

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

**Post-COVID légzésfunkciós vizsgálatok V-V ECMO légzéstámogatásban
részesülő betegekben**

Dr. Pálfi Alexandra

PhD Tézisfüzet

Témavezetők:

Prof. Dr. Babik Barna

Prof. Dr. Peták Ferenc

Szeged

2026

I. BEVEZETÉS

A súlyos COVID-19 fertőzés következtében pneumonia és ARDS (akut respirációs distressz szindróma) alakulhat ki, mely károsítja a gázcserét, ennek eredményeként pedig életveszélyes hypoxemia jön létre. A pneumonia kapcsán elsősorban hypoxemiás légzési elégtelenség alakul ki, amely miatt invazív gépi lélegeztetés is szükséges lehet. A legsúlyosabb esetekben, amikor invazív gépi lélegeztetéssel sem sikerül uralni a gázcserezavart, a V-V ECMO (veno-venosus extracorporalis membránoxigenizáció) támogatás megoldást nyújt az életveszélyes hypoxemia áthidalására. Tercier Központunkban a COVID-19 pneumonia miatti légzési elégtelenség ellátása és V-V ECMO indikáció felállítása, betegeink menedzselése során a EURO ELSO (European Extracorporeal Life Support Organisation) ajánlásait követtük. A V-V ECMO mint egy rescue megoldás, megteremti annak a lehetőségét, hogy a tüdőt nyugalmi paramétereken lélegeztessük, ezáltal mérsékeljük a lélegeztetéssel összefüggő tüdőkárosodást (VILI), de közben az életveszélyes hypoxemiát áthidaljuk és a sejtek oxigénellátását lehetővé tegyük. Azonban az extracorporalis támogatás során komplex immuno-thrombotikus folyamatok mennek végbe, amellyel összefüggésben az inflammációs kaskád aktiválódik, és a pro-inflammatoricus cytokinek a légzőrendszeri epithel és endothel további károsodását eredményezik. Ezek végeredménye további gázcserezavar lehet. A COVID-19 pandémia alatt intézetünkben 18 beteg részesült V-V ECMO légzéztámogatásban, 9 beteg élte túl a hospitalizációt. Ezen 9 beteg vizsgálati eredményeit összesítjük, mind a COVID-19 betegség akut fázisában, mind a kiterjesztett longitudinális vizsgálati eredményeket 6 és 12 hónappal a kórházi hazabocsátásukat követően.

II. COVID-19 ÉS V-V ECMO TÁMOGATÁST IGÉNYLŐ SÚLYOS LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG

II. 1. SARS-CoV-2 infekció

A SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) vírusinfekció tünetei széles spektrumon mozognak. Egyik karakterisztikus jegye az anosmia és manifesztálódhat felső légúti tünetekkel járó megbetegedés formájában is, viszont a legsúlyosabb esetekben pneumonia jön létre gázcserezavarral. Amennyiben a tüdő jelentős része érintett, súlyos ARDS és hypoxemia jön létre, amely miatt invazív gépi lélegeztetést alkalmazása válhat szükségessé.

II. 2. ARDS és invazív gépi lélegeztetés

A COVID-19 pneumonia előrehaladtával a gázcserezavar progrediál, tachydyspnoe, magas respirációs drive és magas légzési volumenekkel (VT) történő légzés alakul ki, amit P-SILI-ként (patient self-inflicted lung injury) jelöl a szakirodalom. A P-SILI során a beteg saját maga

komplex pathomechanizmusokon keresztül nagy nyíróerőt generál a légvételek során, ami tovább súlyosbítja a meglévő tüdőkárosodást. Korai invazív lélegeztetés a P-SILI kialakulását meggátolhatja, és a hypoxemiát javíthatja. Azonban az invazív gépi lélegeztetéssel összefüggő tüdőkárosodás is létrejöhet, ha nagy nyomásokkal, nem megfelelő volumenekkel lélegeztetjük a betegeket, ezek eredményeként baro-, volu-, atelecto- és biotrauma jön létre. Ezeket közös néven VILI-nek hívjuk (ventilator induced lung injury). Mind a P-SILI, mind a VILI ARDS-t eredményezhet önmagában is. ARDS során súlyos alveolaris epithel károsodás, vacularis endothelkárosodás jön létre, az alveolocapillaris barrier destrukciójával, pro-inflammatoricus cytokinek felszaporodásával. Ezen komplex folyamatok egymásra hatásaként a funkcionális tüdővolumen lecsökken (a funkcionális tüdővolumen „baby lung”-ként jellemzi a szakirodalom).

II. 3. Tüdőprotektív lélegeztetés

A tüdőprotektív lélegeztetés alapelveit figyelembevéve jelentősen csökken a VILI és P-SILI kialakulásának esélye. A protektív lélegeztetés során a „baby lung” invazív gépi lélegeztetéssel összefüggő mechanikai károsodástól való védelme a fő szempont. A nyomáslimitált lélegeztetési stratégia célja, hogy a plateau légúti nyomás ne haladja meg a 30 vízcm-t (a barotraumát csökkentve), a volumenlimitált lélegeztetés figyelembevételével pedig ideális testtömegkilogrammmra vonatkoztatva 4-6 ml-s tidal volumenekkel lélegeztetünk (a volutraumát minimalizálva). A magasabb pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) alkalmazásával (10-15 vízcm) meggátolható az alveolusok ciklikus nyitása és csukódása, amivel az atelectotrauma mérsékelhető, és ezzel szem előtt tartható a jobb kamra protektív lélegeztetés is. Mindezek mellett rescue manőverként hasrafordítás is alkalmazható, hogy a dorsalisán fekvő nagy atelectaticus tüdőrészek kinyílásával (a funkcionális tüdőrészt növekedésével) a transpulmonalis nyomásgradiens csökkenthető legyen és a ventilációs-perfúziós illeszkedés ideálisabb legyen. Amennyiben a fent említett stratégiák, illetve rescue manőver nem vezet eredményre, és a gázcserét nem sikerül optimalizálni (vagy csak nagy nyomások, illetve nyíróerők árán) a V-V ECMO megoldást jelent az életveszélyes hypoxemia áthidalására. A V-V ECMO lehetővé teszi a tüdőprotektív lélegeztetést csökkentve a VILI kialakulását, ideális feltételeket biztosít a tüdőparenchyma gyógyulásának, és közben a szisztémás oxigenizációt is biztosítja.

