

OMICRON – УСПОКОЕНИЕ ИЛИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО?

Анализ на данни

2022-08-22

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	

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

	Хоспитализирани	Секвенирани	p
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 смърта			
[Median (IQR)]	7.0 [10.0]	9.5 [14.2]	0.09

Динамика в периода на изследване

Динамика в хоспитализацията и вътреболничния 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 доминира делта варианта, като в 27 седмица на 2021 (м. Юли), той е преобладаващ в 66,7% от всички проби. Тази тенденция се задържа до

Динамика в броя хоспитализациите, смъртните случаи и леталитета

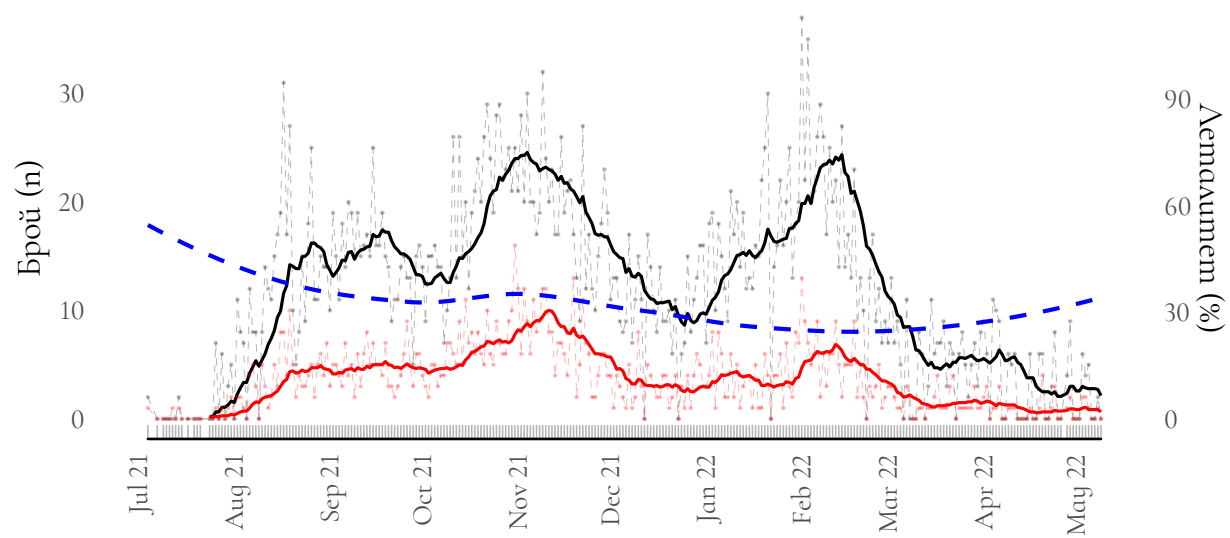


Figure 1: По хоризонтала - времето (седмици), с черна линия - 14-дневен среден брой (moving averages) на хоспитализираните случаи, с червена линия - 14-дневен среден брой (moving averages) на починалите, със синя линия- болничния леталитет на седмична база

2 седмица на 2022г. (м. Януари), когато се наблюдава заместване с преобладаващия до края на изследването Омикрон вариант.

