

**A GYERMEKKORI CORONA- ÉS HERPESVÍRUSFERTŐZÉSEK
EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Takács Andrea Tímea

Témavezető

Pappné Dr. Terhes Gabriella



Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ

Szegedi Tudományegyetem

2023

A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. **Takács A**, Bukva M, Bereczki Cs, Burián K, Terhes G. Diagnosis of Epstein-Barr and cytomegalovirus infections using decision trees: an effective way to avoid antibiotic overuse in paediatric tonsillopharyngitis.
BMC Pediatr. 2023 Jun;23(1):301.
IF: 2.567 (Pediatrics, Perinatology and Child Health Q1)
- II. **Takács AT**, Bukva M, Gavallér G, Kapus K, Rózsa M, Bán-Gagyi B, Sinkó M, Szűcs D, Terhes G, Bereczki C. Epidemiology and clinical features of SARS-CoV-2 infection in hospitalized children across four waves in Hungary: A retrospective, comparative study from March 2020 to December 2021.
Health Sci Rep. 2022 Nov;5(6):e937.
IF: - (Medicine Q2)
- III. **Takács A**, Szűcs D, Terhes G. [Exudative tonsillitis in children]. How can we reduce the unnecessary antibiotic consumption?
Orv. Hetil. 2020 Jan;161(2):50-55. (magyar)
IF: 0.54 (Medicine Q4)

1. BEVEZETÉS

A globális egészségügyi ellátás két jelentős, de egymástól eltérő kihívása a riasztó méreteket öltő antimikrobiális rezisztencia (AMR), illetve a súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) okozta világjárvány. Bár mindkét válság önmagában is jelentős egészségügyi és gazdasági problémát jelent, összetett módon egymásra is hatással vannak. A SARS-CoV-2 világjárvány, és a cytomegalovírus (CMV) vagy az Epstein-Barr-vírus (EBV) által kiváltott felső légúti fertőzések szerepet játszanak az antibiotikum-túlhasználatban, ami hatással van az AMR amúgy is kritikus helyzetére.

1.1. Az antibiotikum-rezisztencia növekvő veszélye

Az antibiotikumok indokolatlan használatából eredő multirezisztens kórokozók elterjedése világszerte problémát jelent. Az AMR jelenleg az emberiséget fenyegető 10 legnagyobb globális közegészségügyi veszély egyike: 2019-ben az AMR közel 5 millió ember halálával hozható összefüggésbe, és ebből több mint 100 000 halálesetért a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* volt felelős. Az előrejelzések szerint az AMR 2050-ig évente akár 10 millió emberéletet is követelhet. A rezisztens baktériumok eloszlása Európában igen eltérő, de a déli és keleti régiók a leginkább érintettek.

Az AMR kockázatának hatékony csökkentése érdekében többoldalú megközelítésre van szükség. Az AMR egyik fő mozgatórugója az antibiotikumok indokolatlan alkalmazása vírusfertőzések kezelésére. Annak ellenére, hogy a gyermekkori mandulagyulladás nagy része vírusos eredetű, a nemzetközi ajánlásokat figyelmen kívül hagyva antibiotikum felírás történik ezekben az esetekben is. Ez nemcsak hatástalan kezelési stratégiát jelent, hanem jelentősen hozzájárul az AMR egyre súlyosbodó problémájához is. Az adenovírus-, influenza-, CMV vagy EBV- fertőzéssel összefüggő akut torokgyulladásban szenvedő beteg gyakran szükségtelen antibiotikum-kezelésben részesül a bakteriális szövődményektől való alaptalan félelem miatt. Mindazonáltal a bakteriális kórokozók, például az A csoportú streptococcusok (GAS) az esetek mindössze 15-30%-át okozzák. A túlzott antibiotikum-használat megfigyelhető a CMV vagy EBV által okozott mononukleosis infectiosa (IM) esetén is. Bár az IM-nek számos megkülönböztető jele van (lepedékes garatképletek, hepatosplenomegalia és lymphadenopathia), más kórokozók, például baktériumok által kiváltott fertőzéseket nehéz megkülönböztetni az IM-től. A gyakorlatban az IM-betegek 53,10-72,69%-a kap antibiotikumot bakteriális fertőzés gyanúja miatt.

Az előzőek alapján egyre fontosabbá válik a vírusos és bakteriális torokgyulladás megkülönböztetése, illetve olyan algoritmusok alkalmazása, amelyek képesek pontosan azonosítani az egyes vírusos/bakteriális megbetegedéseket.

1.2. A SARS-CoV-2 világjárvány és az antibiotikum-rezisztencia

A SARS-CoV-2 pandémia 2023 szeptemberéig több, mint 770 millió megerősített megbetegedést és közel 7 millió halálesetet követelt. A Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) jelentése szerint 2020 márciusa és októbere között a koronavírus-19 megbetegedéssel (COVID-19) kórházba került betegek közel 80%-a kapott antibiotikumot. Az esetek felében ceftriaxon került felírásra, amelyet általában azitromicinnel kombináltak. A világjárvány első évében több mint 29 400 ember halt meg az antimikrobiális szereknek ellenálló baktériumok miatt, közel 40%-uk a kórházi ellátás során fertőződött. A gyermekek és serdülők körében általában kevésbé súlyos SARS-CoV-2- fertőzések fordultak elő, és a felnőttekhez képest alacsonyabb halálozási arányt tapasztaltunk. A magyar adatbázis szerint 2021. december végéig 1 256 415 COVID-19 megbetegedést igazoltak Magyarországon. A magas felnőttkori halálozási aránnyal (n = 39 186) ellentétben Magyarországon 2021 decemberéig mindössze 14 gyermek halt meg a fertőzés kapcsán. Bár a SARS-CoV-2 világjárvány több

hullámát alaposan tanulmányozták, közülük kevés vizsgálta négy hullám tüneteit és következményeit, különösen a különböző korú, kórházba került gyermekek körében.

A vírus pontosabb megismerése több szempontból is kulcsfontosságú az AMR terjedésének csökkentése szempontjából: a SARS-CoV-2 vírussal fertőzött gyermekek a felnőttektől eltérő tünetekkel jelentkeznek, ami megnehezíti a diagnózist. A súlyos COVID-19 tüneteket mutató gyermekek kórházi kezelést igényelhetnek, ahol nagyobb a kockázata a nosocomiális, beleértve az antibiotikum-rezisztens baktériumok által okozott fertőzéseknek is. A gyermekkori COVID-19-megbetegedés pontosabb megismerése, segíthet a célzott prevenció intézkedések kidolgozásában, csökkentve a rezisztenciát fokozó széles spektrumú antibiotikumok alkalmazását.

1.3. Az értekezés témája

A fentiek fényében a dolgozat középpontjában két téma áll, amelyek a fentiekben vázolt hiányosságokat hivatottak orvosolni.

- A dolgozat első részében egy olyan döntési fán alapuló algoritmus használatát javasoljuk, amely képes azonosítani az EBV/CMV által okozott tonsillopharyngitist, és ezáltal csökkentheti a szükségtelen antibiotikum-kezelést.
- Ez a disszertáció áthidalná a gyermekgyógyászatban a COVID-19 megbetegedéssel kapcsolatos jelenlegi tudáshiányt. A vírus epidemiológiájának és klinikai lefolyásának kutatása hozzájárulhat a vírus jellemzőinek jobb megismeréséhez, ami hosszabb távon segítheti az AMR elleni küzdelmet.

2. CÉLOK

2.1. Az EBV és CMV által kiváltott felső légúti fertőzések értékelése gyermekkorban

- A mononucleosis infékción betegeket megkülönböztetése laboratóriumi paraméterek és klinikai tünetek retrospektív értékelése alapján
- Annak megállapítása, hogy a döntési fa alkalmazása csökkentheti-e az antibiotikumok használatát

2.2. A COVID-19 megbetegedés miatt kórházba került gyermekek populációjának retrospektív értékelése

- A betegek kormegoszlásának vizsgálata az egyes hullámokban
- A gyermekkorban előforduló klinikai tünetek megjelenésének és

kormegoszlásának értékelése

- A klinikai tünetek megoszlásának meghatározása a különböző hullámokban
- A kórházi kezelést igénylő immunszuprimált betegek jellemzőinek értékelése
- A kórházi kezelés időtartamát befolyásoló tényezők vizsgálata

3. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. A gyermekkori tonsillopharyngitis EBV és CMV fertőzésének diagnosztizálását bemutató kutatás beteganya és módszertana

3.1.1. Betegek

A kutatás 2016 januárja és 2017 decembere között történt. A vizsgálatba EBV és CMV szerológiai vizsgálattal rendelkező, tonsillopharyngitisben szenvedő betegeket vontunk be (n = 242), akik a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Gyermekgyógyászati Klinikájára kerültek járó- és fekvőbeteg-ellátásra. Elemeztük a kórtörténetet, a klinikai tüneteket, az EBV- és CMV-szerológia vizsgálatok indikációját, a vérkémiiai vizsgálatok eredményeit (teljes vérkép, májfunkciós tesztek és C-reaktív fehérje), az alkalmazott terápiát és a demográfiai adatokat. 0 és 18 év közötti betegeket vizsgáltunk. A felső légúti fertőzés definíciójaként a következőt alkalmaztuk: lázzal, torokfájással, nyaki nyirokcsomó-gyulladással járó, lepedékkel fedett vagy anélküli gyulladt garatképletek. A betegeket két csoportra osztottuk (EBV/CMV és nem EBV/CMV csoport) aszerint, hogy akut EBV vagy CMV fertőzés igazolódott-e a szerológiai vizsgálatok alapján.

3.1.2. Mikrobiológiai vizsgálatok

Az EBV-és CMV specifikus antitestek kimutatására enzimhez kötött immunoszorbens vizsgálatot (ELISA) alkalmaztak. Az anti- EBV virális kapszid antigén (VCA) Immunglobulin M (IgM) pozitív/határeset és az anti-VCA Immunglobulin G (IgG) pozitív eredmények, valamint a negatív anti- Epstein-Barr Nukleáris Antigén (EBNA) IgG vizsgálati eredményekkel a primer EBV-fertőzést igazolják. Primer CMV fertőzés esetén anti-CMV IgM pozitivitást észleltünk, melyet megerősít a beteg második mintájában kimutatható szerokonverzió. A *Streptococcus pyogenes* törzs azonosítására mátrix-asszisztált lézer deszorpciós/ionizációs repülési idejű tömegspektrometriát (MALDI-TOF MS) alkalmaztak.

