

# OMICRON – УСПОКОЕНИЕ ИЛИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО?

Анализ на данни

2022-08-23

За периода 1.7.2021-9.5.2022г. в Лабораторията по Вирусология при УМБАЛ „Св. Георги“-Пловдив чрез RT-PCR (Bioneer) е установен SARS-CoV-2 при 3868 пациенти. На 5% от тях са изпратени проби в НЦЗПБ-София за определяне вирусния вариант чрез секвениране (Pangolin COVID-19 Lineage Assigner v4.0.6), който е уточнен при 190 проби. След обработка на данните и запазване на записите с пълна информация за датата на хоспитализация, времето на болничния престой и изхода от боледуването в секвенираните данни са идентифицирани 169 записа.

## Репрезентативност на извадката

При съпоставка на секвенираните пациенти с всички останали хоспитализирани за периода не се установява статистическа значима разлика по отношение на пола и възрастта. Също така не се наблюдават значими статистически различия в продължителността на хоспитализацията, леталитета и времето за настъпване на смъртта при починалите. Използвайки тази информация може да се твърди, че спрямо описаните характеристики данните от секвенираните пациенти са репрезентативни за всички хоспитализирани в периода.

	Хоспитализирани	Секвенирани	p
Характеристика	n = 3699	n = 169	
Пол: Мъж	48.6%	47.3%	0.807
Леталитет	28.8%	28.4%	0.973
Възраст			
[Median (IQR)]	67.0 [28.0]	65.0 [27.0]	0.496
Хоспитализация			
[Median (IQR)]	8.0 [8.0]	8.0 [7.0]	0.146
Дни до смъртта			
[Median (IQR)]	7.0 [10.0]	9.5 [14.2]	0.09

Table 1: Репрезентативност на извадката - сравнение между пациентите със секвенирани проби и всички останали преминали пациенти за периода

## Динамика в периода на изследване

### Динамика в хоспитализацията и вътрехолничния леталитет

С най-много починали се отличава седмица 45-та на 2021 г. (м. Ноември), в която са регистрирани 66 починали лица или средно по 9 на ден. Само в две от анализираните седмици не са регистрирани смъртни случаи - 29 седмица на 2021 г. (м. Юли) и 18 седмица на 2022 г. (м. Април)

Най-висок брой на хоспитализирани лица се наблюдава в 43-та седмица на м. Октомври - 174 или средно по 25 хоспитализации дневно. Без хоспитализации са и посочените 45-та седмица в месец Ноември и 18-та в месец Април, където освен смъртни случаи не са регистрирани и хоспитализирани пациенти.

### Динамика във вирусните варианти

В изследвания период 112 (58.9%) от пробите са с идентифициран вариант делта. Само в групата с делта вариант, най-често представен е Delta (B.1.617.2) n = 66 (58.9%). Втори по честота е Omicron с 70 позитивни проби (36.8%). В тази група най-често срещания е Omicron (BA.1/BA.1.1) n = 46 (65.7%). С най-малка честота са пробите с идентифициран Alpha вариант (n= 8; 4.2%). Следва се отбележи, че от началото на изследвания период