Динамика на вариантите по седмица

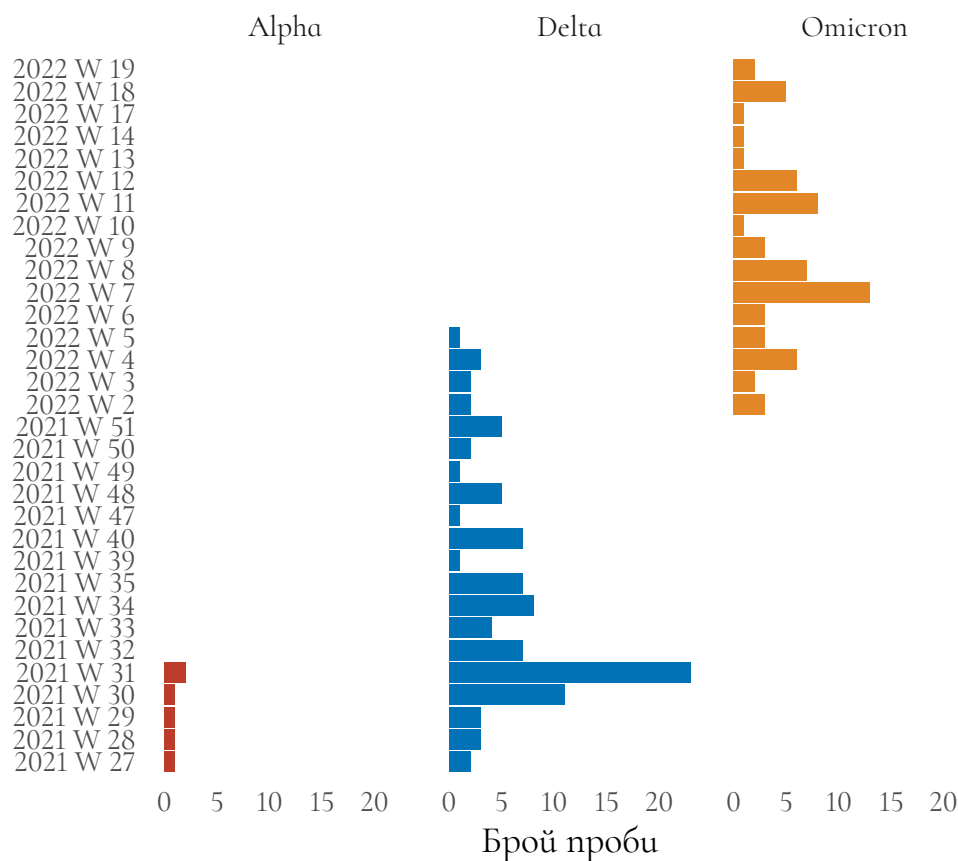


Figure 2: Динамика на вариантите по седмица

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 съвпада и с разпределението на секвенираните проби, като от м. Септември до декември 2021г. се наблюдава изключително делта ваирант (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

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

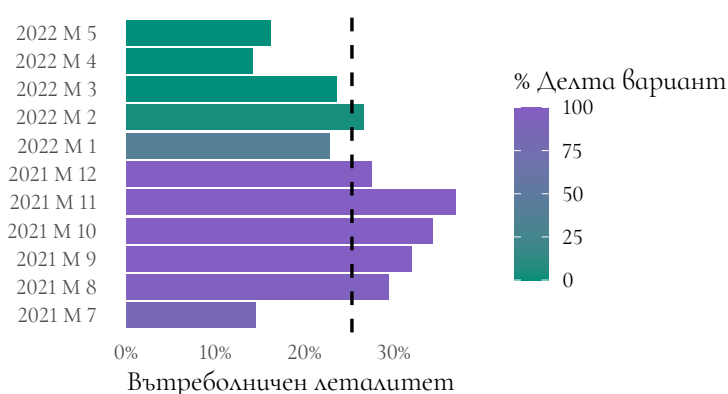


Figure 3: Разпределение на леталитета по месеци и спрямо разпространението на делта варианта. Вътреболничния леталитет е изчислен като са разделени броя на починалите към броя на хоспитализираните в съответния месец. Леталитетът е представен в проценти. В случая става въпрос за *crude* или нестандартизиран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

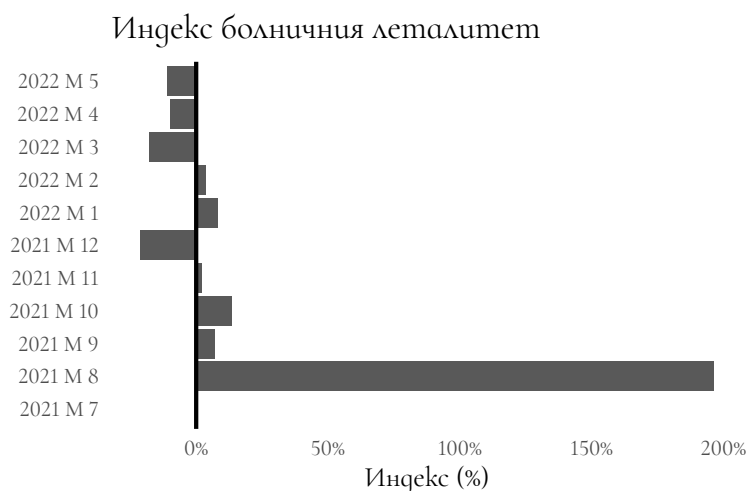


Figure 4: Верижния индекс на болничния леталитет е конструиран, като за всеки месец е изчислена разликата в броя на починалите спрямо предходния, разделена на броя на хоспитализираните в предходния месец