3.1.3. Biokémiai vizsgálatok

A teljes vérképet Sysmex reagenssel, XE-2100 automatizált analizátorral értékeltük. A Nemzetközi Klinikai Kémiai Szövetség (IFCC) által a glutamát-piruvát-transzferáz (GPT), az glutamát-oxálacetát-transzferáz (GOT) és a C-reaktív fehérje (CRP) elemzésére használt standardizált technikát alkalmaztuk egy ROCHE Modular P800 analizátoron (Roche, Svájc).

3.1.4. Statistical analysis

A tüneteket kategorikus változóként alkalmazták az osztályozási fákban, a laboratóriumi eredményeket pedig folytonos változóként. Az adatok 80%-át használtuk fel tanító halmazként, míg a fennmaradó 20%-ot a felépített fák tesztelésére használtuk.

Három osztályozási fát hoztunk létre: egyet a tünetekre, egyet a vérvizsgálati leletekre, egyet pedig az összes fenti adatra. Az egyváltozós statisztikai elemzésekhez Welch és Fisher egzakt tesztek alkalmaztunk folytonos és diszkrét változókra. Az átlagok közötti különbség és az esélyhányados (OR) esetében 95%-os konfidenciaintervallumokat (CI) becsültünk. A GPT (U/L) változót ROC (Receiver operating Characteristic, ROC) és a görbe alatti terület (area under the curve, AUC) elemzésének vetettük alá, és a kapcsolódó 95%-os konfidenciaintervallumokat kaptuk. A kiváló Youden-index (szensitivitás + specificitás - 100) jelezte a legjobb határértéket. A statisztikai elemzést, a gépi tanulási algoritmusokat és a vizualizációkat az Orange 3.32 és a GraphPad Prism 9 segítségével készítettük el. A $p < 0,05$ értéket szignifikánsnak tekintettük. Az etikai bizottság engedélyezte a vizsgálatot (etikai engedély száma: 124/2016 SZTE).

3.2. A kórházban kezelt SARS-CoV-2 fertőzött gyermekek epidemiológiájára és klinikai jellemzőire vonatkozó felmérés beteganyaga és módszerei

3.2.1. Betegek

A retrospektív felmérést 2020 márciusa és 2021 decembere között végeztük. A vizsgálatunkban négy COVID-19 hullám adatait értékeltük a SARS-CoV-2 mutációk magyarországi előfordulása alapján Vizsgálat azon betegek adatait tartalmazza, akik pozitív SARS-CoV-2 nukleinsav-amplifikációs teszt (NAAT) vagy antigen gyorseszteszt eredménye miatt kórházi kezelésre szorultak a Szegedi Tudományegyetemen. Emellett bevontuk azokat a betegeket is, akiknél más okból (például sebészeti kezelés, mérgezett gyermekek, trauma stb.) történt az ellátás, de emellett pozitív lett a coronavirus szűrésük. A kórlapok adatainak elemzése kiterjedt a demográfiai adatokra, a kórtörténetre, a felvételtől klinikai

tünetekre, a kórházi tartózkodás időtartamára és a szövődményekre. A vizsgálatba 0 és 18 év közötti betegeket vontunk be. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) COVID-19 esetdefinícióját alkalmaztuk.

3.2.2. Mikrobiológiai vizsgálatok

A SARS-CoV-2 nukleinsav kimutatásához orrgarat- és toroktamponokat gyűjtöttünk univerzális szállítóközeg (UTM-RT) használatával. A ribonukleinsav (RNS) izolálásához a QIAamp 96 Virus QIAcube HT Kit-et használtuk. A valós idejű polimeráz láncreakció (PCR) eredményeinek értékelését a gyártó utasításai szerint végeztük. A VivaDiag™ Pro SARS-CoV-2 Ag és a Panbio™ COVID-19 Ag gyorstesztet használtuk a SARS-CoV-2 nukleokapszid fehérjének kimutatására.

3.2.3. Statisztikai értékelés

A relatív kockázat (RR) értékeit és a konfidenciaintervallumokat a Koopman-féle aszimptotikus módszerrel végzett X²-teszt segítségével kaptuk meg. A Cox arányos-kockázati modell enter-módszerrel vizsgálta a tünetek, a szövődmények (indikátorkontraszttal) és az életkori csoportok (Helmert- és fordított Helmert-kontraszttal) hatását a kórházi kezelési időre. A Cox-proporcionális-hazard modellek kockázati arányai (HR) 95%-os konfidenciaintervallummal (CI) a megnövekedett vagy csökkent kórházi kezelési időt mutatják. A Kaplan-Meier-módszert a log-rank teszttel használták az immunhiányos állapotnak a kórházi kezelési időre gyakorolt hatásának értékelésére. Hőtérképet készítettek a tünetek és a következmények korcsoportonkénti előfordulásának bemutatására. Főkomponens-elemzést (Principal component analysis, PCA) végeztünk a z-pontszámú prevalenciák felhasználásával. A < .05-ös *p*-értékeket tekintetük statisztikailag szignifikánsnak. A vizsgálat etikai engedély száma: 222/2021 SZTE.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A gyermekkori tonsillopharyngitis EBV és CMV fertőzésének diagnosztizálását bemutató kutatás eredményei

4.1.1. A betegek több mint harmadánál EBV- és/vagy CMV-fertőzés igazolható

Az EBV és/vagy CMV fertőzés a betegek 37,60%-ánál (242-ből 91) igazolódott. A szerológia az EBV/CMV csoportban a betegek 30,17%-ánál (242-ből 73) mutatott ki akut EBV-fertőzést, és 2,48%-ánál (242-ből 6) primer CMV-fertőzést. Az anti-CMV IgM és az

anti-EBV VCA IgM pozitív volt a betegek 4,96%-ában (242-ből 12). Ebben a csoportban a betegek 40,70%-ánál (91-ből 37-nél) történt torokvádék tenyésztés, mely három betegnél volt pozitív: *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, illetve *Candida albicans* tenyésztett. A nem EBV/CMV csoportba soroltuk az EBV- és/vagy CMV-fertőzéssel nem rendelkező betegeket (62.40%, 242-ből 151). Itt 151 beteg közül 60 betegnél végeztek bakteriológiai tenyésztést: öt esetben *S. pyogenes*, egyenél pedig a *Candida albicans*. Adenovírus-fertőzést 5 gyermeknél, míg influenza A és RSV (respiratory syncytial virus) fertőzést 2, illetve 1 betegnél igazoltak.

4.1.2. A lymphadenopathia, hepatosplenomegália, lepedék és a torokfájás az EBV/CMV csoport jellegzetes tünetei.

A tünetek vizsgálata során a lymphadenopathia prevalenciája 27,02%-kal magasabb volt az EBV/CMV csoportban (81.32% vs. 54.30%), mint a nem EBV/CMV csoportban. A hepatosplenomegália szintén 26,24%-kal magasabb volt az EBV/CMV csoportban (56,04% versus 29,80%). Az EBV/CMV betegeknél 18,26%-kal gyakrabban fordult elő garatlepedék (72,53% vs. 54,30%). A köhögés és az orrfolyás gyakoribb volt a nem EBV/CMV csoportban. A vizsgált tüneteket az 1 táblázat mutatja.

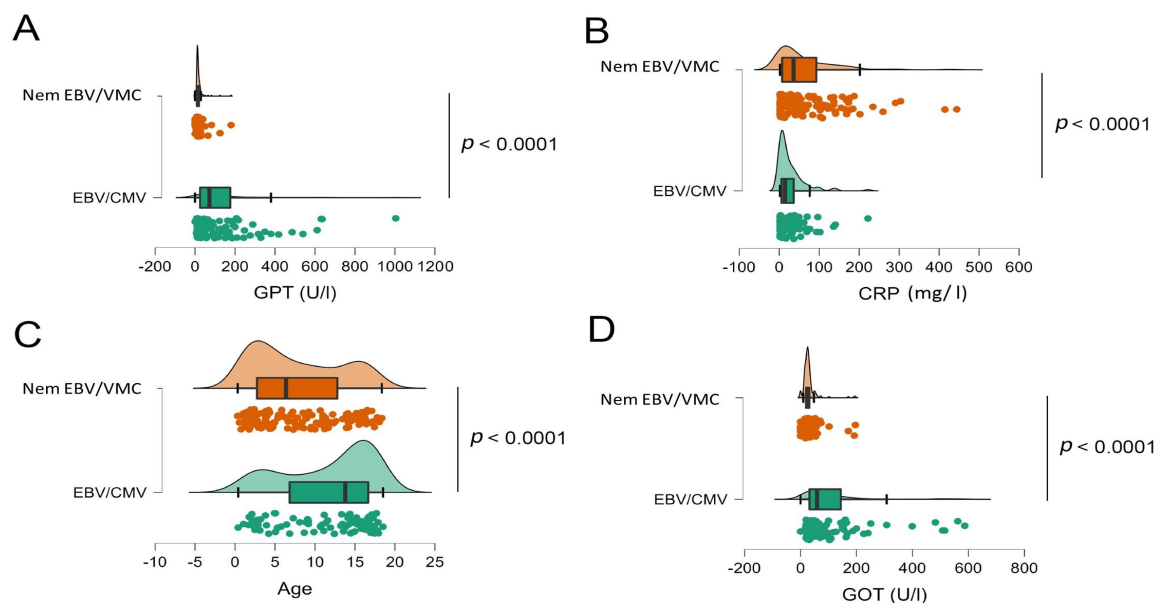
Tünetek	Gyakoriság EBV/CMV csoportban	Gyakoriság a nem EBV/CMV csoportban	OR	<i>p</i> *	95% CI for OR
Láz	60.00%	66.89%	0.96	0.89	0.55 - 1.66
Lymphadenopathia	81.32%	54.30%	3.66	< 0.0001	1.98 - 6.79
Köhögés	16.48%	31.79%	0.42	0.009	0.22 - 0.81
Orrfolyás	17.58%	34.44%	0.41	0.005	0.22 - 0.77
Lepedék	72.53%	54.30%	2.22	0.006	1.27 - 3.89
Torokfájás/nyelési nehezítettség	63.74%	47.02%	1.98	0.01	1.16 - 3.38
Hepatosplenomegalia	56.04%	29.80%	3	< 0.0001	1.75 - 5.16
Kiütés	14.29%	15.23%	0.93	0.99	0.44 - 1.94
Hasi diszkomfort	26.37%	31.79%	0.77	0.39	0.43 - 1.37

*: *p*-érték a Fisher's exact teszt alapján

1 táblázat A tünetek gyakorisága az EBV/CMV és a nem EBV/CMV csoportban

4.1.3. Az EBV/CMV csoportban emelkedett GOT- és GPT-szintek azonosíthatók.

A vérvizsgálati eredményeket és az életkort vizsgálva az EBV/CMV betegeknél magasabb GOT- és GPT-szintet, valamint az átlagéletkor találtunk (1. ábra). A GPT-szintek az EBV/CMV csoportban 8,05-ször, a GOT-értékek 3,54-szer magasabbak voltak. Ezen betegek 1,53-szor idősebbek voltak mint a nem EBV/CMV csoportban.