II. 4. ECMO a Tercier Központunkban

A V-V ECMO támogatás megtartott jobbszívfél funkció esetén jön szóba azokban a betegekben, akik súlyos ARDS-ben szenvednek. Amint a V-V ECMO támogatás elindul, a betegeket tüdőprotektíven tudjuk lélegeztetni, ezzel elkerülve a magas plateau nyomás okozta

tüdőkárosodást, és magas PEEP alkalmazásával az atelectotraumát mérsékeljük. Figyelembevéve az ELSO COVID-19 pandémiára adaptált alapelveit, minden esetben az adott betegre, humán erőforrás és infrastrukturális lehetőségek figyelembevételével született meg a döntés a V-V ECMO indításáról. Intézetünkben 18 beteg részesült V-V ECMO légzéstartamogatásban, közülük 9 élte túl a hospitalizációt.

II. 5. Rizikóstratifikáció – veszélyeztetett betegcsoportok

Magasabb rizikóba tartoznak az idősek, a túlsúlyos betegek, illetve azon betegek, akik krónikus cardiovascularis társbetegségekkel bírnak (pl. hypertensio). Az obesitas, hypertensio és diabetes mellitus mind negatív irányba befolyásolja a betegség lefolyását, klinikai kimenetelt, mert a cardiovascularis rendszer működését alapjaiban módosítják. Másik kiemelő rizikócsoport az egyebekben egészséges terhes nők, a terhességgel összefüggő megváltozott immunrendszeri sajátosságok miatt. A terhes nők immunkompromittált állapota meggátolja a magzat kilökődését, azonban emiatt nagyobb eséllyel alakul ki súlyos coronavirus infekció.

III. CÉLKITŰZÉS ÉS HIPOTÉZIS

Súlyos SARS-CoV-2 fertőzéshez asszociálható pneumonia és ARDS során a V-V ECMO légzéstartamogatás indokolt lehet, ha konvencionális, tüdőprotektív lélegeztetéssel és/vagy hasrafordítással az életveszélyes hypoxemia nem uralható. Azonban a V-V ECMO támogatásban részesülő betegek rövid- és hosszútávú kimenetele eddig nem volt jellemezve. Ezért a jelen disszertációban szereplő tanulmányok célja annak vizsgálata, hogy milyen jellemzőkkel rendelkeznek és milyen eredményeket érnek el azok a betegek, akik intenzív osztályunkon V-V ECMO támogatásban részesültek, különös tekintettel:

- túlélési arányra;
- a túlélő betegek mindennapi tevékenységek végzésére való képességének utólagos értékelésére;
- hosszú távú (6 hónapos) légzőrendszeri hatásokra;
- 3 postpartum nő esetbemutatására, akik sürgős császármetszés után azonnal V-V ECMO támogatásra szorultak.

Ezen célok elérése érdekében adatokat gyűjtöttünk a kiindulási demográfiai adatokról, a COVID-19-fertőzéssel és légzési elégtelenséggel kapcsolatos betegelőzményekről, beleértve a betegség súlyosságát jelző pontszámokat, valamint az invazív gépi lélegeztetés és a V-V ECMO támogatás konkrét kihívásait és időintervallumait. A súlyos COVID-19 légzőrendszeri és tüdőhatásainak vizsgálatához kényszerített oszcillációs technikát, spirometriát, teljes test pletizmográfiát és alveoláris gázdifúziós mérést alkalmaztunk. Hatperces sétateszt (6MWT) és

a 36 tételből álló rövid kérdőív (SF-36) adatai kerültek rögzítésre a fizikai és pszichológiai egészség, az életminőség és a szociális rehabilitáció mérésére.

Hipotézisünk az volt, hogy az invazív gépi lélegeztetést és V-V ECMO támogatást igénylő súlyos COVID-19 tüdőgyulladás során alkalmazott extracorporalis légzéstámogatás rendkívül értékes mentőkezelési módszer, amely elősegíti a betegek túlélését, ezáltal lehetővé téve számukra a társadalomba való visszailleszkedést, az önállóság elérését és az önellátást. Azonban a kórházból való hazabocsátás után a légzőrendszerre gyakorolt hosszú távú káros hatások várhatók, amelyek rendszeres utánkövetést és kezelést igényelhetnek az általános egészségi állapot és a társadalomba való aktív reintegráció fenntartása érdekében.

IV. MÓDSZEREK

IV. 1. *Betegeink*

A tanulmányunkba bevontuk az összes SARS-CoV-2 pozitív beteget, akik 2021 márciusa és 2022 májusa között V-V ECMO támogatásban részesültek központunkban. 18 beteg volt alkalmas a V-V ECMO támogatásra, az intenzív osztályos és a kórházi túlélési arány 56%, illetve 50% volt. A betegek közül egyiknek sem volt anamnesztikus súlyos társbetegsége, kivéve egyet, aki psoriasis-ban szenvedett.

IV. 1. 2. *6 hónapos légzőrendszeri utánkövetésben résztvevő betegek*

A 6 hónapos légzőrendszeri utánkövetéses vizsgálatban 55 alany alkalmasságát értékeltük, és két vizsgálati csoportra osztottuk őket. 9 V-V ECMO támogatás utáni beteg volt alkalmas a kórházból való hazabocsátás után 6 és 12 hónappal végzett utánkövetéses mérésekre (COVID csoport). A kontrollcsoportba olyan betegeket toboroztunk, akik egy folyamatban lévő, egészséges felnőttekre alkalmazott, azonos módszertannal végzett vizsgálatban vettek részt (H csoport). A kizárási kritériumok között szerepelt a dohányzás, a krónikus légzőrendszeri betegség vagy a kórházi kezelést igénylő, COVID-19 tüdőgyulladás. 9 kontroll alanyt választottunk ki becsült részvételi valószínűség szerinti párosítással a tüdőfunkcióra vonatkozó demográfiai jellemzők, például nem, életkor, magasság és testsúly alapján.