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

Леталитет

Възраст и пол

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

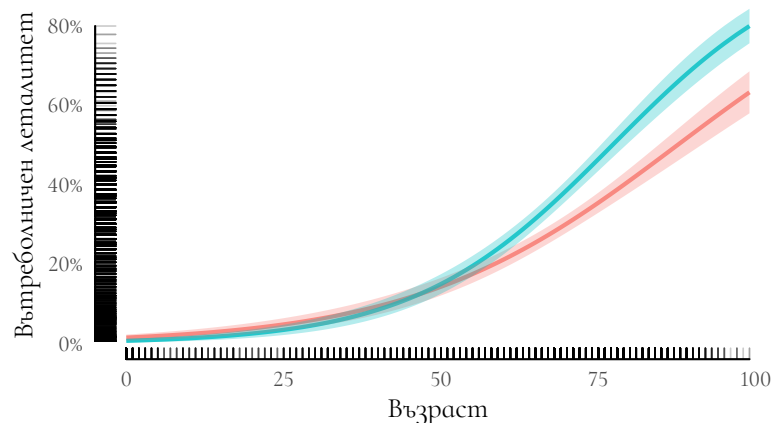


Figure 5: Вътрешболничен леталитет спрямо пола и възрастта. С розово-динамиката леталитета спрямо възрастта при жените, в синьо - при мъжете

Възраст

Наблюдава се позитивна, слаба, но статистически значима връзка между времето за хоспитализация (отчетена в дни) и възрастта на пациентите.

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.

Анализ на клинико-биологичните фактори и вирусния вариант

Възраст

По отношение на възрастта се наблюдават несигнификатни различия между основните вирусни варианти. За Delta средната вър-

Връзка между възрастта на пациентите и времето за хоспитализация

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

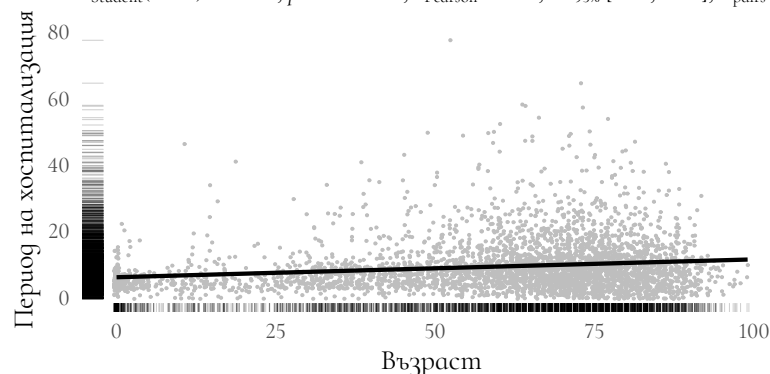


Figure 6: Скатър плот - разпределение на пациентите по възраст и продължителност на хоспитализацията

зраст е най-малка - 57,9 г. (95% CI 53.7- 62.1), а най-висока се установява за пациентите с вариант Алфа - 67.2 г. (95% CI 50.3- 84.1).

Разлика във възрастта на пациентите по варианти

Вариант	Вариант	Разлика	p
Alpha	Delta	1.04	0.89
Alpha	Omicron	0.34	1.00
Delta	Omicron	-1.85	0.20

Възрастово разпределение по вариант и пол

$W_{\text{Mann-Whitney}} = 2595.00, p = 0.05, \hat{r}_{\text{biserial}}^{\text{rank}} = -0.19, \text{CI}_{95\%} [-0.3$

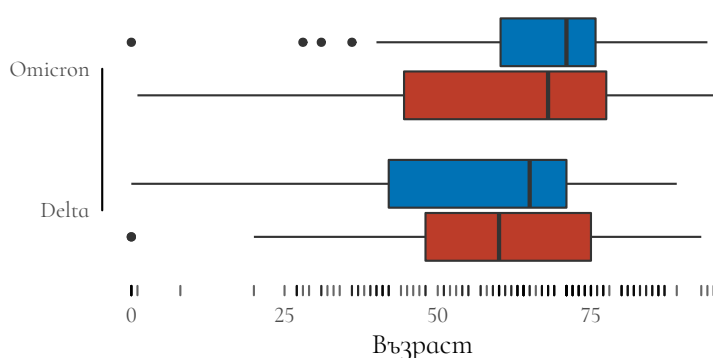


Figure 7: Възрастово разпределение по вариант и пол. Поради малкия брой на наблюдение, вариант алфа не е включен в анализа.