## Динамика в броя хоспитализациите, смъртните случаи и леталитета

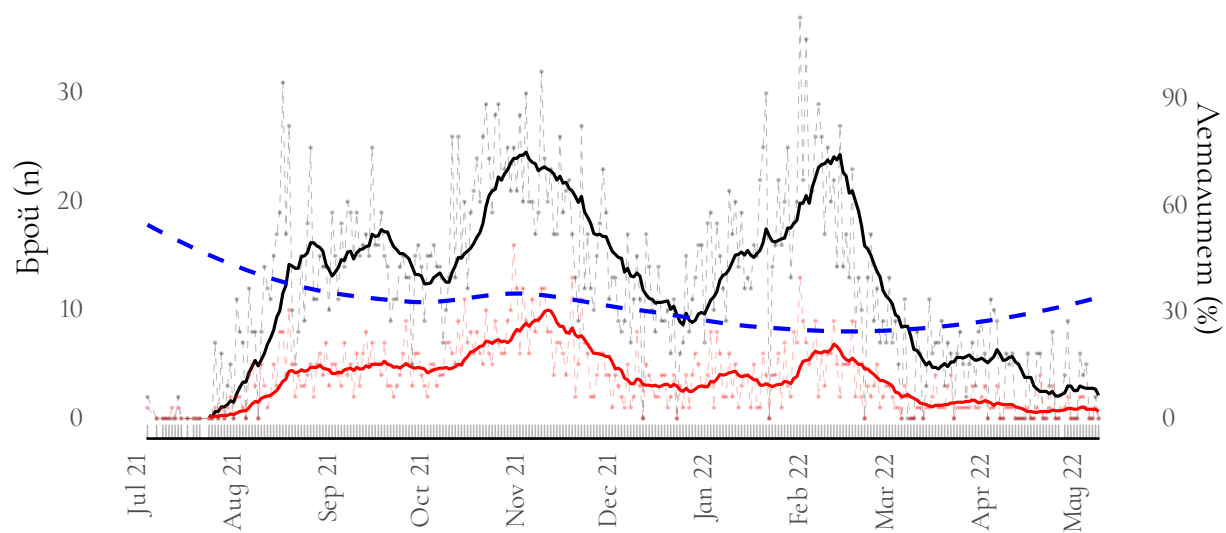


Figure 1: По хоризонтала - времето (седмици), с черна линия - 14- дневен среден брой (moving averages) на хоспитализираните случаи, с червена линия - 14- дневен среден брой (moving averages) на починалите, със синя линия- болничния леталитет на седмична база

домира делта варианта, като в 27 седмица на 2021 (м. Юли), той е преобладаващ в 66,7% от всички проби. Тази тенденция се задържа до 2 седмица на 2022г. (м. Януари), когато се наблюдава заместване с преобладаващият до края на изследването Омикрон вариант.

## Динамика на вариантите по седмица

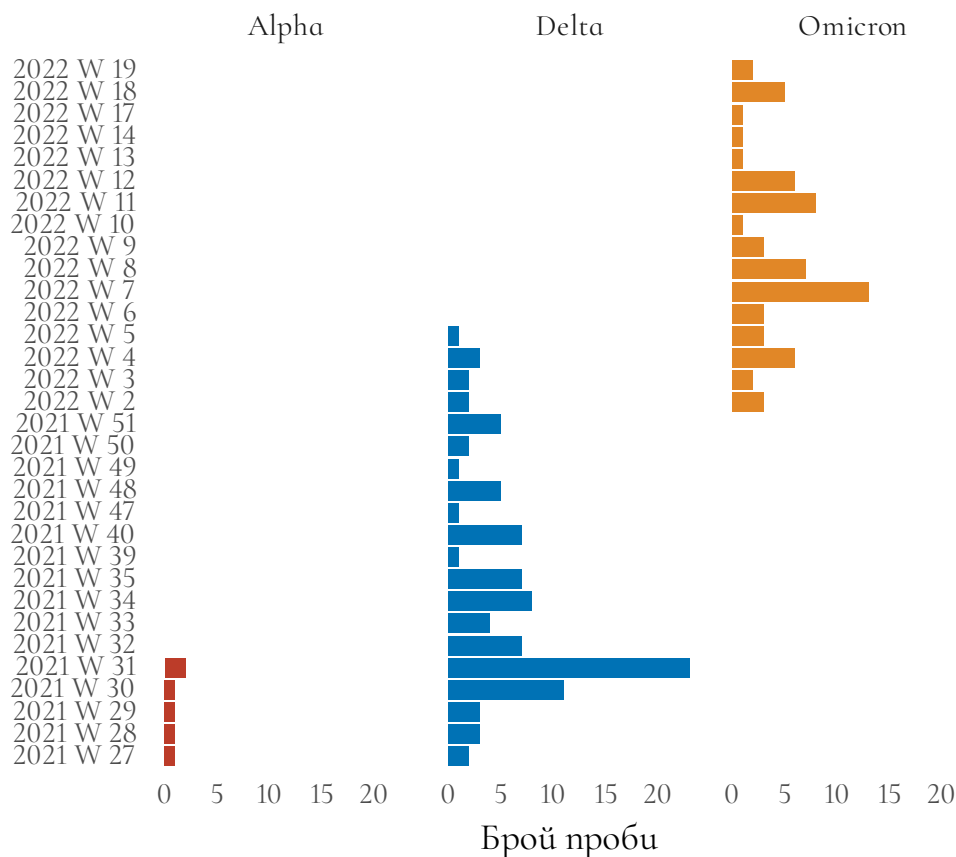


Figure 2: Динамика на вариантите по седмица

По отношение на леталитета се наблюдава статистически значима асоциация с времето (в седмици). С най-високи стойности леталитетът се установява за месеците август - декември 2021г., като пикът е през ноември 2021г. (37%). Това въвпада и с разпределението на секвенираните проби, като от м. Септември до декември 2021г. се наблюдава изключително делта

ваирнат (100%).