A 6 hónapos értékelések során a V-V ECMO betegek eredményeit összehasonlítottuk a kontrollcsoportban szereplő alanyok eredményeivel. A becsült részvételi valószínűség szerinti párosítással választottuk ki az egészséges, illeszkedő kontrollcsoportot. A kiválasztás a kontrollcsoport demográfiai jellemzőin alapult, amelyek relevánsak a tüdőfunkció eredményei szempontjából, mint például a nem, az életkor, a magasság és a testsúly.

IV. 1. 3. Életveszélyes COVID-19 pneumonia miatt V-V ECMO támogatásban részesülő peripartum betegek

Egy figyelemre méltó betegcsoportot a peripartum nők alkotnak, akik különösen hajlamosak súlyos légúti tünetekre. Ez a komplex kórélettani folyamat mechanikai és hormonális útvonalakat, restrictiv légzészavart és a terhesség miatti megnövekedett oxigénigényt foglal magában. Intenzív osztályunkon 3 postpartum beteget részesítettünk V-V ECMO támogatásban közvetlenül a súlyos hypoxemiás légzési elégtelenség miatt végzett sürgősségi császármetszés után, és mindannyian túléltek a kórházi kezelést, ezért őket is bevontuk az utánkövetéses vizsgálatokba.

Az 1. eset egy 26 éves nő volt, akinek a terhessége 32. hetében COVID-19 pozitivitás igazolódott a légúti tünetei hátterében. Hypoxemia miatt oxigénpótlást kapott, de állapota romlott, ezért sürgős császármetszés történt regionális anesztéziában. A szülés után intenzív osztályra került, ahol intubálták és gépi lélegeztetést alkalmaztak, illetve hasrafordítás is történt. A gázcsere azonban tovább romlott, V-V ECMO támogatás vált indokolttá. Az extracorporalis légzéztámogatás 25 napig folytatódott, majd sikeresen dekanüláltuk. A lélegeztetőgépről való teljes leszoktatáshoz további 10 napra volt szükség. Az ECMO megkezdése után 38 nappal javult állapotban elhagyta az intenzív osztályt, és rehabilitációs intézménybe került.

A 2. eset egy 28 éves nő volt, aki a terhessége 26. hetében SARS-CoV-2-pozitívnak bizonyult. Életveszélyes hypoxemia miatt sürgős császármetszés történt altatásban és invazív lélegeztetés mellett. Két nappal később, hypoxemia súlyosbodása miatt V-V ECMO támogatásra volt szükség, melyet 10 napig folytattunk, majd sikeresen dekanüláltuk. A következő napon az invazív gépi lélegeztetésről is leszoktattuk, és extubáltuk. Szövődményként puerperalis láz lépett fel infekciós paraméterek emelkedésével, átmeneti gázcsereparaméterekkel. Infekcióforrás kutatásaként hasi ultrahangvizsgálat történt, ami igazolta a méh elülső részén lévő vérömleny jelenlétét. Antibiotikum adása mellett állapota javult, gázcsereparaméterek is optimalizálódtak. A 29. napon rehabilitációs intézménybe adtuk át, és 5 nappal később hazaengedték.

A 3. eset egy 30 éves nő volt, akinek a terhessége 38. hetében láz, felső légúti tünetek és enyhe dyspnoe jelentkezett, melynek hátterében COVID-19 pozitivitás igazolódott. Regionális anesztéziában, orrkanülön adagolt oxigén-supplementatio mellett császármetszés történt. A szülés utáni CT-vizsgálaton pneumonia ábrázolódott, amely a tüdő körülbelül 50%-át érintette. Légzési elégtelensége gyorsan romlott, a műtét után 8 napig NIV légzéztámogatásban részesült. Az ismételt mellkas CT vizsgálat a tüdő több mint 75%-át érintő progressziót mutatott, pneumomediastinummal kísérve. A szülés utáni 10. napon hipoxémiás légzési elégtelensége rapidan súlyosbodott, ami miatt elaltattuk, invazívan lélegeztettük és hasrafordítottuk. Állapota

a fenti intervenciókra, manőverekre nem reagált, ezért V-V ECMO támogatás vált indokolttá. Légzőrendszeri compliance napról-napra rosszabbodott ezért kétszer hasrafordítottuk. A 9. ECMO naptól kezdve gyakran előfordultak bradycardiával, majd asystoliával járó időszakok, mely miatt több alkalommal történt resuscitatio. Transthoracalis echocardiographia-n nem igazolódott organikus eltérés, ami miatt vazo-vagális mechanizmust feltételeztünk. A 20. ECMO napon a mellkasröntgen teljes bal oldali pneumothorax-ot mutatott, és a mellkasi drain behelyezése után a belégzési térfogat 70-80%-ának megfelelő szivárgás volt megfigyelhető, ezért a következő 14 napban a gépi lélegeztetést leállítottuk. Ez idő alatt teljesen ECMO-dependens volt, majd 2 hét elteltével folytattuk a gépi lélegeztetést. Ezt követően a tüdőcompliance lassan javult, ami a 70. napon a V-V ECMO-ról, a 83. napon pedig az invazív gépi lélegeztetésről való sikeres leválasztást eredményezte. A 91. napon rehabilitációs intézménybe, végül otthonába bocsátották kis oxigénsupplementáció mellett.

IV. 2. ECMO és inflammációs kaszkád aktiválódás

Az ECMO-támogatás egyik jellegzetes aspektusa a véralvadási kaszkád aktiválódása a nagy nem-endotheliális felületeken a kanülökben, az extracorporalis csövekben és az oxigenátoron belül. A véralvadási útvonalak és az immunrendszer közötti komplex kölcsönhatás végső eredményeként az inflammációs kaszkád széles körű aktiválódása következik be. Ennek következtében pro-inflammatorikus cytokinek termelődnek, és ezek újabb szervkárosodáshoz eredményezhetnek, ami tovább súlyosbíthatja a tüdőkárosodást.