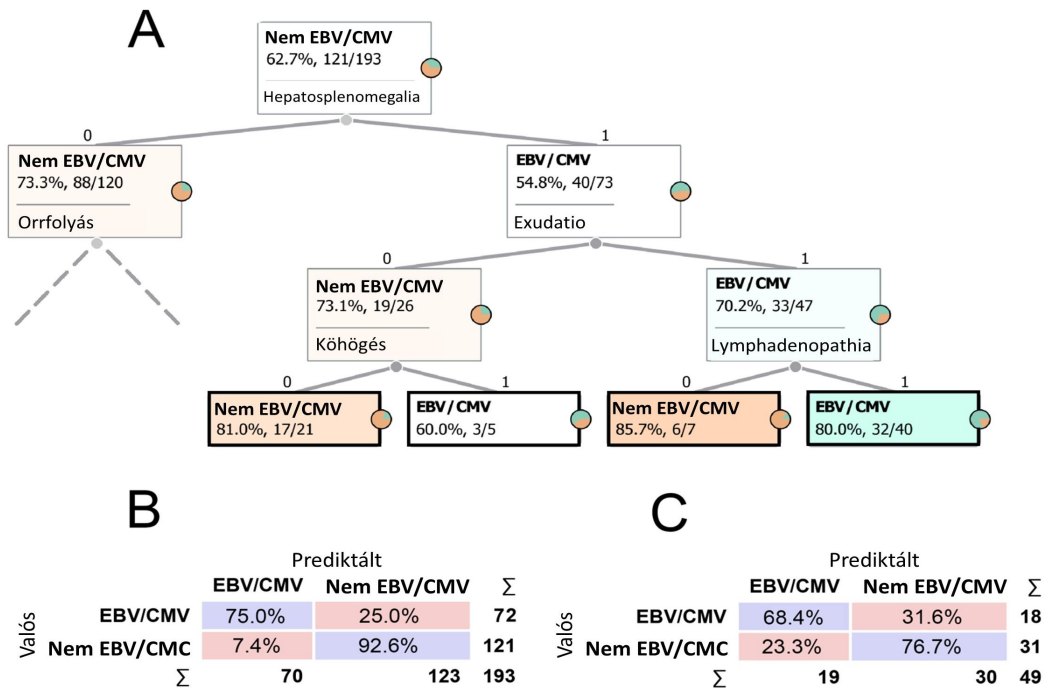
1. ábra Esőfelhődiagram folyamatos változókra

Az esőfelhő-diagram a GPT (A), CRP (B) (mg/L), életkor (C) és GOT (U/L) változók sűrűségét és kvartiliseit mutatja. A különböző színek az EBV/CMV (zölddel) és a nem EBV/CMV (narancssárgával) csoportokat jelölik.

4.1.4. A vérvizsgálati eredmények alkalmasabbak az EBV/CMV-fertőzés azonosítására, mint a tünetek

Az osztályozási fák létrehozásához az adathalmazt képzési és tesztkészletekre osztottuk, a betegek 80%-át a tanító halmazhoz (193 beteg a 242-ből), 20%-át pedig a teszthalmazhoz (49 beteg a 242-ből) rendeltük. A tanító halmaz 62,70%-ban nem EBV/CMV betegeket (193-ból 121) és 37,30%-ban EBV/CMV betegeket (193-ból 72) tartalmazott. A tesztkészletben a nem EBV/CMV csoportba tartozó betegek 61,27%-a (49-ből 31), az EBV/CMV csoportba tartozó betegek 36,73%-a (49-ből 18) került. Az adatok szegmentálását követően három osztályozási fát építettünk a tünetek, a vérvizsgálati eredmények és az összes változó alapján. Az algoritmus a torokfájást/diszfágiát, az orrváladékot, a váladékozást, a köhögést, a hepatosplenomegáliát és a lymphadenopathiát választotta a tünetalapú fa kialakításához. A legjobb eredményeket négy szint esetén kaptuk (2A. ábra). A modell futtatása a tanító adathalmazon 83,80%-os átlagos osztályozási

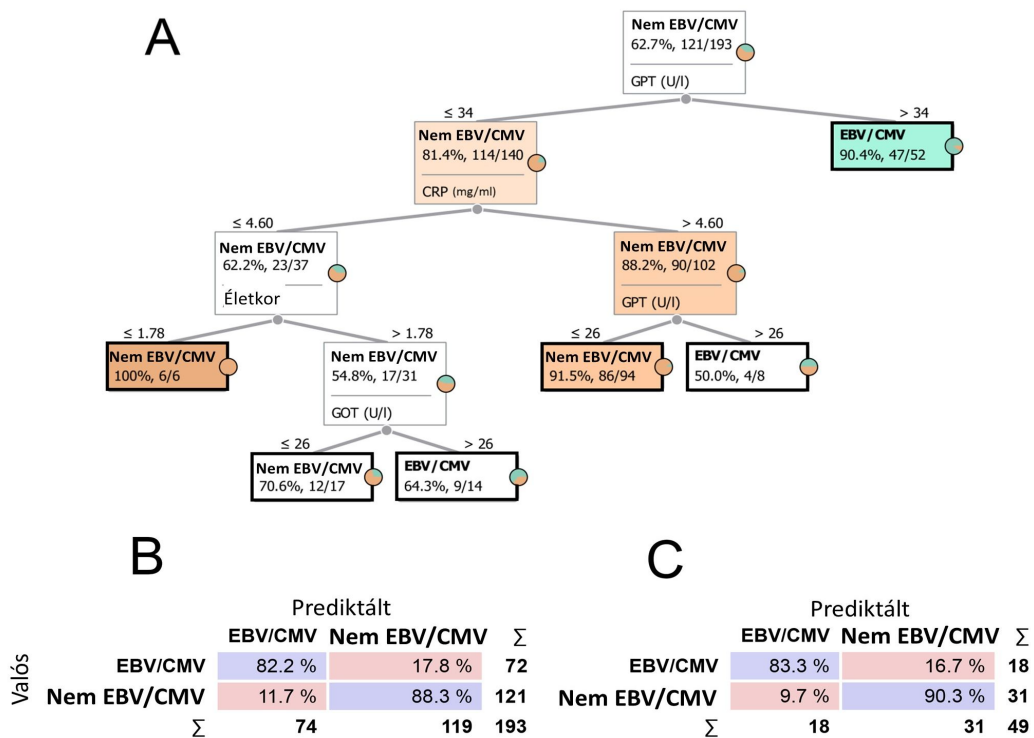
hatékonyságot eredményezett (2B. ábra). Az algoritmus az EBV/CMV betegek 75,00%-át pontosan kategorizálta, és 25%-át helytelenül a nem EBV/CMV kategóriába sorolta. A tesztkészletben a modell az EBV/CMV betegek 68,40%-át diagnosztizálta helyesen, míg 31,60%-át tévesen, ami 72,55%-os teljes osztályozási pontosságot eredményezett (2C ábra). A tesztadathalmazra számított pozitív és negatív prediktív értékek 63,16% és 80,00% volt. Az EBV/CMV csoportban a hepatosplenomegália, a váladékozás és a lymphadenopathia együttes jelenléte volt a legspecifikusabb tünet (2A ábra). Ezt a kombinációt 40 betegnél találtuk a tanító halmazban, és 80,00%-uk az EBV/CMV csoportba tartozott. A hepatosplenomegália hiánya, de az orrvádékozás és a torokfájás/dysphagia jelenléte viszont egy nagyon jellegzetes kombinációt mutatott a nem EBV/CMV csoport esetében. Ezt a kombinációt 34 egyénnél azonosították, akiknek 94,10%-a (34-ből 32) volt nem-EBV/CMV pozitív.



2.Ábra Tüneteken alapuló osztályozási fa

A tünetalapú osztályozási fa egy része (A): a csomópontok (téglalapok) a leggyakoribb csoport nevét és arányát mutatják minden lépésben. A fa tetején lévő csomópontban a teljes vonathalmaz ($n = 193$) még felosztatlan, amelyben a nem-EBV/CMV esetek voltak a leggyakoribbak (62,70%, 121 a 192-ből). A 0 a tünetek hiányát, míg az 1 azok jelenlétét jelöli. A narancssárga és a zöld szín különböző intenzitása a nem EBV/CMV, illetve az EBV/CMV betegek százalékos arányát jelzi. A terminális csomópontokat fekete keret jelöli. A szürke szaggatott vonal azt jelzi, hogy a fának csak egy része látható. Konfúziós mátrixok a teszt (B) és a tréningkészlethez (C): minden sor a tényleges osztályba tartozó példányokat, míg minden oszlop a megjósolt osztályba tartozó példányokat jelöli. Az átlósan a helyes osztályozás százalékos aránya kék színnel látható. A hibák százalékos aránya piros színnel van jelölve. A B panelben például összesen 72 EBV/CMV beteg látható, és ezek 72,75%-át a modell az EBV/CMV csoportba, 25%-át pedig a nemEBV/CMV csoportba sorolta.

Az algoritmus a laboratóriumi eredmények közül a GPT, a CRP, a GOT értéket, illetve az életkort választotta ki az osztályozási fa létrehozásához. A tanító halmazon futtatva a modell átlagos osztályozási pontossága 85,25% volt (3B. ábra). A modell az EBV/CMV betegek 82,20%-át helyesen, a nem EBV/CMV betegek 17,80%-át pedig helytelenül osztályozta. A teszhalmazban a modell az EBV/CMV betegek 83,30%-át diagnosztizálta helyesen, míg 16,70%-át helytelenül osztályozta, ami 86,80%-os általános osztályozási pontosságot eredményezett (3C. ábra).



