritikus állapotú betegek perioperatív szállítása során. Közleményünk hozzájárult saját ezzel kapcsolatos intézeti protokollunk megújításához.

## 8. Rövidítések

AAAR – abdominal aorta aneurysm rupture / hasi főverőér tágulat megrepedése

ACPO – acute cardiogenic pulmonary oedema / heveny bal-szívfél elégtelenség okozta tüdővizényő

AECOPD – acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / krónikus obstruktív tüdőbetegség heveny fellángolása

AMI – acute myocardial infarction / szívinfarktus

APACHE II – acute physiology and chronic health evaluation score (2nd version) / heveny élettani eltérések és krónikus egészségügyi állapot felmérésén alapuló állapotsúlyossági skála (2. változata)

ARDS – acute respiratory distress syndrome / heveny légzési distressz szindróma

CAUTI / CA-UTI – catheter associated urinary tract infection / katéterhez társuló húgyúti fertőzés

CIM – critical illness myopathy / kritikus állapothoz társuló izombetegség

CIP – critical illness polyneuropathy / kritikus állapothoz társuló idegbetegség

CLABSI – central line associated blood stream infection / centrális vénás katéterhez köthető véráramfertőzés

CMAP – compound muscle action potential / összetett izom akciós potenciál

COPD – chronic obstructive pulmonary disease / krónikus obstruktív tüdőbetegség

COVID-19 – coronavirus disease of 2019 /2019-ben kitört, koronavírus okozta járványos megbetegedés

CPAP – continuous positive airway pressure / folyamatos pozitív légúti nyomás

CRBI – catheter related bloodstream infection / (intravaszkuláris) katéterhez társuló véráramfertőzés

CRP – C-reaktív peptid

DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin / Német Tüdőgyógyászati Társaság

DKA – diabetic ketoacidosis / diabéteszes ketoacidózis

DM – diabetes mellitus / cukorbetegség

ECMO – extracorporeal membrane oxygenisation / testen kívüli membrán-oxigenizáció

ENG – elektroneurográfia

Hgb – hemoglobin

HT – hipertónia / magasvérnyomás-betegség

Htc – hematocrit

IG – immature granulocyte (count) / éretlen granulocita (szám)

IPPV – intermittent positive pressure ventilation / intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés

IQR – interquartile ratio / interkvartilis tartomány

ISU – immunosuppression / immunszupresszió (gyógyszeres)

ISZB – iszkémiás szívbetegség

KIH – kihelyezve

MH – meghalt

MNCI – motor nerve conduction index / motoros ideg vezetési index

MPV – mean platelet volume / átlagos vérlemezke térfogat

NRBC – nucleated red blood cell (count) / magvas (éretlen) vörövérttest (szám)

NS – non-significant / nem szignifikáns

O<sub>2</sub> – oxigén (molekula)

PCAC – post-cardiac arrest care / poszt-reszuszcitációs ellátás

PCT – procalcitonin

PDW – platelet distribution width / vérlemezke (térfogat) megoszlási szélessége

PE – pulmonary embolisation / tüdőembólia

PLT – pletelet (count) / vérlemezke (szám)

PRVC – pressure regulated volume controlled (ventilation) / nyomás-szabályozott, térfogat-kontrollált lélegeztetés

RBC – red blood cell (count) / vörösvértes (szám)

RBCDW – red (blood cell) distribution width / vörösvértestek térfogatának megoszlási szélessége

RRT – renal replacement therapy / vesepótló kezelés

SAP – serious acute pancreatitis / súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladás

SAPS II – simplified acute physiology score (2nd version) / egyszerűsített, heveny élettani eltéréseket felmérő skála (2. változata)

SARS – severe acute respiratory syndrome / súlyos heveny légzési szindróma

SARS-CoV-2 – súlyos heveny légzési szindrómát okozó 2-es típusú koronavírus

SIMV – synchronised intermittent mandatory ventilation / szinkronizáltan közbeiktatott kötelező légvételekkel történő lélegeztetés

SIRS – systemic inflammatory response syndrome / szisztémás gyulladásos válaszreakció

SLS – sodium lauryl sulphate / nátrium-lauril-szulfát

SNAP – sensory nerve action potential / érzőideg akciós potenciál

SNCI – sensory nerve conduction index / érzőideg vezetési index

SOFA – sequential organ failure assessment (score) / szekvenciális szervi elégtelenség felmérés (skála)

UTI – urinary tract infection / húgyúti fertőzés

VALI – ventialtor-associated lung injury / gépi lélegeztetéshez társuló tüdőkárosodás

VAP – ventialtor-associated pneumonia / gépi lélegeztetéshez társuló tüdőgyulladás

VC – vércukor

VILI – ventialtor-induced lung injury / gépi lélegeztetés által kiváltott tüdőkárosodás