IV. 2. 2. ECMO leszoktatás és poszt-intenzív osztályos szindróma

A V-V ECMO-ról való leszoktatás dinamikus folyamat, amely több hetet vesz igénybe. Ebben a rendkívül érzékeny időszakban számos komplikáció léphet fel, többek között vérzés, thrombembóliás szövődmények és fertőzések. Ennek következtében a V-V ECMO támogatáson lévő betegek kezelése komplex, hosszú feladatot jelent. A betegeket a legtöbb esetben mélyen analgoszedáljuk, immobilizáljuk, ami critical illness myopathy-hoz delíriumhoz, depresszióhoz és kognitív diszfunkcióhoz vezethet. Ezek a tünetek a kórházból való elbocsátás után is fennmaradhatnak, ezt posztintenzív terápiás szindrómának (post-intensive care syndrome - PICS) nevezik.

IV. 3. Életminőség értékelése az intenzív osztályos ellátás után

A PICS fizikai következményeinek értékeléséhez a 6MWT-t használtuk, mint egyszerű és világszerte alkalmazott módszert a tevékenységi korlátozottság értékelésére. Ezenkívül a fizikai, mentális, pszichológiai és szociális jólétből álló, egészséghez kapcsolódó életminőséget az SF-36 néven ismert, 36 tételből álló rövid egészségügyi kérdőívvel mértük. A felmérés 8 szakaszból áll, és minden szakasz 0-100-as skálán kerül értékelésre, ahol minél alacsonyabb a

pontszám, annál rosszabb az életminőség. Ezenkívül a Rankin-skálát használtuk a fogyatékoság mértékének mérésére, ahol a pontszámok 0 és 5 között mozognak. A 0 pontszám nem jelenti fogyatékoságot, míg az 5 súlyos fogyatékoságot jelöl.

IV. 4. Széleskörű légzőrendszeri vizsgálatok

IV. 4. 1. A légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságainak mérése

A légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságainak mérésére kényszerített oszcillációs technikát alkalmaztunk. Ennek alapja, hogy külső nyomásgenerátor segítségével kis amplitúdójú nyomásozcillációkat vezetünk be a felső légutakba. A különböző frekvenciákon mért oszcillációs nyomás (P_{ao}) és áramlás (V') rögzítésével kiszámítható a légzőrendszer bemeneti impedanciája, amit Z_{rs} -sel jelölünk. Képlet formájában $Z_{rs} = P_{ao}/V'$. Az egyes oszcillációs frekvenciáknál mért Z_{rs} adatok komplex mennyiségként fejezhetők ki, amelyet a légzési ellenállás és reaktancia képvisel. Az ellenállás az áramlással fázisban lévő oszcillációs nyomást fejezi ki, és a légzőrendszer ellenállási veszteségét tükrözi. A reaktancia az oszcillációs áramlással fázisban lévő oszcillációs nyomáskomponensként definiálható, és alacsony oszcillációs frekvenciáknál a légzőszövet rugalmasságát mutatja.

A jelen tanulmányban a Z_{rs} -t spontán légzés közben, 5–19 Hz frekvenciatartományban pszeudorandom kényszerjel segítségével mértük. A méréseket az European Respiratory Society (ERS) irányelveinek megfelelően végeztük. A teljes légzőrendszeri ellenállási értékeit 5 Hz-en (R_5) és 19 Hz-en (R_{19}) a Z_{rs} adatokból nyertük ki további elemzésekhez. A nagy és kis légutak hozzájárulnak az R_5 paraméterhez, míg az R_{19} főként a központi légutak légáramlási ellenállását tükrözi, a kisebb hörgők hatása kisebb. Az R_5 -ből kivonva az R_{19} -et ($R_5 - R_{19}$) megkapjuk a kis légutak hozzájárulását a teljes légúti ellenálláshoz, ami információt nyújt a ventilációs egyenetlenségekről. Az 5 Hz-en mért, a rezonanciafrekvenciáig terjedő reaktancia görbe alatti terület (AX_5) a légzőrendszeri szövetek merevségét (elasztanciáját) képviselte. A rezonanciafrekvenciát (f_{res}) ahol az X_{rs} nulla értéket vesz fel (ahol az elasztikus és a tehetetlenségi erők egyensúlyba kerülnek egymással) szintén bevontuk az adatelemzésbe.

IV. 4. 2. Spirometria

A spirometriai méréseket az American Thoracic Society (ATS)/ERS útmutatásainak megfelelően végeztük. Az erőltetett kilégzési áramlás-térfogat görbékét kereskedelmi forgalomban kapható spirométerrel mértük. A mérésekből az erőltetett kilégzési másodperc-térfogat (FEV_1), az erőltetett kilégzési vitálkapacitás (FVC), a FEV_1/FVC arány, a kilégzési csúcsáramlás (PEF) adatait, és az erőltetett középkilégzési áramlási értékeket (FEF_{25-75}) származtattuk.

IV. 4. 3. Teljestest pletizmográfia

A funkcionális reziduális kapacitást (FRC) és a kilégzési rezerv térfogatot (ERV) az ATS/ERS munkacsoport által kidolgozott standard technikák alkalmazásával, teljes test pletizmográfiával mértük.

IV. 4. 4. Alveolaris gázdifúzió mérése

Egyetlen légvétel során mért módszert alkalmaztunk a szén-monoxid diffúziós kapacitásának (DLCO), a szén-monoxid transzfer együtthatójának (KCO) és az alveoláris térfogatnak (VA) az értékelésére.

IV. 5. Statisztikai analízis

Az oszcillometriás eredmények referenciaértékei korábban megállapított egyenleteken alapultak. A spirometriával és gázdifúzióval kapott paraméterek referenciaértékeit a Global Lung Function Initiative Network irányelvei szerint határoztuk meg. A mért értékeket abszolút értékeként jelenítettük meg, a szórást standard deviációként, normálértékhez viszonyított értékként és adott esetben Z-pontszámként fejeztük ki. Az adatok normalitását Shapiro–Wilk-teszttel vizsgáltuk. A mért változók összehasonlításához független *t*-tesztet használtunk.