3.Ábra Vérvérvizsgálaton alapuló osztályozási fa

A vérvizsgálaton alapuló osztályozási fa egy része (A): a csomópontok (téglalapok) a leggyakoribb csoport nevét és arányát mutatják az egyes lépésekben. A fa tetején lévő csomópontban a teljes vonathalmaz ($n = 193$) még felosztatlan, amelyben a nem-EBV/CMV esetek voltak a leggyakoribbak (62,70%, 121 a 192-ből). A narancssárga és a zöld szín különböző intenzitása a nem-EBV/CMV, illetve az EBV/CMV betegek százalékos arányát jelzi. Konfúziós mátrixok a teszt- (B) és a tréningkészlethez (C): minden sor a tényleges osztályba tartozó példányokat, míg minden oszlop a megjósolt osztályba tartozó példányokat jelöli. A hibák százalékos aránya piros színnel van jelölve. A B panelben például összesen 72 EBV/CMV beteg látható, és ebből a 72-ből 82,2%-ot a modell az EBV/CMV csoportba, 17,8%-ot pedig a nem EBV/CMV csoportba sorolt.

A pozitív és negatív prediktív érték 83,33% és 90,32% volt. A döntési fa szerint a 34 U/L feletti GPT-szintű betegek 90,40%-a (52-ből 47) az EBV/CMV csoportba tartozik. A nem EBV/CMV csoport több ágra osztható, bár a legjelentősebb számú beteggel rendelkező

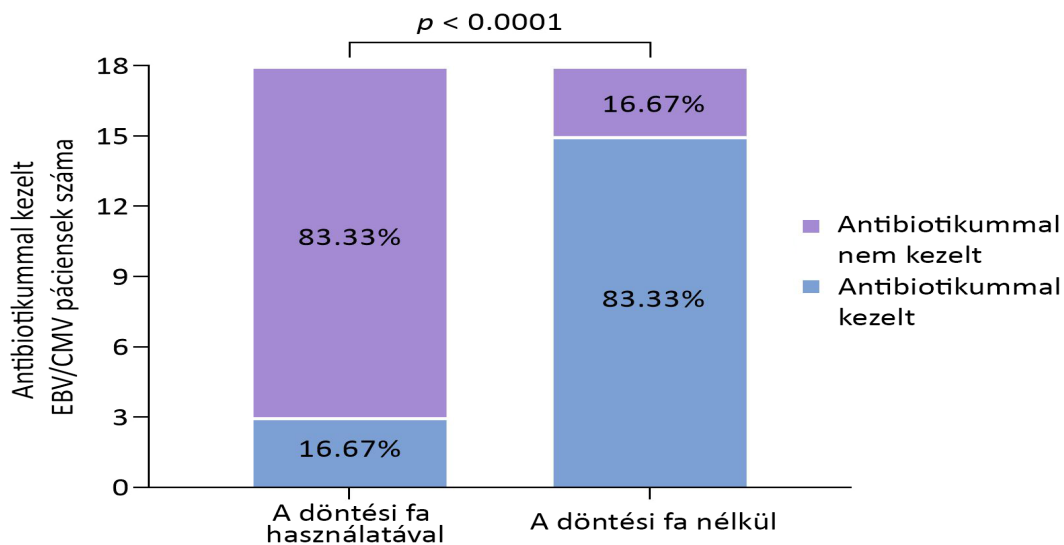
csomópontban a betegek 91,5%-a (94-ből 86) tartozott a nem EBV/CMV csoportba, akiknek CRP-szintje meghaladta a 4,60 mg/l-t, de GPT-értéke 26,00 U/L alatt volt.

4.1.5. A GPT az EBV/CMV fertőzés önálló markere lehet

A GPT ROC-elemzése alapján az AUC-érték 0,86 (95% CI: 0,81-0,91, $p < 0,0001$), a legmagasabb Youden-index által meghatározott legjobb határérték 24,50 U/L volt, a megfelelő érzékenység és specificitás 88,44% és 75,82% volt.

4.1.6. Az antibiotikum kezelések jelentősen csökkenthetők a döntési fa segítségével

A torokfájós betegeknél EBV és/vagy CMV szerológiát kérő orvosok a betegek 86,8%-ának (91-ből 79) antibiotikumot alkalmaztak. Az osztályozási tesztadathalmaz 36,73%-ban tartalmazott EBV/CMV betegeket (49-ből 18). Az EBV/CMV betegek 83,33%-a (18-ból 15) kapott antibiotikum-terápiát a klinikai ellátás során.



4.ábra Az antibiotikummal kezelt betegek aránya a tesztadathalmazban ($n = 18$)

Az ábra az antibiotikummal kezelt EBV/CMV betegek tényleges arányát mutatja a tesztadathalmazban és azt a hipotetikus arányt, amelyet az osztályozási fa használatával kaptunk volna. A p-érték a Fisher-féle egzakt tesztből származik

Ha azonban a vérvizsgálaton alapuló osztályozási fát használták volna 13 EBV/CMV beteg diagnosztizálására, elkerülhették volna az antibiotikum-terápiát (2A. ábra). Ez 66,66%-os csökkenést jelent az antibiotikumot kapó EBV/CMV betegek számában ($p < 0,0002$) (4. ábra), a pozitív tenyésztéssel rendelkező betegek egyike sem maradna antibiotikum nélkül.

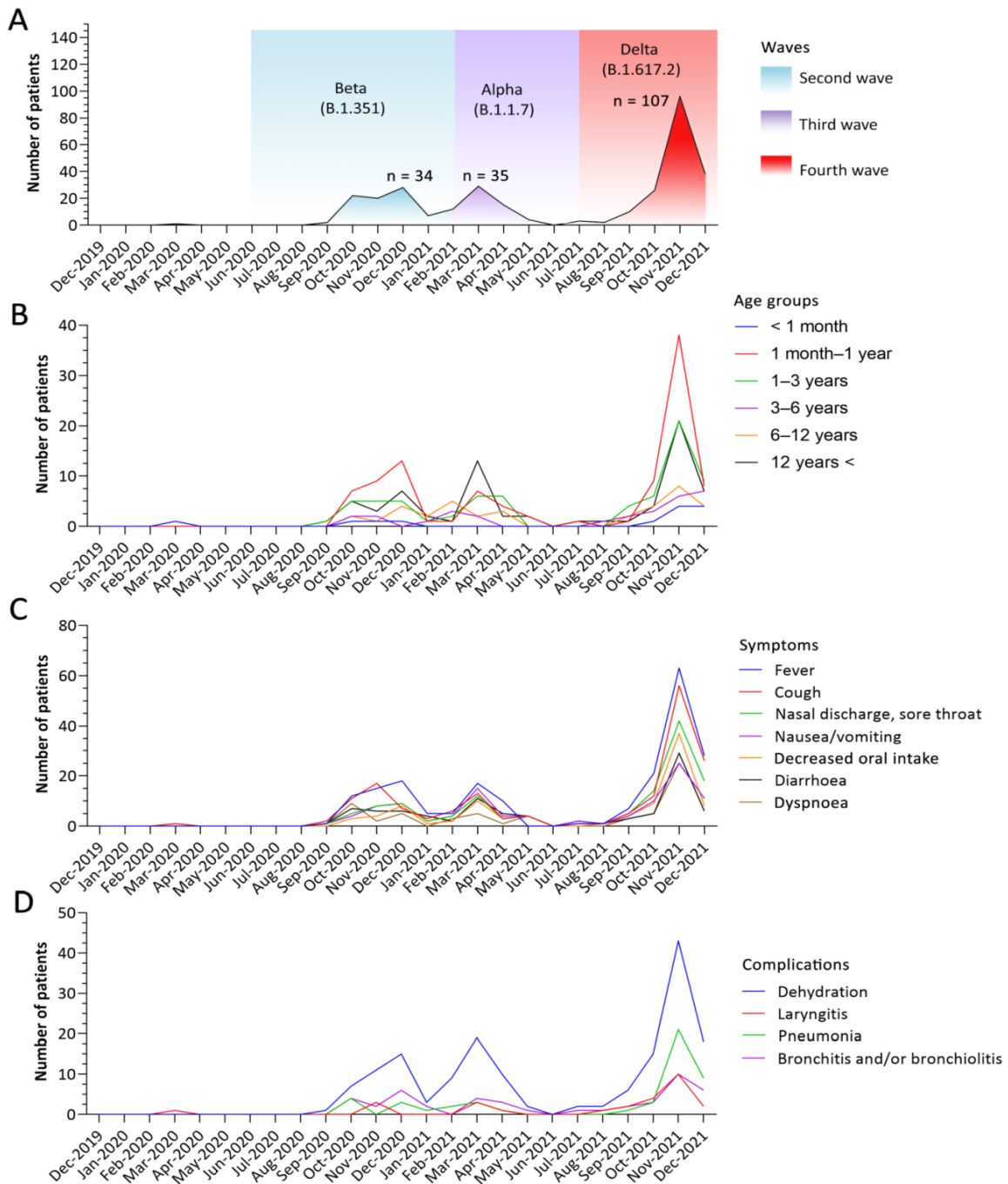
4.2. A kórházban kezelt SARS-CoV-2 fertőzött gyermekek epidemiológiájára és klinikai jellemzőire vonatkozó vizsgálat eredményei

4.2.1. A COVID-19 betegek jellemzői

Az orvosi dokumentáció alapján 358 SARS-CoV-2 fertőzött gyermek adatát tekintettük át, akik 2020 márciusa és 2021 decembere között kórházi kezelést igényeltek. A 358 beteg 55,3%-ánál a SARS-CoV-2 fertőzést antigén gyorseszttel igazolták. A vizsgálatban résztvevők 53,35%-át nők tették ki. A betegek több mint fele (55,6%, 358-ból 199) háromévesnél fiatalabb, egyharmada (33,8%, 353-ból 121) pedig egy évesnél fiatalabb. (5B. Ábra) Az első hullámban (amely 2020 márciusában kezdődött) mindössze egy gyermek szorult fekvőbeteg-kezelésre. A második hullámban (amely 2020 júniusában kezdődött) főként a Béta-variáns dominált, 94 beteg igényelt fekvőbeteg-kezelést, közülük 13 beteg nem a fertőzés miatt került kórházba. A második hullámban a betegek száma 2020 decemberében tetőzött ($n = 34$). A 2021 februárjában kezdődött harmadik hullámban, amelyet az Alpha variáns (B.1.1.7) okozott, 71 beteg ellátása zajlott, tízen egyéb okból kerültek kórházi kezelésre. A harmadik hullámban 2021 márciusában regisztrálták a legtöbb beteget ($n = 35$). A Delta variáns okozta negyedik hullám során 192 személy került kórházba, közülük 12 beteg egyéb ok miatt igényelt kórházi ellátást. A negyedik hullám betegállománya 2021 novemberében érte el a csúcst ($n = 107$) (5A. ábra).