Най-ниската стойност на леталитета се установява за месец април 2022 г. (14%). Това съвпада и заместването на Делта от Омикрон варианта, който от м. Март 2022г. се наблюдава в 100% от секвенираните проби. За месеците август-октомври и декември 2021 г., както и за февруари 2022 г. вътреболничния леталитет превишава средните стойности за целия период.

### Разпределение на вътреболничния леталитет

$$\chi^2_{\text{Pearson}}(10) = 70.63, p = 3.35e-11, \hat{V}_{\text{Cramer}} = 0.13, \text{CI}_{95\%} [0.08, 1.00]$$

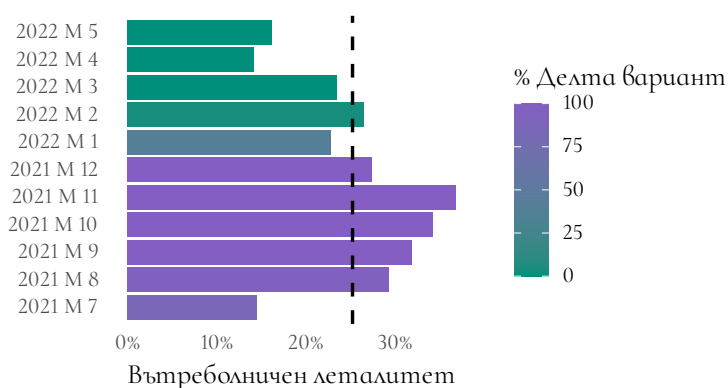


Figure 3: Разпределение на леталитета по месеци и спрямо разпространението на делта ваиранта. Вътреболничния леталитет е изчислен като са разделени броя на починалите към броя на хоспитализираните в съответния месец. Леталитетът е представен в проценти. В случая става въпрос за *crude* или нестандартизиран леталитет

Разглеждайки промяна в индекса на леталитета с най-голяма динамика се отличава месец август 2021г. През този период в лечебното заведение са постъпили с 108 пациента повече спрямо предходния месец Юли. Подобна динамика се наблюдава и за смъртността, като през месец Август са починали с 340 повече пациенти. Позитивна динамика се установява и в месеците септември-ноември 2021г., както и януари-февруари 2022г. Тези позитивни отклонения в индекса свидетелстват за наличието на “вълна” с повишена нужда от хоспитализация и повишен леталитет.

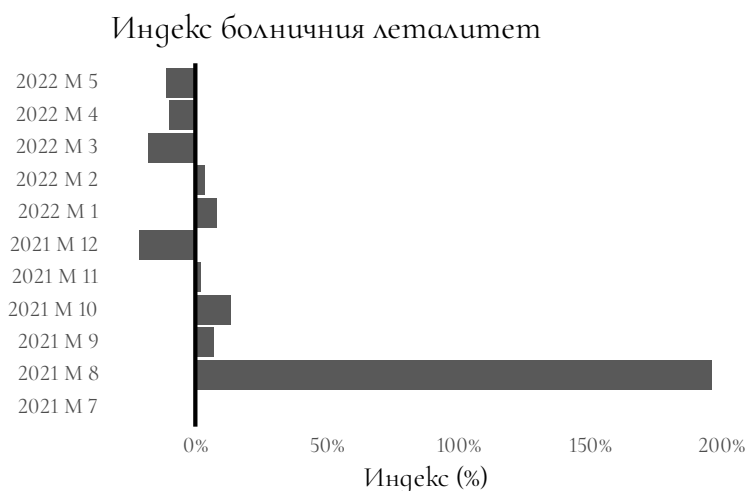


Figure 4: Верижния индекс на болничния леталитет е конструиран, като за всеки месец е изчислена разликата в броя на починалите спрямо предходния, разделяна на броя на хоспитализираните в предходния месец

## Анализ на връзката клинично-биологичните фактори, вирусния вариант върху леталитета, продължителността на хоспитализацията и времето за настъпване на смъртта при починалите

### Възраст и пол

#### Леталитет

Най-висок е леталитета при мъжете във възрастовата група над 64 г. (47,54 %). Най-ниски стойности се установяват при мъжете в групата 0-14 г. Това е и единствената възрастова група, при която мъжете имат по-ниски стойности за леталитета спрямо жените.