A mintanagyságot úgy becsültük meg, hogy az egyik elsődleges kimeneteli paraméterben (AX₅) klinikailag releváns 25%-os különbséget lehessen kimutatni. Azért ezt a paramétert választottuk, mert a post-COVID-19 szindrómában szenvedő betegeknél főként restriktív diszfunkcióra számítottunk, és ezt legjobban a légzőszövet merevségét tükröző oszcillometriás paraméterek mutatták. Ennek megfelelően a kontrollcsoportban és a betegcsoportban kilenc beteg elegendő volt a statisztikailag szignifikáns különbség kimutatásához, 10% variabilitással, 80% hatékonysággal és 5% szignifikanciaszinttel. A becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás pontszámának összehangolását a *MatchIt* csomag segítségével végeztük. A statisztikai tesztet a SigmaPlot statisztikai szoftvercsomaggal végeztük, és a <0,05 p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

V. EREDMÉNYEK

V. 1. Súlyos COVID-19-pneumonia miatt V-V ECMO támogatást igénylő betegek

V. 1. 1. Demográfiai adatok és klinikai jellemzők

A tercier központunkban 18 betegnél alkalmaztunk V-V ECMO légzéstartámogatást. A betegek középkorúak voltak, többségük férfi, magas állapot súlyosági mutatókkal. Intézetünk az ELSO ajánlásait követte, hogy viszonylag rövid időintervallumokat tartsunk fenn az extracorporalis támogatás megkezdéséhez. A V-V ECMO megkezdése előtt a légzési paraméterek súlyos tüdőkárosodást tükröztek, amely 100%-os oxigénterápiát igényelt, kiegészítve magas PEEP-pel, driving pressure-rel és légzési térfogattal, alacsony légzőrendszeri compliance-szel. A

vérgázokban súlyos gázcsere zavarnak megfelelően nem kompenzált respiratoricus acidosis és alacsony artériás oxigén parciális nyomás mutatkozott.

V. 1. 2. *Klinikai kimenetel*

A V-V ECMO támogatás időtartama hosszú volt, a leghosszabb 70 napig tartott. 11 beteget sikeresen leszoktattunk ECMO-ról. A betegeket hosszú ideig invazívan géppel lélegeztettük, 15 esetben dilatációs percutan tracheostomia-t végeztünk. Az intenzív osztályon és a kórházban töltött átlagos idő körülbelül 6–7 hét volt. Az intenzív osztályon és a kórházban való túlélési arány 56%, illetve 50% volt. A túlélő betegeket egy másik akut betegellátó vagy rehabilitációs intézménybe adtuk át.

V. 1. 3. *Kimenetel hazabocsátáskor*

9 beteget rehabilitáció után otthonába távozott. Az intenzív osztályra való felvétel után 150–489 nappal elvégzett utánkövetéses vizsgálat során értékeltük funkcionális felépülésüket és egészségügyi állapottal összefüggő életminőségüket. A 6MWT eredményei azt mutatták, hogy egyikük sem volt képes a koruknak, nemüknek, magasságuknak és testsúlyuknak megfelelő távolságot megtenni; a várható értékek 36–74%-át érték el. A Rankin-skálán három beteg 0, három 1 és három 2 pontot kapott, ami teljes tünetmentességet, tünetek ellenére jelentős fogyatékoság hiányát, illetve enyhe fogyatékoságot jelent. Az SF-36 felmérés eredményei szerint a nyolc kategória átlagos pontszáma 70 felett volt, ami jó egészségügyi állapottal összefüggő életminőséget jelent, kivéve a fizikai egészség miatti szerepkorlátozottságot, amely kissé alacsonyabb pontszámot kapott.

V. 2. *ECMO betegek 6 hónapos légzőrendszeri mérésének eredményei*

V. 2. 1. *Demográfiai adatok és klinikai jellemzők*

A COVID és az egészséges (H) kontrollcsoportok klinikai jellemzői és antropometriai adatai tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a COVID és H csoportok között a nők/férfiak aránya, a magasság, az életkor és a testtömeg-index tekintetében. A V-V ECMO-támogatást igénylő betegeket 0–10 napig invazívan lélegeztettük nyomáskontrollált üzemmódban, specifikus tüdőprotektív lélegeztetési paraméterekkel. A betegek közül egyik sem dohányzott, és egyikük sem szenvedett krónikus légzőszervi betegségben.

V. 2. 2. *Kényszerített oszcillációval mért légzőrendszeri mechanikát tükröző eredmények*

A légutak és a légzőszerrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságait tükröző néhány elsődleges kimeneti változóban jelentős különbségek voltak megfigyelhetők a két csoport között. Az R_5 és R_{19} tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egészséges kontrollcsoport és a COVID-csoport között. Ezzel szemben a COVID-csoport R_5 – R_{19} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoporté. Az R_5 és R_{19} közötti különbség

szignifikánsan magasabb AX_5 és f_{res} értékekkel társult a COVID-19 betegeknél, és ezek a különbségek megmaradtak, ha ezeket a paramétereket a becsült értékek százalékában vagy Z-pontszámokban fejeztük ki.

V. 2. 3. *Spirometriával mért légzésfunkciós adatok*

A COVID-csoportban szignifikánsan alacsonyabb FEV_1 és FVC értékeket mértünk, mint az egészséges kontrollcsoportban. Mivel az FVC csökkenése szignifikánsan nagyobb volt, mint a FEV_1 -é, a COVID-csoportban szignifikánsan magasabb FEV_1/FVC arányt mértünk, abszolút értékekben, normálértékben vagy Z-pontszámokban kifejezve. Ugyanakkor a FEF_{25-75} vagy a PEF tekintetében nem volt szignifikáns különbség az egészséges kontrollcsoport és a COVID-csoport között.

V. 2. 4. *Gázcsere mérések eredményei*

A diffúziós kapacitás mérései tekintetében a COVID-csoportban a DLCO és VA szignifikánsan alacsonyabb volt, abszolút vagy normálérték százalékos formájában kifejezve, mint az egészséges kontrollcsoporté. A KCO tekintetében azonban nem volt különbség a COVID-csoport és az egészséges kontrollcsoport között.

V. 2. 5. *Teljestest pletizmográfiával mért tüdőterfogatok*

Ami a teljes test pletizmográfiával kapott eredményeket illeti, a COVID csoportban kapott szignifikánsan alacsony FRC értékek az ERV és annak várható értékének jelentős csökkenésével jártak együtt.

