

# 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	
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

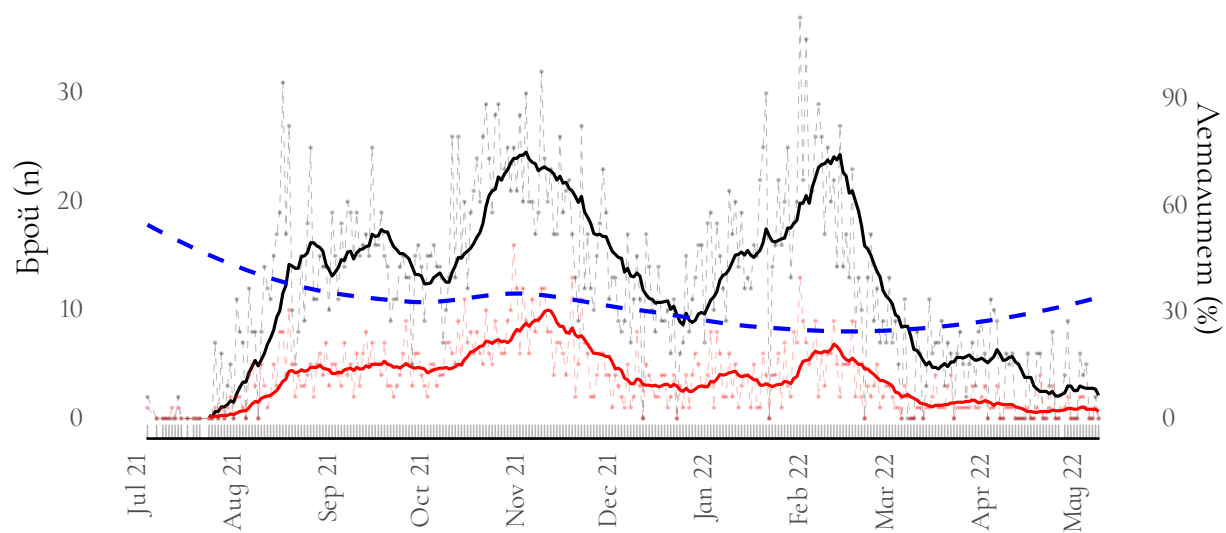


Figure 1: По хоризонтала - времето (седмици), с черна линия - 14-дневен среден брой (moving averages) на хоспитализираните случаи, с червена линия - 14-дневен среден брой (moving averages) на починалите, със синя линия- болничния леталитет на седмична база

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

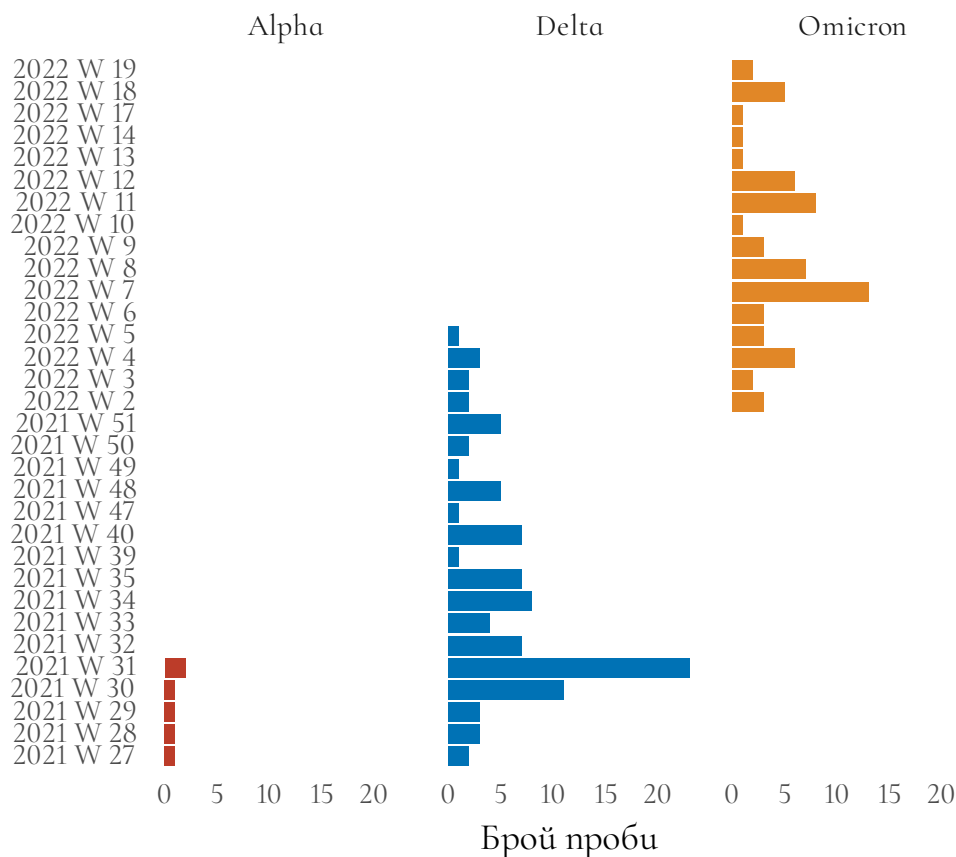


Figure 2: Динамика на вариантите по седмица

По отношение на леталитета се наблюдава статистически значима асоциация между времето (в седмици) и леталитета. С най-високи стойности леталитета се установява за месеци 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