WBC – white blood cell (count) / fehérvérsejt szám

## 9. Referenciák



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/113/2024.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: László István  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **László, I.**, Berhész, M., Tisza, K., Miltényi, Z., Balázsfalvi, N., Vaskó, A., Asztalos, L., Kertész, A. B., Fábíán, Á. I., Kappelmayer, J., Fülesdi, B.: The prognostic value of laboratory parameters referring to hemopoietic stress in patients with COVID-19: a single center experience. *Signa Vitae*. 19 (3), 36-43, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.22514/sv.2022.053>  
IF: 1.1 (2022)
2. **László, I.**, Végh, T., Szántó, D., Juhász, M., Molnár, C., Fülesdi, B.: Preparing the Patient for ICU Transfer: what Is the Anesthesiologist's Role? *Curr Anesthesiol Rep*. 12, 461-466, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40140-022-00543-z>  
IF: 1.3
3. Nemes, R., Fülep, Z., **László, I.**, Sárkány, P., Fekete, K., Mechler, F., Fülesdi, B.: Assessment of severity and time course of critical illness neuropathy in septic patients: a prospective observational study. *Ideggyogy. Szle*. 68 (1-2), 30-36, 2015.  
IF: 0.376

### További közlemények

4. Hajdu, E., Berhész, M., **László, I.**, Oláh, Z., Fülesdi, B., Asztalos, L.: Vazopresszin használata szeptikus sokkos betegek ellátásában. *Orv. hetil*. 165 (8), 283-290, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2024.32992>  
IF: 0.6 (2022)
5. **László, I.**: Extracorporalis eljárásokról általánosságban. *Focus Med*. 23 (4), 3-12, 2021.





6. **László, I.**, Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábíán, Á. I., Berhés, M., Juhász, M., Fülesdi, B.: A COVID-19-betegek kórházon belüli újraélesztésének speciális szempontjai.  
*Orv. hetil. 161 (17)*, 710-712, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31816>  
IF: 0.54
7. Végh, T., **László, I.**, Juhász, M., Berhés, M., Fábíán, Á. I., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: A COVID-19-fertőzött betegek anesztéziájának és perioperatív ellátásának gyakorlati szempontjai.  
*Orv. hetil. 161 (17)*, 692-695, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31809>  
IF: 0.54
8. Berhés, M., Fábíán, Á. I., **László, I.**, Végh, T., Molnár, C., Fülesdi, B., Koszta, G.: Emelt szintű szervtámogató és életfenntartó kezelések kritikus állapotú COVID-19-fertőzött betegeken.  
*Orv. hetil. 161 (17)*, 704-709, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31813>  
IF: 0.54
9. Fábíán, Á. I., **László, I.**, Juhász, M., Berhés, M., Végh, T., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.  
*Orv. hetil. 161 (17)*, 685-688, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31812>  
IF: 0.54
10. Végh, T., **László, I.**, Juhász, M., Berhés, M., Fábíán, Á. I., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: Kritikus állapotú, légzéstámogatást igénylő COVID-19-fertőzött beteg ellátásának gyakorlati szempontjai.  
*Orv. hetil. 161 (17)*, 678-684, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31810>  
IF: 0.54
11. **László, I.**, Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábíán, Á. I., Berhés, M., Juhász, M., Fülesdi, B.: Légútbiztosítás koronavírus-fertőzött betegeken.  
*Orv. hetil. 161 (17)*, 696-703, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31811>  
IF: 0.54
12. Balog, K., Csiszko, A., Krasnyánszky, N., Farkas, M., Berhés, M., **László, I.**, Palatka, K., Damjanovich, L., Sápy, P., Szentkereszty, Z.: Kiterjedt, demarkált pancreas necrosis sebészi kezelése transgastricus necrectomiával = Open transgastric necrosectomy for extended walled-off pancreas necrosis.  
*Magyar Seb. 72 (1)*, 8-12, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.72.2019.1.2>