V. 3. 1. *Peripartum betegek demográfiai és klinikai paraméterei*

A vizsgálatban részt vevő mindhárom nőnek már volt két gyermeke, és harmadik gyermeküket császármetszéssel hozták világra a COVID-fertőzés idején. Mindhárman ugyanolyan kezelésben részesültek a COVID-fertőzés tekintetében. Az összes beteg egyébként egészséges, fiatal nő volt, és a V-V ECMO támogatás közvetlenül a császármetszés után megkezdődött. A 3. számú beteg volt a leghosszabb ideig ECMO-n, és 70 napos extracorporalis támogatás (ECLS) során 4 oxigenátort használtunk fel. 1 betegnél pneumothorax lépett fel, és 1 betegnél a V-V ECMO-támogatás ellenére refrakter hipoxémia miatt mentő manőverként hasrafordítást alkalmaztunk. Minden beteget sikeresen leszoktattunk a V-V ECMO-ról és invazív gépi lélegeztetésről, és 1 beteget az ECLS sikeres leállítása után extubáltunk. Az ECLS időtartama az 1. és 2. esetben 25, illetve 10 nap volt; a harmadik beteg esetében 70 napos ECMO-támogatásra volt szükség, amelynek során 2 hétig egyáltalán nem tudtuk invazívan lélegeztetni. Az ECLS mindhárom nő esetében sikeres volt, mivel fizikai erőnlétük és pszichológiai egészségük nagy részét visszanyerték, és kis segítséggel hasonlóan el tudták látni feladataikat, mint a fertőzés előtt. Csecsemőik fizikai és kognitív fejlődése normális volt.

V. 3. 2. Légzőrendszeri kimenetel a postpartum betegekben

Az 1. esetben 6 hónap elteltével a spirometriás (FEV_1 , FEF_{25-75} és PEF) és a kényszerített oszcillometriás (R_5 és R_{19}) eredmények alapján nem mutatkozott rendellenesség a centrális légutakban. Az R_5 - R_{19} adatok azonban kislégúti diszfunkciót mutattak, amely a FVC, FRC, VA és ERV csökkenésével jelzett tüdőrestrikcióval társult. A KCO változás nélküli DLCO csökkenése alveoláris felületvesztést jelez, a működő tüdőkompartmentekben a ventiláció és a perfúzió megmaradt. Ezek az enyhe légúti tünetek lehetővé tették, hogy kimerültség nélkül végezze napi tevékenységeit. 12 hónap elteltével enyhe javulás volt tapasztalható a KCO-ban a légutak mechanikai tulajdonságaiban. A kis légutak működésében és a tüdőtérfogatban azonban nem volt javulás, ami a légzés regenerálódásának és a testtömeg növekedésének ellentétes hatásának tulajdonítható.

A 2. esetben a 6 hónapos utánkövetés során nem mutatkozott légúti rendellenesség a központi légutakban, amit a normális spirometriai (FEV_1 , FEF_{25-75} és PEF) és a kényszerített oszcillometriai eredmények (R_5 és R_{19} , valamint R_5 - R_{19}) is alátámasztottak. Az enyhe tüdőkorlátozottság csak a kilégzési tüdőtérfogatot (FRC és ERV) érintette. A csökkent DLCO a KCO csökkenésével járt együtt, ami az alveolocapillaris membránon keresztüli gázdifúziós rendellenességet jelez. A Rankin-skála alapján korlátozottság nélkül ellátta napi teendőit. 12 hónap elteltével a beteg tüdőfunkciós eredményeiben nem mutatkozott nyilvánvaló változás. Az FRC és az ERV enyhe további csökkenése a testtömeg enyhe növekedésével magyarázható.

A 3. esetben a kórházból való hazabocsátás után 6 hónappal elvégzett vizsgálatok jelentős restrikciót mutattak, amit az AX_5 jelentős emelkedése és a FVC, VA, FRC és ERV romlása igazolt. Ez a központi, konduktív légutak tónusának enyhe emelkedéséhez vezetett. A DLCO és a KCO csökkenése az alveolocapillaris membránon keresztül történő gázdifúzió tartós rendellenességeire utalt. A tüdőfunkció csökkenése a Rankin-skálán is megmutatkozott. 12 hónap elteltével javulás volt tapasztalható a restriktív zavar tekintetében, amit az AX_5 , a spirometriai paraméterek, a DLCO és a pletizmográfiás mérések javulása is igazolt. Ennek megfelelően a Rankin-skálán elért javulás párhuzamosan haladt ezekkel a kedvező légzőrendszeri változásokkal.

VI. DISZKUSSZIÓ

Tercier egyetemi központunkban 18, COVID-19 tüdőgyulladás okozta súlyos ARDS-ben szenvedő betegnek nyújtottunk V-V ECMO támogatást. Közülük 9 beteg túlélte a kórházi kezelést, és 6–12 hónappal később vizsgáltuk őket. 3 beteg közvetlenül a császármetszés után részesült extracorporalis légzéstartamogatásban. A V-V ECMO kiemelkedő szerepet játszik a magas és heterogén tüdőfeszüléssel járó betegségek kezelésében. Lehetővé teszi a tüdőprotektív

lélegeztetést, amely ideális feltételeket teremt a tüdő nyugalomba helyezésére és regenerációjára, miközben minimalizálja a lélegeztetőgép által okozott tüdőkárosodást. Eredményeink bizonyítják, hogy a V-V ECMO létfontosságú és hatékony, életmentő beavatkozás kritikus, sőt reménytelen klinikai helyzetekben, amely kedvező hosszú távú légzőrendszeri, fizikai és kognitív eredményeket hoz.

VI. 1. Az összes V-V ECMO-kezelésben részesülő beteget magába foglaló esettanulmány-sorozat mutatói

Intézetünkben SARS-CoV-2 pozitív, V-V ECMO légzéstartamogatásban részesülő betegeink intenzív osztályon és a kórházban való túlélési arány 56%, illetve 50% volt. A legtöbb betegnek azonban nagyon hosszú ECMO-támogatásra, hosszú ideig tartó invazív gépi lélegeztetésre, emiatt hosszabb intenzív osztályos és kórházban való tartózkodásra volt szüksége. Gyakoriak voltak a szövődmények; a leggyakoribbak a kórházi fertőzések, a klinikailag szignifikáns vérzés és a pneumothorax voltak. Az 5–16 hónapos utánkövetés során minden túlélő jó egészségügyi állapottal összefüggő életminőségről számolt be.