4.2.2. Társbetegségek

358 személy komorbiditási adatait vizsgáltuk. Hetvenkilenc (22,06%) gyermeknél került rögzítésre társbetegség közöttük krónikus tüdőbetegség ($n = 35$), hematológiai/rosszindulatú daganatos betegség ($n = 10$), neurológiai rendellenességek ($n = 9$), vesebetegségek ($n = 7$), gasztrointesztinális rendellenességek ($n = 4$), veleszületett szívhibák ($n = 3$), súlyos immunológiai rendellenességek ($n = 2$) és egyéb ($n = 9$) kórállapotok (3. táblázat).



5.Ábra Idősoros adatok

A) A betegek számának időbeli eloszlása (a betegek legnagyobb számát egy adott hullámban n jelöli; a színek az egyes hullámok időtartamát jelölik a magyar adatbázis alapján; az első hullám az alacsony betegszám miatt nem volt jelen),

B) a kórházba került betegek életkori eloszlása az idő múlásával, C) a COVID-19 betegek domináns tünetei az idő múlásával, D) a COVID-19 betegek szövődményei az idő múlásával.

Társbetegség		Betegszám (% ^a)	Immunszuprimáltak (% ^b)
Pulmonológia (n=35)	Obstructív tüdőbetegségek	27 (7.5)	
	Bronchopulmonáris dysplasia	2 (0.6)	
	Veleszületett tüdőfejlődési rendellenesség	2 (0.6)	1 (50) ^c
	Visszatérő laryngitis vagy egyéb gégeeredetű- rendellenességr	4 (1.1)	
Kardiológia (n=3)	Veleszületett szívfejlődési rendellenesség	3 (0.8)	
Hemato- onkológia (n=10)	Acut lymphoid leukaemia	9 (2.5)	9 (100)
	Immun thrombocytopenia	1 (0.3)	
Immunológia (n=2)	Súlyos kombinált immunodeficiencia	1 (0.3)	1 (100)
	Mannózkötő lektin defektus	1 (0.3)	1 (100)
Gastrointestiná lis (n=4)	Gyulladásos bélbetegség	2 (0.6)	2 (100)
	Gastro-oesophageális reflux	2 (0.6)	
Nefrológia (n=7)	Nephrosis szindróma	2 (0.6)	2 (100)
	Végstádiumú veseelégtelenség	2 (0.6)	2 (100)
	Vesefejlődési rendellenesség	3 (0.8)	
Neurológia (n=9)	Központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség	9 (2.5)	1 (11.11) ^c
Egyéb (n=9)	Elhízás	4 (1.1)	
	Magasvérnyomás	2 (0.6)	
	Egyéb anyagcsere-betegség	1 (0.3)	
	Comel-Netherton szindróma	1 (0.3)	1 (100)
	Noonan szindróma	1 (0.3)	

3. táblázat. A társbetegségek és az immunszuprimált betegek előfordulása

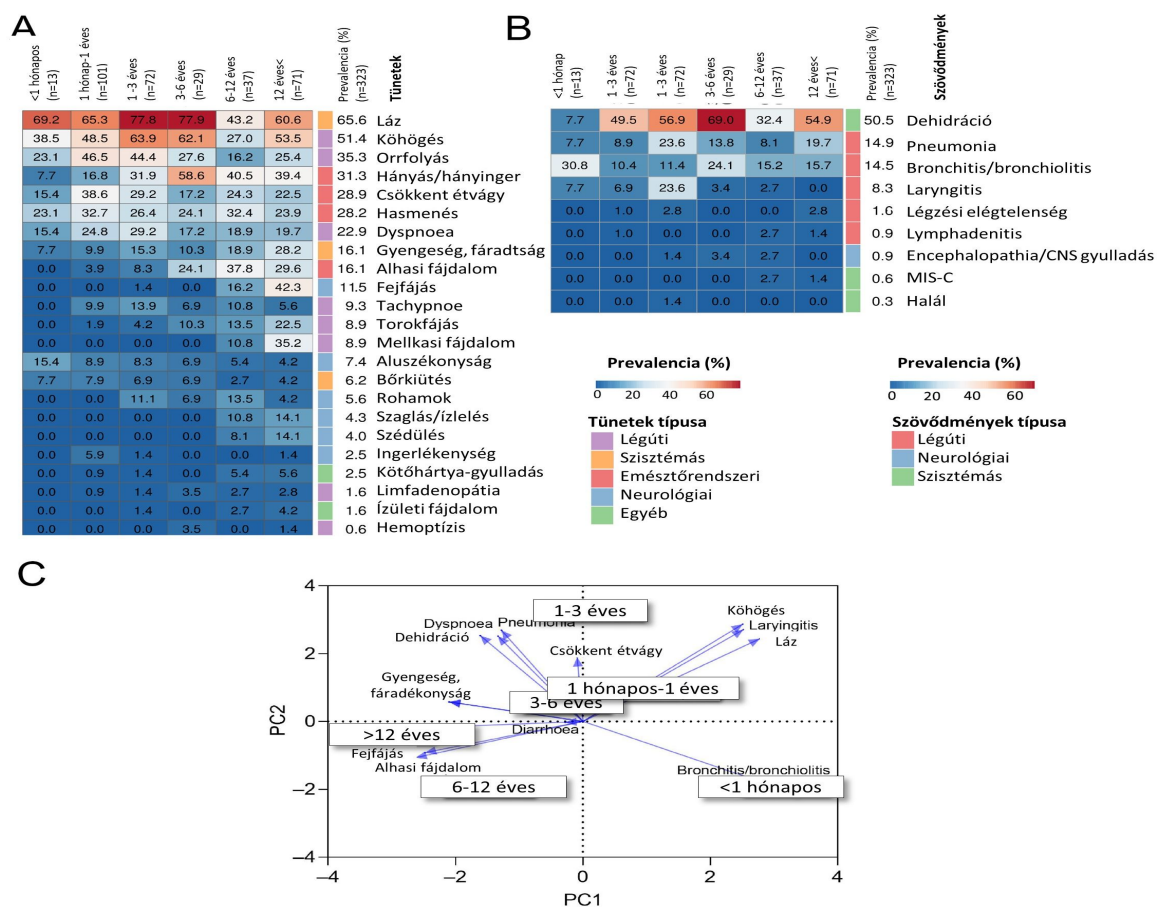
^aösszes beteg (n = 358); ^ba társbetegséggel rendelkező betegek százalékos;

^cegyéb betegség miatti immunszupresszió

4.2.3. Klinikai tünetek

Az esetek közel 10%-a (9,7%, 358-ból 35) nem a COVID-19- megbetegedés miatt szorult fekvőbeteg-ellátásra, beleértve a vakbélgyulladást (n = 8), traumás sérülést (n = 5), diabéteszes ketoacidózist (n = 3), pszichiátriai rendellenességet (n = 2), mérgezést (n = 2), onko-haematológiai kezelést (n = 2), nephrosis szindróma relapszusát (n = 1), vesemedence-gyulladást (n = 1), húgyúti obstrukciót (n = 1), szájüregi vérzést (n = 1) és egyéb eseteket (n = 3). Hat tünetmentes személy az elkülönítés miatt igényelt kórházi ellátást. A vizsgálat 323 olyan COVID-19 beteget foglal magába, akik a súlyosabb SARS-CoV-2 fertőzés tünetei miatt kerültek kórházba (COVID-19-hez kapcsolódó kórházi

felvétel). A prezentációs tünetek közül tíz előfordulása meghaladta a 10%-ot: láz, köhögés, orrfolyás, hányinger/hányás, csökkent táplálhatóság, hasmenés, dyspnoe, gyengeség, hasi fájdalom és fejfájás. Ezenkívül 13 légúti, szisztémás, neurológiai és egyéb tünetet találtak, amelyek előfordulási gyakorisága 10%-nál kisebb volt (6. ábra) A leggyakoribb tünetek előfordulási gyakorisága an 18 immunhiányos beteg között mérsékelt különbségeket mutatott (láz, 67,4%; köhögés, 47,3%; orrfolyás, 39,1%; hányinger/hányás, 38,6%; elégtelen folyadékbevitel, 26,2%; hasmenés, 29,5%; légzési zavar, 27,2%; gyengeség és fáradtság, 22,4%; hasi fájdalom, 17,3%; fejfájás, 19,7%). Mivel azonban a két csoport esetszáma jelentősen különbözött, nem tudunk egyértelmű következtetéseket levonni, illetve megbízható p -értékeket kapni.



(A) A hőterkép a tünetek gyakoriságát mutatja a vizsgált korcsoportokban. (B) A hőterkép a szövődmények prevalenciáját mutatja a különböző korcsoportokban. (C) A főkomponens-elemzésből származó biplot a tünetek, a szövődmények és a különböző korcsoportok közötti kapcsolatot mutatja. A nyilak a tüneteket és a szövődményeket jelzik. A nyilak hossza és iránya informatív: a hosszabb nyilak specifikusabbak, míg a rövidebb nyilak általánosabb tüneteket és szövődményeket jeleznek. Az egymáshoz derékszögben közel eső tünetek és szövődmények nem korrelálnak egymással. A derékszögnél kisebb szögek pozitív korrelációt, míg a derékszögnél nagyobb szögek negatív korrelációt jeleznek.