Пол

По отношение на разпределението на пола спрямо вариантите, също не се наблюдава статистическа значима разлика. Сред изследваните мъжете преобладават сред пациентите с установен Омикрон $n = 36$ (51.4%). Жените са с по-висок относителен дял сред хоспитализираните с вариант Алфа ($n = 5$; 62.5%) и вариант Делта ($n = 65$; 58%).

Деталии

Полово разпределение по вариант

$$\chi^2_{\text{Pearson}}(4) = 6.84, p = 0.14, \hat{V}_{\text{Cramer}} = 0.12, \text{CI}_{95}$$

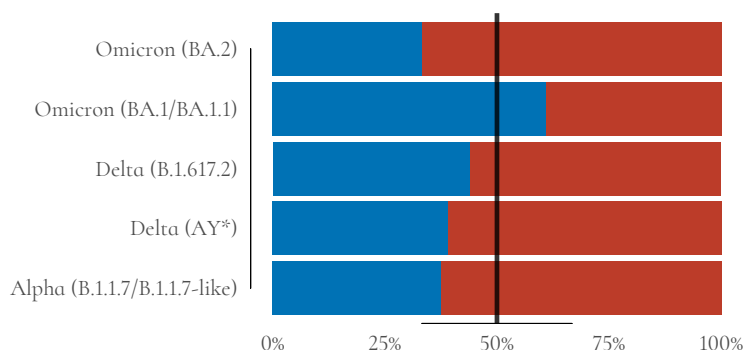


Figure 8: Полово разпределение по вариант. В синьо - относителния дял на мъжете, в червено - относителния дял на жените

новен вариант Delta, починали са 29 пациенти (29.6%), докато за вариант Omicron починали са 1,6 пъти по-малко $n=18$; (27.7%).

Продължителност на хоспитализацията

В анализа на извадката от пациенти с изпратени проби се наблюдава и разлика по отношение на продължителността на хоспитализацията. При пациентите с вариант Alpha, медианата на болничния престой е 9 дни (IQR 6-12); при пациентите с вариант Делта 8 дни (IQR 2-14), докато при пациентите с вариант Omicron 7 дни (IQR 1-13). Високия болничен престой в комбинация с високата вариабилност, определя и високата клинична тежест на Делта варианта.

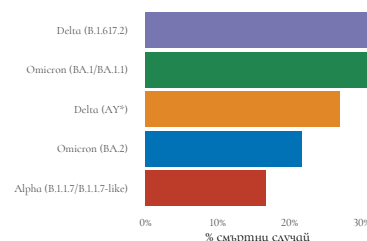


Figure 9: Относителен дял на смъртните случаи по варианти

Време за настъпване на смъртта

Различия се наблюдават и във времето до настъпване на смъртния изход. При вариант Делта медианата на времето до настъпването на смърт е 8 дни, спрямо 9,5 за вариант Омикрон.