Възрастова група	Пол	Леталитет	% от всички
0-14	Жена	3.45%	7.3%
0-14	Мъж	0.52%	10.33%
15-44	Жена	6.02%	15.0%
15-44	Мъж	6.28%	11.02%
45-64	Жена	18.40%	21.4%

Table 2: Разпределение на починалите по възрастови групи и пол

Възрастова група	Пол	Леталитет	% от всички
45-64	Мъж	21.80%	26.62%
> 64	Жена	38.00%	56.3%
> 64	Мъж	47.54%	52.02%

### Леталитет спрямо възрастта и пола

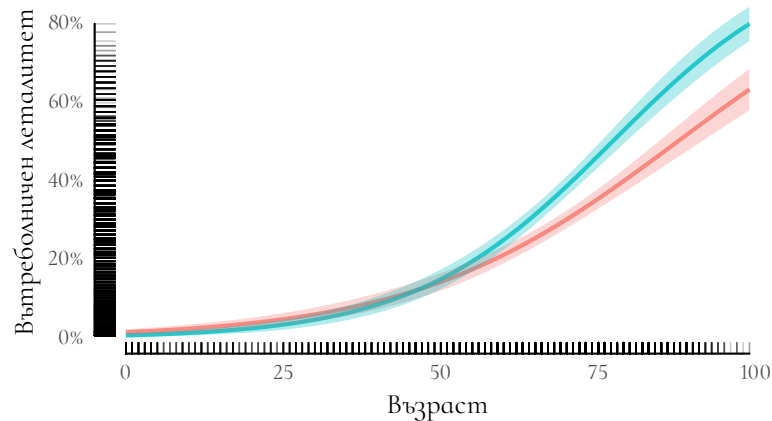


Figure 5: Вътреболничен леталитет спрямо пола и възрастта. С розово-динамиката леталитета спрямо възрастта при жените, в синьо - при мъжете "

### Продължителност на хоспитализацията

Наблюдава се позитивна, слаба, но статистически значима връзка между времето за хоспитализация (отчетена в дни) и възрастта на пациентите. Не се установят полови различия оценявайки тази зависимост.

Една година повишени във възрастта се свързва с 0,52 дни увеличение в болничния престой. Следва се отбележи, че възрастта е сигнификатен, но слаб предиктор, обясняващ едва 2,8% от вариацията в продължителността на хоспитализация.

### Времето за настъпване на смъртта при починалите

Не се установява статистически значима връзка между възрастовото и полови разпределение и времето за настъпване на смъртта.

### Връзка между възрастта на пациентите и времето за хоспитализация

$t_{\text{Student}}(3864) = 10.64$ ,  $p = 4.42\text{e-}26$ ,  $\hat{r}_{\text{Pearson}} = 0.17$ ,  $\text{CI}_{95\%} [0.14, 0.20]$ ,  $n_{\text{pai}}$

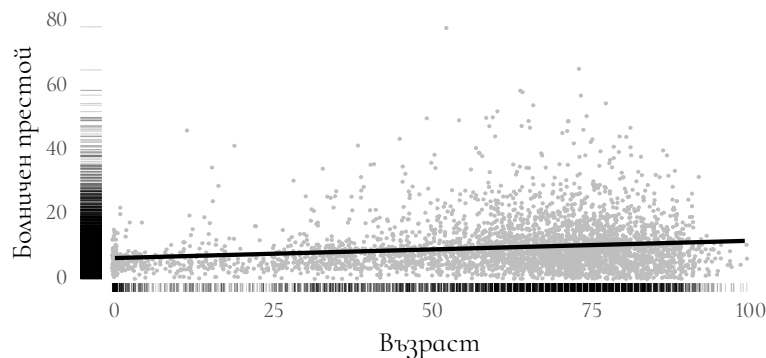


Figure 6: Скатър плот - разпределение на пациентите по възраст и продължителност на хоспитализацията

### Вирусни варианти

Следвайки установеното разпределение на вирусните варианти, изследвано върху извадката с пациенти с изпратени проби се обособиха два периода - от началото на наблюдението до първите 3 седмици на месец Януари 2022 г. (с преобладаващ Делта вариант) и от 4 седмица на м. Януари до края на наблюдавания период - преобладаващ Омикрон вариант.