4.2.4. Szövődmények

A kiszáradás, a tüdőgyulladás, a hörghurut és a gégegyulladás volt a négy leggyakoribb szövődmény, amelyek előfordulási gyakorisága meghaladta az 8%-ot. Többi légzőszervi, neurológiai és egyéb tünetet kisebb gyakorisággal észleltünk. A négy hullám alatt az 1-3 éves korcsoportban egy halálos kimenetelt dokumentáltunk A 6B. ábra összefoglalja a tünetek gyakoriságát. A leggyakoribb szövődmények gyakorisága az 18 immunhiányos csoportban enyhe eltéréseket mutatott (kiszáradás, 62,4%; tüdőgyulladás, 18,3%; hörghurut, 17,7%; gégegyulladás, 14,7%). Mivel azonban a két csoportban a megfigyelések száma jelentősen eltér, nem tudunk biztos következtetéseket levonni és megbízható *p*-értékeket kapni.

4.2.5. A korcsoportokra jellemző tünetek és szövődmények

A 23 dokumentált tünet gyakorisága korcsoportonként változott. 12 év feletti korcsoportban valamennyi tünet előfordult. Ehhez képest az újszülötteknél a tüneteknek csak 43,5%-át (23-ból 10-et) figyeltük meg.

A legtöbb szövődmény a 6-12 éves gyermekeknél fordult elő, az újszülöttek 44,4%-a (9-ből 4) észleltük szövődmények megjelenését. A PCA-diagram (6C. ábra) a tünetek előfordulási gyakoriságának az életkorral együtt járó tendenciáját mutatta. A háromévesnél idősebb betegek gyakrabban számoltak be olyan tünetekről, mint a fejfájás, a gyomorpanaszok, a gyengeség és a fáradtság, amelyek gyakoriságában összefüggés mutatkozott. A PCA-diagram szerint a köhögés, a láz és a gégegyulladás gyakoribb a 12 év alatti gyermekeknél. A bronchitis és a bronchiolitis szintén gyakori problémaként jelentkezett az egy hónapnál fiatalabb gyermekeknél.

4.2.6. A négy hullám jellemző tünetei és szövődményei

A betegek kormegoszlása hullámonként változik. A második és negyedik hullámban az egy hónaposnál idősebb és az egy év alatti gyermekek voltak a leginkább kitéve a fertőzésnek (34%, 94-ből 32, illetve 30,7%, 192-ből 59), a harmadik hullámban a kormegoszlás egyenletes volt (5B. ábra). A tünetek közül a láz bizonyult a leggyakoribb tünetnek minden hullámban (5C. ábra, 7A. ábra). A 2020-as és 2021-es őszi hullámokban a köhögés volt a második leggyakoribb tünet, amelyet a 2021-es tavaszi hullámban az Alfa variánshoz (B1.1.7.) társuló hányinger/hányás követett. A többi hullámhoz képest a negyedik hullámban volt a legmagasabb a tünetek előfordulási gyakorisága, ezt követte a harmadik és a második hullám. A PCA-biplot szerint a negyedik hullámban a tünetek és a

szövődmények, mint például az orrváladékozás, láz, köhögés, légzészavar, tüdőgyulladás és gégegyulladás, jól megfigyelhetőek (7C. ábra). A köhögés 29,3%-kal gyakoribb volt a negyedik hullámban, mint a második és harmadik hullámban együttesen ($p = 0,022$). Ugyanakkor az orrfolyás előfordulása 56,2%-kal nagyobb volt, mint a második és harmadik hullámban együttesen ($p = 0,009$).

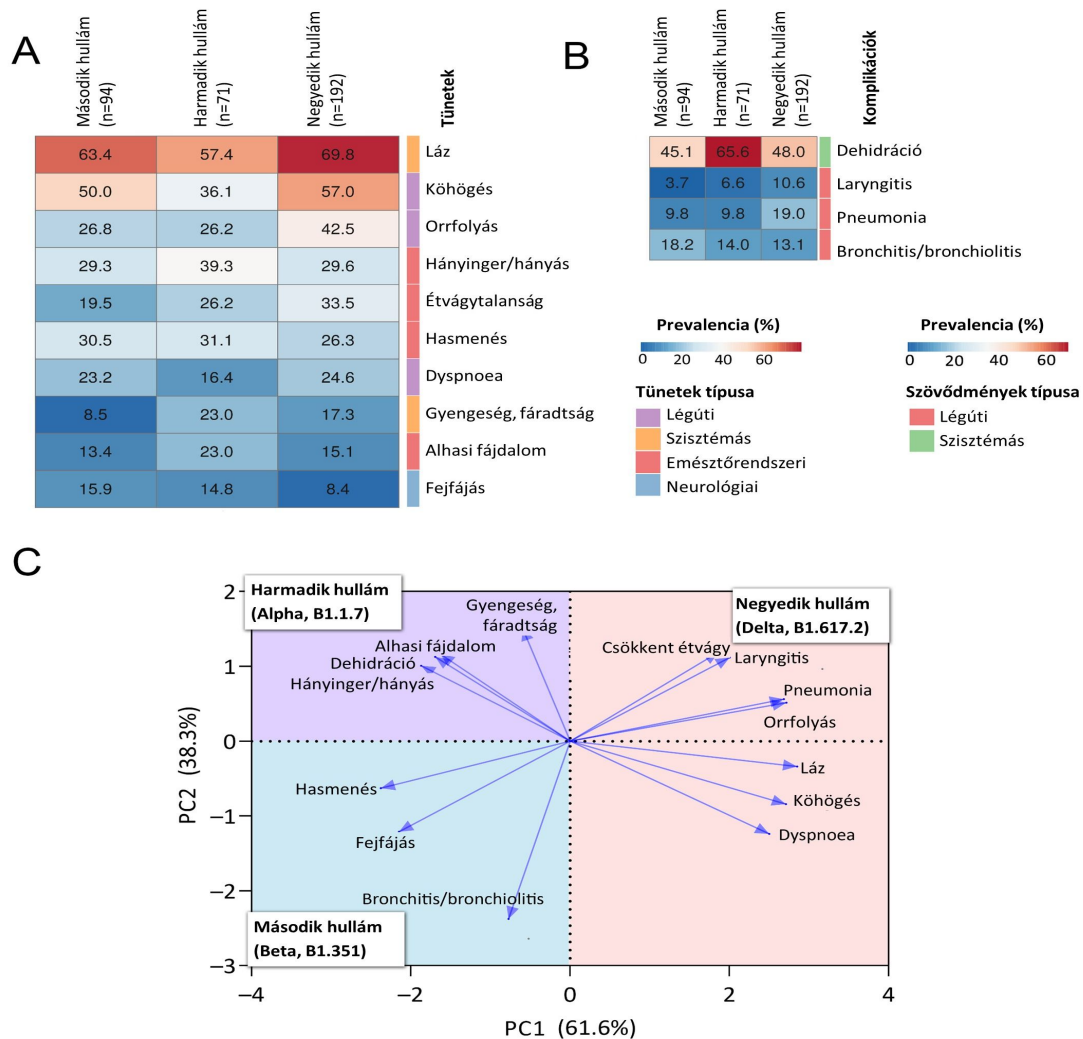


Figure 7. A különböző hullámok jellemzői

(A) A hőtérkép a tünetek gyakoriságát mutatja a különböző hullámokban. Az oszlopok és sorok a különböző hullámokat, illetve tüneteket jelölik. A hőtérkép a 10% feletti prevalenciájú tüneteket ábrázolja. (B) A hőtérkép a szövődmények prevalenciáját mutatja a különböző hullámokban. A hőtérkép an 8,3% feletti prevalenciájú szövődményeket ábrázolja. (C) A főkomponens-elemzésből származó biplot a tünetek, a szövődmények és a különböző hullámok közötti kapcsolatot mutatja. A nyilak jelzik a tüneteket és a szövődményeket. A nyilak hossza és iránya informatív: a hosszabb nyilak specifikusabbak, míg a rövidebbek általánosabb tüneteket és szövődményeket jeleznek. Az egymáshoz derékszögben közel eső tünetek és szövődmények nem korrelálnak egymással. A derékszögnél kisebb szögek pozitív korrelációt, míg a derékszögnél nagyobb szögek negatív korrelációt jeleznek. Az ábrán a különböző színek a hullámokat jelölik.

A gyengeség és a fáradtság gyakoribb tünetnek bizonyultak a negyedik és a harmadik hullámban, mint a második hullámban ($p = 0,017$) (7A, B, C ábra). A harmadik hullámot a társuló gyomorpanaszok, kiszáradás és hányinger/hányás különböztette meg. A kiszáradás volt a leggyakoribb következmény, 40,0%-kal nagyobb gyakorisággal, mint a második és negyedik hullámban együttvéve ($p = 0,023$) (7A, B, C ábra). A hasmenés, fejfájás, bronchitis/bronchiolitis legmagasabb százalékos aránya a második hullámban jelentkezett, de az RR-érték nem különbözött lényegesen a többi hullámtól (7A, B, C ábra).

Remdesivir vírusellenes kezelést tizenhat gyermeknek adtak. A második hullámban a betegek 2,13%-a (94-ből 2), a negyedik hullámban 7,23%-a (192-ből 14) kapott kezelést, főként alsó légúti szövődmények miatt (11 tüdőgyulladás, 1 obstruktív bronchitis. 1 RSV-koinfekció okozta bronchiolitis). Ezen gyógyszert alkalmazták továbbá egy alkalommal encephalopathia és MISC-esetén. Egy betegnél a terápia indikációja nem ismert. A négy hullám során 25 beteg igényelt oxigén supplementációt. A második hullámban a betegek 5,32%-a (94-ből 5), a harmadikban 5,63%-a (71-ből 4), a negyedik hullámban pedig a betegek 8,33%-a (192-ből 16) volt érintett. Non-invazív és gépi lélegeztetést 1-1 beteg igényelt, tabby 1 betegnél mindkét módszer alkalmazásra szükség volt.

4.2.7. A kórházban eltöltött idő

A kórházi tartózkodás teljes átlagos és medián hossza 5, illetve 4 nap volt. A legrosszabb eredményekről az 1 hónapos korcsoportban számoltak be, ahol a betegek több, mint fele több, mint öt napig, 15%-a pedig több, mint hét napig igényelt fekvőbeteg-ellátást. Egy súlyos COVID-19 tüdőgyulladásban szenvedő beteg 39 napig volt kórházban (37 napot az intenzív osztályon). A beteg korcsoportjának a kórházi kezelési időre gyakorolt hatásának értékelésére, Cox-féle hazard modellt használtuk, ahol a HR-értékek a kórházi kezelési idő növekedését vagy csökkenését jelentik. A legrosszabb HR-értéket a < 1 hónapos korcsoportban mértük, amelyben a betegek a többi korcsoporthoz képest 20%-kal több időt töltöttek klinikai ellátásban (HR = 0,80, 95% CI: 0,49-1,40, $p = 0,21$). Ez a 20%-os növekedés azonban statisztikailag nem szignifikáns, mivel az összes többi csoportra vonatkozó konfidenciaintervallum 0.