13. **László, I.:** Heveny légzési elégtelenség.  
In: Újraélesztés. Szerk.: László István, Szabó Zoltán, Fülesdi Béla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 201-230, 2018.
14. Szerk. **László, I., Szabó, Z., Fülesdi, B.:** Újraélesztés. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, - p., 2018.
15. **László, I.:** Asthmás roham akut ellátása és a beteg lélegeztetése.  
In: A lélegeztetés gyakorlata. Szerk.: Molnár Zsolt, Bede Antal, Medicina, Budapest, 363-390, 2016.
16. **László, I.:** Perioperatív oxigénterápia.  
In: Perioperatív betegellátás. Szerk.: Tassonyi Edömér, Fülesdi Béla, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 59-74, 2016.
17. Szűcs, Z., László, C. J., Baksa, G., **László, I.**, Varga, M., Szuák, A., Nemeskéri, Á., Tassonyi, E.: Suitability of a preserved human cadaver model for the simulation of facemask ventilation, direct laryngoscopy and tracheal intubation: a laboratory investigation.  
*Br. J. Anaesth.* 116 (3), 417-422, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev546>  
IF: 6.238
18. **László, I.:** Korszerű diagnosztika acut pancreatitisben.  
*Anaesthesiol. Intenziv Ther.* 45 (1), 47-53, 2015.
19. Vaskó, A., Siró, P., **László, I.**, Szatmári, S., Molnár, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Assessment of cerebral tissue oxygen saturation in septic patients during acetazolamide provocation - A near infrared spectroscopy study.  
*Acta Physiol. Hung.* 101 (1), 32-39, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.1.4>  
IF: 0.734
20. Végh, T., Juhász, M., **László, I.**, Vaskó, A., Tassonyi, E., Fülesdi, B.: Clinical observations on reversal of rocuronium-induced residual neuromuscular blockade by sugammadex after thoracic surgery.  
*Romanian J Anaesth. Int. Care.* 21 (1), 7-11, 2014.
21. Csizkó, A., **László, I.**, Palatka, K., Szabó, K., Kanyári, Z., Bidiga, L., Csonka, T., Damjanovich, L., Szentkereszty, Z.: Primary angiosarcoma of the pancreas mimicking severe acute pancreatitis: case report.  
*Pancreatology.* 15 (1), 84-87, 2014.  
IF: 2.837





22. Végh, T., Szatmári, S., Juhász, M., **László, I.**, Vaskó, A., Takács, I., Szegedi, L., Füleddi, B.:  
One-lung ventilation does not result in cerebral desaturation during application of lung  
protective strategy if normocapnia is maintained.  
*Acta Physiol. Hung.* 100 (2), 163-172, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.003>  
IF: 0.747
23. **László, I.**, Hallay, J.: Analogszedáció retró: Würzburgi-koktél. Saját tapasztalataink ismertetése.  
*Anaesthesiol. Intenzív Ther.* 42 (2), 113-115, 2012.
24. Végh, T., Szabó-Maák, Z., Szatmári, S., Hallay, J., **László, I.**, Takács, I., Füleddi, B.: A  
normokapniás és a permisszív hiperkapniás tüdőprotektív egytűdős lélegeztetés hatása az  
artériás oxigén tenzióra.  
*Anaesthesiol. Intenzív Ther.* 40 (4), 194-200, 2010.
25. Vaskó, A., Végh, T., **László, I.**, Takács, I., Szilasi, M., Füleddi, B.: Reexpansiós tüdőödéma.  
*Orv. Hetil.* 151 (41), 1708-1711, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28949>
26. Végh, T., Szatmári, S., Juhász, M., **László, I.**, Takács, I., Szegedi, L., Füleddi, B.: Az egytűdős  
lélegeztetés nem okoz agyi desaturációt tüdőprotektív, normokapniás lélegeztetés során.  
*Anaesthesiol. Intenzív Ther.* 39 (4), 215-219, 2009.
27. Gyöngyösi, Z., Végh, T., **László, I.**, Herr, G., Szentkereszty, Z., Hallay, J.: Video-asszisztált  
thorascopia szerepe chylothorax-szal járó ritka kórkép differenciáldiagnózisában = Video-  
assisted thoracoscopy for the differential diagnosis of a rare disease with chylothorax.  
*Aneszt. Int. Ter.* 37, 92-94, 2007.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,172**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
2,776**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai  
ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján  
elvégezte.

Debrecen, 2024.03.25.



## 10. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom tanszékünk vezetőjének, mentoromnak, Prof. Dr. Fülesdi Bélának a támogatásáért, tanácsaiért, akinek állhatatos segítsége nélkül sohasem készült volna el ez a munka.

Köszönet a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet vezetőjének, Prof. Dr. Kappelmayer Jánosnak és munkatársának, Dr. Tisza Katalinnak, akik a különféle laboradatokat gyűjtötték és analizálták cikkeinkhez.

Köszönettel tartozom kollegámnak, Dr. Nemes Rékának, aki tudományos munkájával a disszertációm szeptikus betegekben kialakult „critical illness” neuroapthiájával kapcsolatos részét megalapozta.

Köszönet Dr. Balázsfalvi Norbert kollegámnak, aki a COVID betegekkel kapcsolatos adatgyűjtésben volt kitartó segítőm.

Köszönet a Debreceni Egyetem Klinikai Központ COVID Centruma, Laboratóriumi Medicina Intézete és az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Központi Intenzív Osztálya valamennyi dolgozójának, akik kitartó munkájukkal lehetővé tették, hogy a vizsgálatokat elvégezzük.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom a családomnak a türelmükért és támogatásukért.