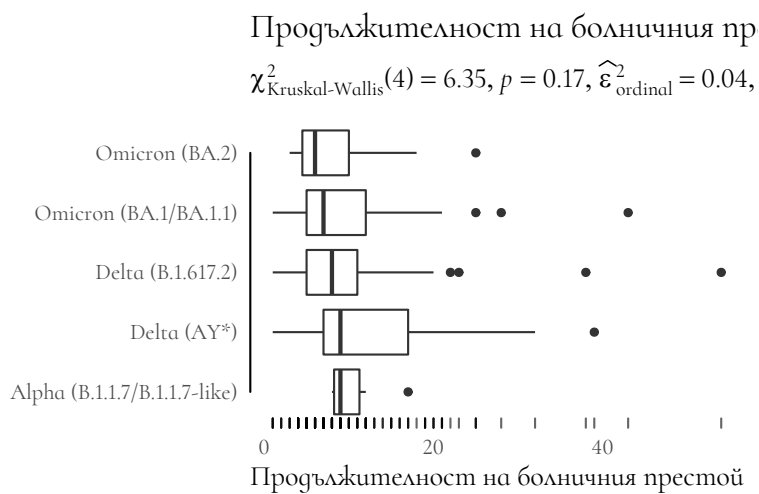


Figure 10: Продължителност на болничния престой според варианта

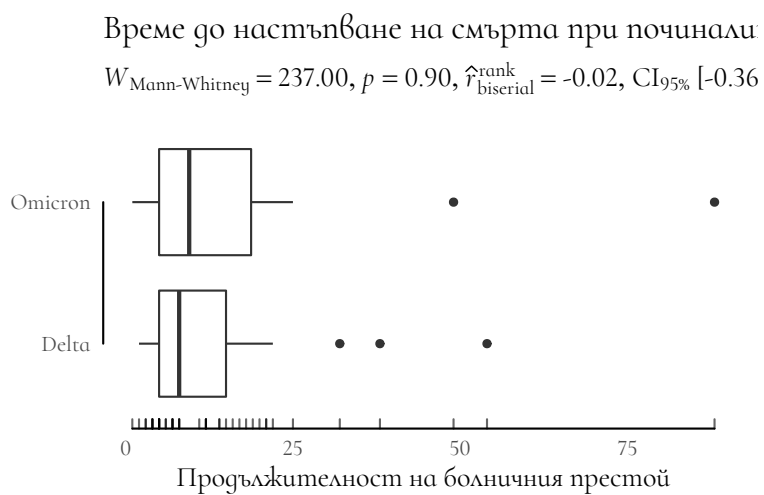


Figure 11: Време до настъпване на смъртта при починалите според варианта

Оценка на леталитета спрямо вирусния вариант

За да се оцени ефектът на Вариантът спрямо болничния леталитет, се построи регресионен модел (поасон модел) включваща променливите пол, възраст и вариант. Като резултат от следмоделното сравнение, се установява разлика между Omicron / Delta вариантите върху относителния риск за смърт при хоспитализираните от 0,74. Това може да се тълкува и като увеличение на относителния риск за смърт с 1.35 пъти (или увеличение с 35%) при Делта вариантът спрямо омикрон, независимо от пола и възрастта.

По отношение на възрастта - сравнението е направено спрямо пациентите на възраст 40 г. ($x - sd$ - минус 1 стандартно отклонение от средната възраст в извадката) и тези на 81 г. ($x + sd$ - плюс 1 стандартно отклонение от средната възраст в извадката). Установява се, по-висок относителен риск за болнична смърт асоцииран с възрастта, като по-възрастните са с 8.18 по-висок риск, независимо от варианта и пола.

За последния признак пол, резултатите са в синхрон с вече известни данни - рискът за болнична смърт се повишава с 1,33 пъти (или с 33%) при мъжете в сравнение с пациентите жени.

контраст	RR	SE	p	95%CI	95%CI
Omicron / Delta	0.74	0.17	0.00	0.41	1.07
Мъж / Жена	1.33	0.30	0.00	0.75	1.92
($x - sd$) / ($x + sd$)	8.18	3.03	0.01	2.24	14.11

Table 4: Сравнение на променливите в регресионния модел

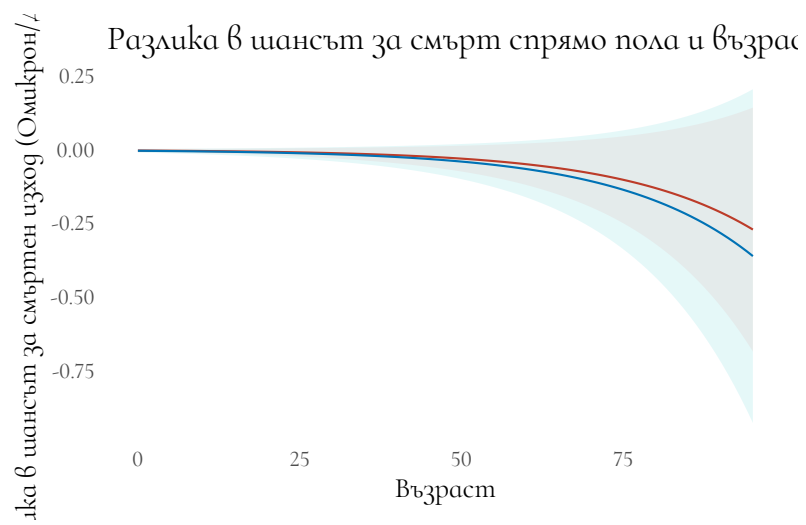


Figure 12: Разлика в шансът за смърт спрямо пола и възрастта