A Cox-féle arányos veszélyességi modell eredményei azt mutatták, hogy a láz szignifikánsan negatív hatással van a felépülési időre, 21%-kal növelve a felépüléshez szükséges napok számát a láz nélküli betegekhez képest (HR = 0,79, 95% CI: 0,6-0,97; $p = 0,03$). A tachypnoés betegek 44%-kal lassabban gyógyultak, mint a nem tachypnoés

betegek (HR = 0,56, 95% CI: 0,38-0,82; p = 0,003). Kaplan-Meier-elemzéssel megállapítottuk, hogy az immunkompromittált státusz nem befolyásolta a kórházi kezelés idejét (3,5 az immunkompromittált betegeknél, szemben a nem immunkompromittált betegeknél mért 4 idővel). Mivel azonban a két csoportban elemszáma jelentősen eltérő, nem vonhatunk le biztos következtetéseket (HR = 0,93, 95% CI = 0,59-1,48, p = 0,69).

4.2.8. Vakcináció a kórházban kezelt gyermekek körében

A COVID-19 vakcinák 2021. június 14-én váltak elérhetővé Magyarországon a 12-17 éves gyermekek számára, az 5-11 éves gyermekek számára pedig 2021. december 15-én. Ez a kutatás a 2020 márciusától 2021 decemberéig tartó hónapokat öleli fel. Ez segít megmagyarázni, hogy miért csak a kutatásban részt vevő gyermekek 1,55%-a (323-ból 5) kapott messeneger RNS alapú oltást. Lényeges megjegyezni, hogy a kutatásban részt vevő gyermekek 78%-a 12 év alatti volt, és 2021. december közepéig megkapta volna az oltást. A kevés beoltott gyermek miatt nem lehetett statisztikák segítségével megvizsgálni, hogy az oltás hogyan befolyásolta a különböző klinikai markereket.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A gyermekkori tonsillopharyngitis EBV és CMV fertőzésének diagnosztizálását bemutató kutatás összegzése

A gyermek-és felnőttkori virális és bakteriális eredetű légúti fertőzések, az orvoshoz fordulás második leggyakoribb okai. Bár a legtöbb felső légúti fertőzést vírusok okozzák, a betegek jelentős részét antibiotikumokkal kezelik. Ennek oka részben az orvosok másodlagos bakteriális fertőzéssel kapcsolatos aggodalma, másrészt pedig az, hogy a tünetek alapján nehéz megkülönböztetni a vírusfertőzést a bakteriális fertőzéstől. Az Európában végzett, az antimikrobiális rezisztenciát figyelő kutatások növekvő rezisztenciaarányokat mutattak ki a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok körében, illetve hangsúlyozzák a szükségtelen antibiotikum-terápia elkerülésének fontosságát. A gépi tanuláson alapuló osztályozási algoritmusokat egyre gyakrabban alkalmazzák a klinikai döntéshozatal során. Az osztályozási fa az egyik ilyen megközelítés, amely egyszerű módot biztosít a folyamatábrán alapuló kategorizáláshoz.

Tanulmányunk során összehasonlítottuk a vizsgált kohorszban az EBV- és/vagy CMV-fertőzött betegek tüneteit és vérvizsgálati paramétereit a nem EBV/CMV-fertőzött csoporttal, majd a döntési fa segítségével olyan modellt dolgoztunk ki, amely elkülöníti az EBV/CMV-fertőzött és a nem EBV/CMV-fertőzött betegeket. Vizsgálatunkban a

szerológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegek 37,60%-a EBV-vel vagy CMV-vel volt fertőzött (30,17% EBV, 2,48% CMV és 4,96% CMV vagy EBV). Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi kutatásokkal, amelyek az EBV előfordulását a mandulagyulladásban szenvedő gyermekek körében 9% és 58% között becsülték.

Elemezve a bakteriológiai tenyésztés eredményeit a teljes csoportnak csak 2,48%-a bizonyult pozitívnak a GAS-re. Ez valamivel alacsonyabb, mint a szakirodalomban szereplő 15-30%-os előfordulási arány, de összhangban van azokkal a tanulmányokkal, amelyek kiemelik a GAS túlértékelését a mandulagyulladásban.

Miután a szerológiai vizsgálat alapján a betegeket az EBV/CMV és a nem EBV/CMV csoportokba soroltuk, megvizsgáltuk a különböző paramétereket. Az eredmények azt mutatták, hogy a limfadenopátia, a hepatosplenomegália, a garatlepedék és a torokfájás az EBV/CMV csoport gyakoribb tünetei, és ezek gyakorisága jelentősen különbözik a nem EBV/CMV csoporthoz képest. Továbbá, hogy a köhögés és az orrfolyás sokkal ritkábban észlelhető az EBV/CMV csoportban, mint a nem EBV/CMV csoportban. Ezek a következtetések összhangban van a szakirodalommal. A laborvizsgálatok eredménye közül a betegek GOT és a GPT átlagos szintje lényegesen magasabb volt az EBV/CMV betegeknél, míg a CRP átlagos szintje átlagosan alacsonyabb volt (1. ábra). A bakteriális fertőzésekre jellemző magasabb CRP-szintet jól ismert tény, eredményeinket azonban nem lehet teljes mértékben ennek fényében értelmezni, mivel a nem-EBV/CMV csoport nem csak bakteriális fertőzéses eseteket tartalmaz. A CRP-hez hasonlóan az EBV/CMV csoportban mért szignifikánsan magasabb átlagéletkor sem vethető össze a publikált irodalmi adatokkal. Ezek az eltérések azonban azt is magyarázhatják, hogy miért jelent kihívást egy adott vírus által okozott tonsillopharyngitis hatékony megkülönböztetése más kórokozóktól.

A tüneteken és a vérvizsgálati adatokon alapuló döntési fák elemzése során a vérvizsgálaton alapuló megközelítés jobb eredményeket produkált. A tanulási- és tesztalmazók osztályozási hatékonysága nem változott, ami azt jelzi, hogy a tanulásikészletben az EBV/CMV és a nem EBV/CMV csoportok között észlelt különbségek általánosíthatók és széles körben használhatók. Ezek a különbségek a leginkább a GPT- és CRP-értékekhez kapcsolódnak. A döntési fa szerint a 34 U/L feletti GPT-szintek kifejezetten az EBV/CMV csoportra jellemzőek. A legtöbb nem EBV/CMV betegnél a CRP-szint 4,60 mg/L-nél magasabb, a GPT-szint pedig 26 U/L-nél alacsonyabb volt.

Miután a GPT ilyen lényeges változónak bizonyult a döntési fában, felmerült a kérdés, hogy alkalmazható markere lehet-e az EBV/CMV-fertőzésnek. A ROC-elemzés alapján a GPT jól használható önálló marker lehet az EBV/CMV-csoportban, ahogyan azt más kutatások már kimutatták. Azonban nem elég specifikus: a vérvizsgálaton alapuló fa specificitása 14,48%-kal nagyobb volt, mint a GPT-é önmagában (90,3% vs. 75,82%).

Miután felfedeztük, hogy a vérvizsgálaton alapuló döntési fa rendelkezik a legkiválóbb osztályozási hatékonysággal, megvizsgáltuk, hogy a fa segítségével mennyivel csökkenthető az antibiotikum-felhasználás a tesztadathalmazban. Az eredmények azt mutatták, hogy a szükségtelen antibiotikum-használat 66,66%-kal csökkenhet.

A gyermekgyógyászati gyakorlatban a GAS jelenlétének bizonyítására szolgáló rapid antigén-kimutatási teszt (RADT) használata egyszerűsége, rövid átfutási ideje és magas specificitása miatt ajánlott. Negatív RADT esetén bakteriológiai tenyésztés erősítheti meg a diagnózist. A tenyésztés, a szerológia és az új diagnosztikai technológiák használatára vonatkozó egyértelmű tanácsadás alapvető fontosságú a felesleges antibiotikum-felhasználás csökkentése érdekében. Egyetlen pontos és gyors differenciáldiagnosztikai megközelítés hiányában a klinikai és laboratóriumi eredmények megfelelő értékelése továbbra is kulcsfontosságúak a vírusos és bakteriális fertőzések megkülönböztetése során.

Bár ebben a tanulmányban nem tudtunk különbséget tenni a vírusos és bakteriális fertőzések között, de a vérvizsgálaton alapuló döntési fa segítségével nagy specificitással azonosíthatjuk az EBV/CMV fertőzéseket, csökkentve a tonsillopharyngitisben szenvedő gyermekek szükségtelen antibiotikus kezelését.

5.2. A kórházban kezelt SARS-CoV-2 fertőzött gyermekek epidemiológiájára és klinikai jellemzőire vonatkozó vizsgálat összegzése

Vizsgálatunkat 2020 márciusa és 2021 decembere között végeztük. Az eddig megjelent legtöbb tanulmánytól eltérően négy hullám adatait tekintettük át. A kutatási időszak alatt 358 SARS-CoV-2-pozitív, 0 és 18 év közötti gyermek került kórházi kezelésre az SZTE Gyermekgyógyászati Klinikáján. Idősoros adatainkhoz képest az esetek számának időbeli eloszlása hasonló a WHO európai coronavirus statisztikáihoz. A legnagyobb esetszámot a negyedik hullámban tapasztaltunk. Annak ellenére, hogy a vírus elleni vakcina rendelkezésre állt, a negyedik hullám során mindössze öt kórházi kezelésben részesülő gyermek kapott védőoltást.