VI. 2. A 6 hónapos légzőrendszeri utánkövetés során kapott eredmények

Tanulmányunk főbb eredményei hosszú távú kóros légzőrendszeri változásokat mutatnak ki hat hónappal a kórházból való elbocsátás után, a kényszerített oszcillációs paraméterek romlásával, ami tükrözi az ellenállás frekvenciafüggőségét (R_5 – R_{19}) és a légzőrendszeri szövetek merevségét (AX_5). Ezek a kóros változások a kényszerített oszcillometriás légzési mechanikai paraméterekben összefüggésbe hozhatók a csökkent FEV_1 és FVC értékekkel és a statikus tüdőtérfogat (VA , FRC és ERV) értékekkel a post-COVID-19 szindrómában szenvedő betegeknél. A tüdőfunkció kóros változásai a csökkent diffúziós kapacitásban (DLCO) tükröződtek, a szén-monoxid transzfer együttható (KCO) értékének változása nélkül.

A tanulmány fontos jellemzője, hogy képes egyénileg, szeparáltan jellemezni a súlyos COVID-19 hosszú távú hatásait a légutakra és a légzőrendszeri szövetekre. A kényszerített oszcillometriával kapott ellenállási paraméterek képesek leírni mind a teljes, mind a perifériás légutak funkcióját, kihasználva azt a tényt, hogy az alacsony frekvenciájú oszcillációs jelek eljutnak a kis légutakba is. Így az oszcillációs impedancia ezen része az egész hörgőfát tükrözi. Ezzel szemben a proximális légutakhoz főként magasabb oszcillációs frekvenciák alkalmazásával lehet hozzáférni. Vagyis ezek az ellenállási komponensek a központi légutak tulajdonságait jellemzi. Mivel az R_{19} nem mutatott káros változásokat a COVID csoportban, a nagy légutak mechanikai tulajdonságait nem befolyásolta a post-COVID szindróma. Ezzel szemben a COVID-csoportban a légzőrendszeri ellenállás frekvenciafüggése szignifikánsan

magasabb volt, mint az egészséges kontrollcsoportban, amit az emelkedett R_5 – R_{19} adatok is alátámasztanak. Ez súlyos COVID-19-fertőzés után több mint 6 hónappal a disztális légutak diszfunkciójának jelenlétét jelzi, amely heterogén perifériás légúti szűkület és/vagy a terminális légutak végleges elzáródásának eredménye. Ezeket az oszcillometriás eredményeket a spirometriával kapott eredmények is alátámasztják, amelyek a FVC jelentős csökkenését mutatják. Ez a domináns változás hatással van a többi erőltetett kilégzési térfogat és áramlási paraméter változására is. A FVC nagyobb mértékű csökkenésével járó FEV_1 csökkenés a FEV_1/FVC arány növekedését eredményezi a COVID-19-en átesett betegeknél. Ez az eredmény arra is utal, hogy a központi légutak nem érintettek. A FEF_{25-75} a kis légutak működését tükrözi; ez a paraméter azonban nem mutatott eltérést az egészséges kontrollcsoport és a COVID-csoport között. Az oszcillometriás eredményekkel kapcsolatos látszólagos ellentmondás a PEF változása nélküli FVC jelentős csökkenésének is tulajdonítható, ami a post-COVID-19 szindrómában szenvedő betegeknél a közép- és kilégzési megmaradt áramláshoz vezet. A jelen tanulmány másik fontos megállapítása a légzőszövetek rugalmasságának tartós romlása, amelyet az AX_5 tartós emelkedése tükröz. A vezető légutak ellenállási tulajdonságaiban nem észleltünk változást, és az inerciális erők is változatlanok maradtak. Ezért a magas f_{res} érték a post-COVID-19 szindrómában szenvedő betegeknél a légzőszövetek merevségét is tükrözi az egészséges kontrollcsoport tagjaihoz képest. Ez a légzésmechanikai rendellenesség két különböző mechanizmussal magyarázható: egyrészt a tüdőtérfogat csökkenésével, ami a tüdő merevségéhez vezet, valamint a légzőszövetek krónikus remodeling-je miatti intrinsic változásokkal. A spirometriával (FVC), pletizmográfiával (FRC és ERV) és gázkimosással (VA) kapott statikus tüdőtérfogat-eredményeink egyöntetűen bizonyítják a tartós tüdőtérfogat-csökkenés jelenlétét a post-COVID-19 szindrómában szenvedő betegeknél, ami arra utal, hogy ez a mechanizmus elsődlegesen felelős a légzőszövetek megnövekedett elasztanciájáért. A légzőrendszeri szövetek intrinsic változásainak potenciális további hatását illetően eredményeink közvetett bizonyítékot nyújtanak a szöveti átalakulás hiányára. A teljes tüdő gázcsere-funkcióját tükröző DLCO csökkenése nem járt együtt a tüdőtérfogat-egységre jutó gázcserét jelző KCO változásával. Mivel a KCO változásai statisztikailag nem voltak szignifikánsak, ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tüdőtérfogat-csökkenés dominánsabb volt a tüdőszövet átalakulásánál.

A V-V ECMO egy akut, életmentő extracorporalis légzéstámogató módszer. Ugyanakkor számos közvetlen és közvetett pulmonális következménnyel jár. A V-V ECMO közvetlen hatásait tekintve alacsony driving pressure és légzési térfogat (VT) alkalmazásával, alacsony

FiO₂-vel és légzési frekvenciával elősegítheti a tüdő nyugalomba helyezését. Ezzel szemben az alacsony VT alkalmazása tartós atelectasia-k kialakulásához vezethet, annak ellenére, hogy viszonylag magas PEEP mellett lélegeztetünk. Ezenkívül a kórokozó által kiváltott szisztémás gyulladásos reakciót tovább súlyosbíthatják a V-V ECMO nagy mesterséges felületével kapcsolatos közvetett mechanizmusok. Ezen patofiziológiai folyamatok hosszú távú hatásai még nem teljesen ismertek. A V-V ECMO-t igénylő súlyos COVID-19 betegek légzési eredményei összehasonlíthatók voltak a korábbi, mérsékeltebb betegsúlyosságú, invazív lélegeztetést igénylő vagy nem igénylő COVID-19 betegekről szóló tanulmányok eredményeivel. Ezért a V-V ECMO ideiglenes negatív hatásai ellensúlyozhatják a hosszú invazív lélegeztetés esetleges káros következményeit, ami végeredményben jó egészségügyi állapottal összefüggő életminőséget eredményez.