Между двата пределени периода се наблюдават следните статистически значими разлики:

- продължителността на хоспитализацията - по-висока в рамките на Делта периода. Това вероятно е асоциирано, с тежестта на варианта.
- В половото разпределение- значимо по-висок относителен дял на мъжете в рамките на периода с доминиращ Омикрон вариант
- Леталитета - значимо по-висок вътреболничен леталитет в рамките на периода с доминиращ Делта вариант



Characteristic	Delta, N = 2,654	Omicron, N = 1,214	p-value
Възраст	65 (49, 75)	69 (46, 78)	0.004
Хоспитализация	8 (5, 12)	7 (4, 10)	<0.001
Пол - Мъже	1,253 (47%)	625 (51%)	0.014
Време (дни) до смърт	7 (3, 13)	6 (2, 14)	0.2
Леталитет	841 (32%)	273 (23%)	<0.001

Table 3: Разлики в основните изучавани характеристики в зависимост от доминиращия вариант

За да бъде оценен ефектът на промяната на вирусния тип се изгради логистичен регресионен модел - за оценка на релативния риск. Поради наличието на възможни замъгляващи фактори, асоциирани с леталитета (най-вече възраст и пол) се приложи метода на Inverse probability of treatment weighting (IPS) <sup>1</sup>

След изчисляване на претеглящ фактор се изгради логистичния модел и изграждането на модела, се установява, че Омикрон редуцира болничния леталитет с около 65%. В периода с доминация на Делта варианта, леталитетът е с 1.65 пъти по-висок спрямо периодът с доминация на Омикрон. Тези ефекти са коригирани за пол и възраст и може да се твърди, че са приближение на причинно-следствените <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Nicholas C Chesnaye, Vianda S Stel, Giovanni Tripepi, Friedo W Dekker, Edouard L Fu, Carmine Zoccali, Kitty J Jager, An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research, *Clinical Kidney Journal*, Volume 15, Issue 1, January 2022, Pages 14–20, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab158>

<sup>2</sup> Lanza ST, Moore JE, Butera NM. Drawing causal inferences using propensity scores: a practical guide for community psychologists. *Am J Community Psychol.* 2013 Dec;52(3-4):380-92. doi: 10.1007/s10464-013-9604-4. PMID: 24185755; PMCID: PMC4098642.

Променлива	RR	L 95% CI	U 95% CI	p
Омикрон	0.606	0.431	0.781	< 0.001
Възраст	1.049	1.043	1.055	< 0.001
Мъжки пол	1.587	1.436	1.738	< 0.001

Table 4: Резултати от регресионния модел за оценка на относителния риск при хоспитализираните спрямо възрастта, пола и доминиращия вариант

За визуална представа в графиката се установява каква е промяната на леталитета по възраст и пол в зависимост от доминиращият вариант.

## Леталитет спрямо доминиращия вариант

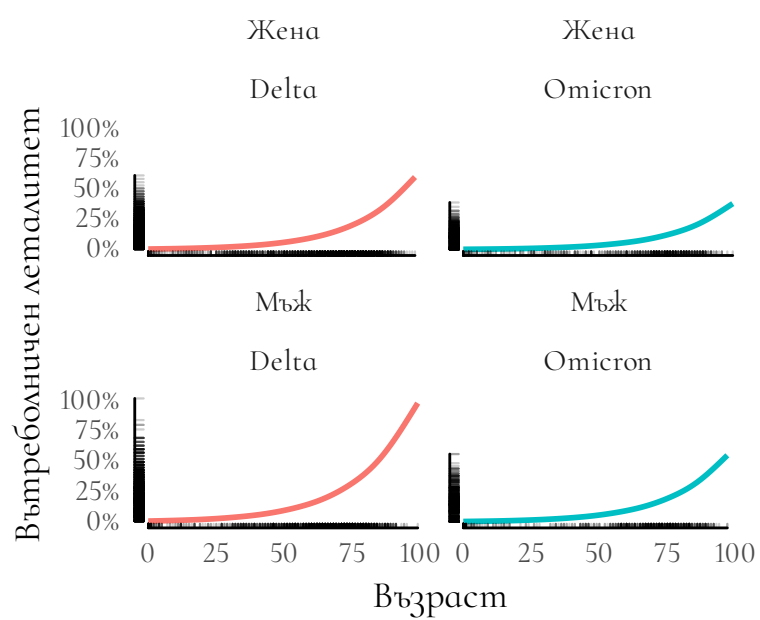


Figure 7: С червено - възраст и половия леталитет при доминиращия Делта вариант, с зелено- при доминиращия Алфа вариант