Az alapbetegség előfordulására vonatkozó eredményeink összhangban vannak a korábbi kutatásokkal (3. táblázat). Szintén a közölt adatokkal összhangban az egy év alatti kórházban kezelt gyermekek körében nagyobb arányát tapasztaltuk, ami arra utal, hogy ez a korcsoport nagyobb mértékben fogékony a tünetekkel járó SARS-CoV-2 fertőzésre, illetve azzal is magyarázható, hogy az aggódó szülők gyakrabban keresnek orvosi. (5C. ábra). Vizsgálatunkban a COVID-19 leggyakoribb tünetei a láz, a köhögés és az orrfolyás voltak. Magas előfordulási gyakorisággal ezek a tünetek domináltak minden hullámban. A negyedik hullámban sok beteg számolt be köhögésről és orrváladékozásról (5C. ábra, 7. ábra). Több nemzetközi vizsgálat is alátámasztja ezeket a következtetéseket a COVID korai időszakából. Azonban ezekkel az eredményekkel ellentétben a kínai és amerikai gyermekeknél a láz kevésbé volt gyakori (36-56%), mint a köhögés. Idősoros adataink szerint a gyomor-bélrendszeri tünetek a világjárvány harmadik hullámában gyakoribbak voltak, mint ahogyan arról korábban beszámoltak. A légúti tünetek megjelenése a második és negyedik hullámban dominált (5C. ábra, 7. ábra). Egy korábban közzétett tanulmány szerint a súlyos COVID-19 betegségben szenvedő 1695 kórházba került gyermek és serdülő 22%-ánál neurológiai tünetek alakulhatnak ki. E megállapításokhoz képest adataink a neurológiai tünetek alacsony előfordulási gyakoriságát jelzik, a legtöbb eltérés 12 éves kor után következett be (7. ábra). Ez azzal magyarázható, hogy néhány szubjektív tünet, mint például a szédülés, a szaglás és ízlelés elvesztése, valamint a fejfájás, nehezebben értékelhető a fiatalabb, kevésbé önkifejező gyermekeknél. Egy korábbi kutatással összhangban a fejfájás bizonyult vizsgálatunkban a leggyakoribb neurológiai tünetnek (6. ábra)

Egy újszülöttekkel foglalkozó nemzetközi tanulmány adatai szerint a gyomor-bélrendszeri tünetek és táplálási nehezítettség tipikus tünetek ebben a korcsoportban. A mi adataink alapján az 1 hónapos és 1 éves kor alatti életkorban a gyengébb orális bevitel és a hasmenés jelentősebb arányban fordul elő (6. ábra).

Vizsgálatunkban a dehidratáció volt a leggyakoribb szövődmény, amely a kórházi kezelés egyik vezető okaként értékeltünk. A dehidrációt okozhatja vírus okozta gasztroenteritisz, a láz és torokfájás miatti szájon át történő bevitel hiánya, valamint a köhögéssel összefüggő hányás (6-7. ábra). A gégegyulladás volt a negyedik leggyakoribb észlelt szövődmény, mely a betegek 8,3%-át érintette, főként a kisdedeket (23,6%) (6-7. ábra). Egy betegnél volt szükség intubálásra és gépi lélegeztetésre a COVID által kiváltott jelentős felső légúti obstrukció miatt. Az Egyesült Államokból származó 186 MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, többrendszeri gyulladásoos szindróma

gyermeknél) esetet feldolgozó tanulmány megállapította, hogy a COVID-19 tüneteinek kezdete és a MIS-C kezdete között átlagosan 25 nap telik el. Ez magyarázhatja a MIS-C betegek alacsony számát (7. ábra). Mindkét beteg a második COVID-hullámban jelentkezett. Egyikük négy napot töltött intenzív osztályon, keringéstámogatást is igényelve (6-7. ábra).

Az újszülötteknél a leggyakoribb következmény az alsó légúti gyulladás (bronchitis, bronchiolitis) volt, de csecsemőkorban gyakoribb volt a kiszáradás (6. ábra). A kutatásunkban szereplő betegeknek mindössze 3%-a került intenzív osztályra.

Bár a negyedik hullámban jelentkeztek a tünetek a legmagasabb prevalenciával, ez nem jelentette az intenzív osztályra szoruló betegek nagyobb arányát (6. ábra)

. A 2021. március 25-ig megjelent publikációk esetsorozatainak értékelése szerint a COVID-19-ben szenvedő gyermekek halálozási aránya 0-0,69 volt, mely a mi adatainkkal kongruens. A láz és a tachypnoe negatív hatása a kórházi tartózkodási időre tanulmányunkban is megfigyelhető. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábban közzétett tanulmányokkal, amelyek a lázat a felépülési idő egyik legjelentősebb negatív prognosztikai tényezőjeként, a tachypnoét pedig a túlélés és a felépülési idő negatív előrejelzőjeként azonosították.

A klinikai kutatásunknak számos korlátja van. Köztük a retrospektív adatgyűjtésből származó korlátok. Kihívást jelent továbbá a számos hullámban átfogó, hosszú vizsgálati idő eredményeinek és összefüggéseinek értékelése. Továbbá, mivel csak a kórházba került SARS-CoV-2-pozitív betegek adatait elemeztük, minden további, COVID-dal kapcsolatos problémát kizártunk az elemzésünkből. Nem minden betegnél történt meg a SARS-CoV-2 mutációk azonosítása.

A 22 hónapos retrospektív kutatásunk adatokat szolgáltat a gyermekek COVID-19 megbetegedésének jobb megértéséhez. A vírus újabb és újabb változatai továbbra is különböző súlyosságú betegségeket okoznak. A délkelet-magyarországi regionális statisztikáink alapján a gyermekeket enyhébb lefolyás, alacsonyabb kórházi kezelési igény, rövidebb kórházi tartózkodás és alacsonyabb halálozási ráta jellemzi, ami várhatóan a következő hullámokban is megmarad.

6. EREDMÉNYEK

6.1. A gyermekkori tonsillopharyngitis EBV és CMV fertőzésének diagnosztizálását bemutató kutatás eredményei

Kutatásunk első témájaként a gyermekkori tonsillopharyngitis vizsgáltuk. A betegek körében végzett EBV/CMV szerológiai vizsgálatok eredményeinek elemzéséből arra a következtetésre jutottunk, hogy bár a fertőzés azonosítása a tünetek alapján kihívást jelent, a vérvizsgálati paraméterek segítségével megfelelő specificitású modell hozható létre.

- Az életkor, a laboratóriumi adatok és a klinikai tünetek retrospektív értékelését figyelembe véve egy olyan döntési fát tartalmazó modellt állítottunk össze, amely egyszerűen adaptálható a klinikai gyakorlatban az EBV/CMV-fertőzött betegek megkülönböztetésére
- Ezzel a módszerrel a felső légúti fertőzésekben a szükségtelen antibiotikum-használat is megelőzhető.

6.2. A kórházban kezelt SARS-CoV-2 fertőzött gyermekek epidemiológiájára és klinikai jellemzőire vonatkozó vizsgálat következtetései

A SARS-CoV2-fertőzéssel kórházba került betegek körében végzett retrospektív vizsgálatunk alapvető információkat nyújt a világjárvány jobb megértéséhez.

- A betegek több mint fele (55,6%) három év alatti, egyharmada (33,8%) pedig egy év alatti. A negyedik hullám jelentősen érintette a magyar gyermekpopulációt.
- A különböző klinikai tünetek megjelenése az életkorral változik. A köhögés, a láz és a gégegyulladás gyakoribb a 12 év alatti gyermekeknél. A bronchitis és a bronchiolitis az egy hónaposnál fiatalabb újszülöttek esetén észleltük. A COVID-korszak elején fertőzést okozó vírustörzsek alacsonyabb halálozási arányt és szövődményeket okoztak a gyermekeknél, mint a felnőtteknél.
- - A harmadik hullámban a gyomor-bélrendszeri problémák gyakoribbak voltak, míg a negyedik hullámban a légzőszervi tünetek domináltak.
- - Az immunhiányos betegeknél kissé eltérő tüneteket és szövődményeket figyeltünk meg. Azonban az alacsony esetszám miatt nem tudunk határozott következtetéseket levonni és megbízható *p*-értékeket kapni.
- - Adataink azt mutatják, hogy a kórházi tartózkodás hossza nincs összefüggésben az életkorral, de bizonyos tünetek (láz és tachypnoe) a kórházi tartózkodást nyújtják.

A disszertáció a COVID-19 epidemiológiájával kapcsolatos ismeretek hiányát pótolja a gyermekgyógyászatban, mivel napjainkban továbbra is új vírusmutációk okoznak fertőzést. Az antibiotikum-használat csökkentésére szolgáló gépi tanulási modell és a COVID-19 fertőzésről szerzett ismereteink hosszú távon segíthetnek az antibiotikum-rezisztencia elleni küzdelemben. Tekintettel arra, hogy tudásunk szerint az indokolatlan antibiotikum-használat miatt rezisztens baktériumtörzsek által okozott halálesetek az egyik legfenyegetőbb egészségügyi problémánk, a kutatás eredményei értékes eszközt nyújthatnak ebben a lehetetlennek tűnő küzdelemben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném őszinte köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítettek és inspiráltak munkám során.

Legmélyebb hálámat fejezem ki témavezetőmnek, **Dr. Terhes Gabriellának** a munka teljes időtartama alatt nyújtott támogatásáért és útmutatásáért, valamint értékes ötleteiért és észrevételeiért. Külön köszönöm **Bukva Mátyásnak** a statisztikai adatok feldolgozásában nyújtott kiemelkedő segítségét és konstruktív tanácsait, amelyekkel hozzájárult a tanulmány megformálásához. Hálás vagyok gyors és pontos munkájáért, támogatásáért.

Köszönetemet szeretném kifejezni korábbi témavezetőmnek, **Prof. Dr. Urbán Editnek**, aki a téma kiválasztásával elindította a tudományos tevékenységemet.

Hálás vagyok kollégáimnak **Dr. Gavallér Gabriellának**, **Dr. Kapus Katalinnak** és **Dr. Szűcs Dánielnek** segítségükért, támogatásukért, gyakorlati javaslataikért és építő jellegű tanácsaikért.

Köszönettel tartozom **Dr. Bereczki Csabának**, a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ vezetőjének és **Prof. Dr. Burián Katalinnak**, a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Mikrobiológiai Tanszék vezetőjének, akik lehetőséget adtak arra, hogy a kutatásomat végezhessem.

Végül, de nem utolsó sorban köszönet és hála szeretett családomnak a türelmükért, a soha véget nem érő támogatásukért, hogy mindig hittek bennem...