VI. 3. *A postpartum betegeknél elért eredmények*

A három postpartum betegünk ellátása során az extracorporalis életfenntartás időtartama az *1. és 2. esetben* 25, illetve 10 nap volt, míg a *harmadik beteg* 70 napos ECMO támogatásra szorult, ami alatt két hétig pneumothorax miatt nem tudtuk invazívan lélegeztetni. A támogatás mindhárom nő esetében sikeres volt. A 6 hónapos utánkövetés során a betegek jó általános fizikai állapotot mutattak, amelyet 0–1-es Rankin-pontszám jellemezte, és mérsékelten károsodott, elsősorban restriktív jellegű tüdőfunkcióval rendelkeztek. A 12 hónapos utánkövetés során mindhárom beteg esetében javulás volt megfigyelhető mind a fizikai állapot, mind a tüdőfunkció tekintetében, amit az egységes alacsony Rankin-pontszám és a csak enyhe restriktív tüdőfunkció-károsodás bizonyított.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

A disszertációban bemutatott tanulmányok alapján új eredményként kiemelhető, hogy súlyos COVID-19 pneumonia miatt akut légzési elégtelenség támogatására alkalmazott veno-venosus extracorporalis membránoxigenizációra (V-V ECMO) szoruló betegek utánkövetése során:

- I. intézetünkben a komplex, extracorporalis támogatást igénylő kritikus betegek kórházi túlélési aránya meghaladta az 50%-ot;
- II. a 6 hónapos vizsgálataink alapján szignifikáns reziduális légzőrendszeri diszfunkció maradt fenn, mely leginkább kislégúti károsodásban és funkcionális tüdőtérfogat-csökkenésben nyilvánult meg;
- III. a légzésfunkcióra és a gázcserere gyakorolt hosszú távú kóros következmények értékeléséhez elengedhetetlen a multidiszciplináris hosszú távú utánkövetés;

IV. a légzésfunkció utánkövetése elengedhetetlen a légzőrendszeri maradványtünetek felméréséhez. A légzőrendszer komplex felmérése a kórházból való elbocsátást követő 6 hónapon túl is indokolt;

V. A postpartum betegek különös figyelmet érdemelnek az összetett klinikai kórkép miatt. Az ő esetükben hasonló mértékű légzőrendszeri maradványtüneteket észleltünk, mint a csak COVID-19 miatt kezelt betegeinknél;

VI. Végül elmondható, hogy kedvező hosszú távú eredmények érhetők el még ezeknél a magas kockázatú betegeknél is, amit bizonyít az egészségügyi állapottal összefüggő életminőség megőrzése a 6–12 hónapos utánkövetési időszakban, annak ellenére, hogy hosszan tartó, komplex és bonyolult életmentő kezeléssel estek át.

Ezek az eredmények hangsúlyozzák az ECMO-támogatás korai mérlegelésének potenciális előnyeit. A komplex és hosszú intenzív terápia longitudinális perspektívát igényel, hogy biztosítsa a betegek optimális életminőségét hosszútávon. Különösen meggyőző példa erre az egyik postpartum betegünk, aki két évvel a kórházból való elbocsátása után egészséges „post-ECMO babát” hozott világra.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Babik Barna Professzor Úrnak, az Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Intézet vezetőjének, valamint Dr. Peták Ferenc Professzor Úrnak, az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatika Tanszék vezetőjének a disszertáció létrejöttében végzett hatalmas nélkülözhetetlen munkájukat, valamint útmutatásukat és tanácsaikat, amelyek elengedhetetlenek voltak a dolgozat elkészüléséhez.

Köszönöm Dr. Zöllei Éva, Dr. Rudas László Professzor Úr és Dr. Hankovszky Péter útmutatását az intenzív osztályon végzett munka során, különösen a COVID ECMO intenzív osztályon végzett betegellátás kapcsán. Nagyra értékelem a nővérek és az extracorporalis csapat tagjainak segítségét.

Dr. Bari Gábor, a Szívsebészeti Osztály vezetője, fogadja legmélyebb hálámat tanácsaiért és az ECMO-támogatott betegek kezelésében való részvételéért.

Hálás vagyok Dr. Balogh Ádámnak, Dr. Kun-Szabó Fruzsínának és Dr. Fodor Gergelynek, hogy segítettek az utánkövetéses méréseket elvégezni.

Nem tudom eléggé megköszönni Dr. Szekeres Editnek és Dr. Pálfi Endrének, szüleimnek, valamint Kórosi Gergelynek és családomnak a támogatásukat.

JELEN DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

- I. Zöllei É, Rudas L, Hankovszky P, Korsós A, **Pálfi A**, Varga Z, Tomozi L, Hegedüs Z, Bari G, Lobožárné Szivós B, Kiszél A, Babik B. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 associated severe respiratory failure: Case series from a Hungarian tertiary centre. *Perfusion*. 2024; 39(4):790-796. doi: 10.1177/02676591231160272. [IF: 1.1, Q2]
- II. **Pálfi A**, Balogh ÁL, Polónyi G, Schulcz D, Zöllei É, Bari G, Fodor GH, Baráth K, Somfay A, Peták F, Babik B. Post-COVID changes in lung function 6 months after veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational clinical trial. *Front Med*. 2023; 10:1288679. doi: 10.3389/fmed.2023.1288679. [IF: 3.1, Q1]
- III. **Pálfi A**, Zöllei É, Varga Z, Tomozi LB, Schulcz D, Bari G, Peták F, Kun-Szabó F, Baráth K, Rudas L, Balogh ÁL, Babik B. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19 in Postpartum Patients: 1-Year Outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 38(8): 1746-1752. doi: 10.1053/j.jvca.2024.04.027. [IF: 2.3, Q2]