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

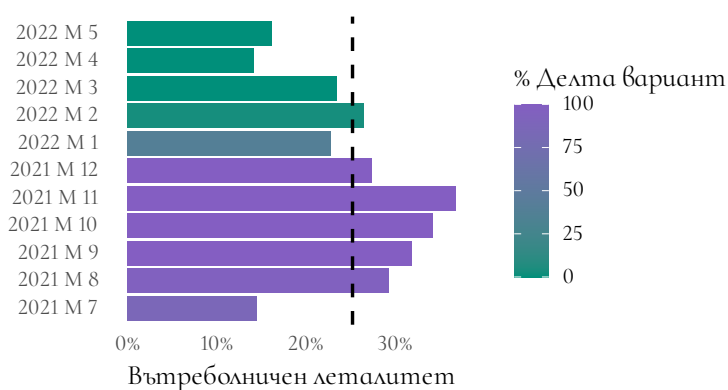


Figure 3: Разпределение на леталитета по месеци и спрямо разпространението на делта ваиранта. Вътреболничния леталитет е изчислен като са разделени броя на починалите към броя на хоспитализираните в съответния месец. Леталитетът е представен в проценти. В случая става въпрос за *crude* или нестандартизиран 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 свидетелсват за наличието на “вълна” с повишена нужда от хоспитализация и повишен леталитет.

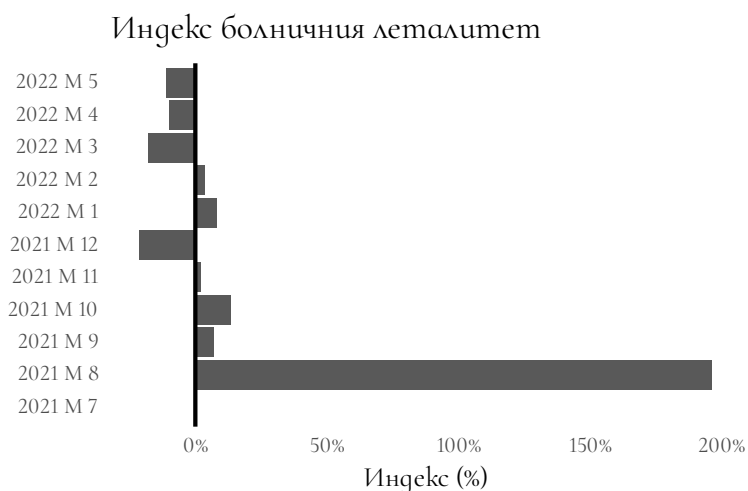


Figure 4: Верижния индекс на болничния леталитет е конструиран, като за всеки месец е изчислена разликата в броя на починалите спрямо предходния, разделяна на броя на хоспитализираните в предходния месец

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

### 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.

## Връзка между възрастта на пациентите и времето за хоспитализация

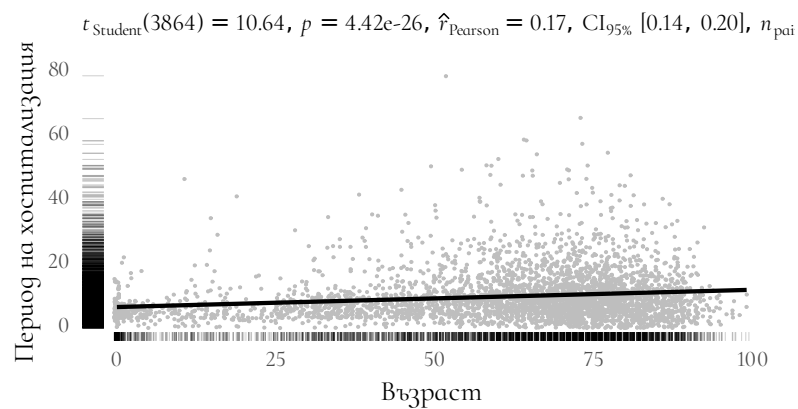


Figure 5: Скатър плот - разпределение на пациентите по възраст и продължителност на хоспитализацията

## Анализ на клинико-биологичните фактори и вирусния вариант

### Възраст

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

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

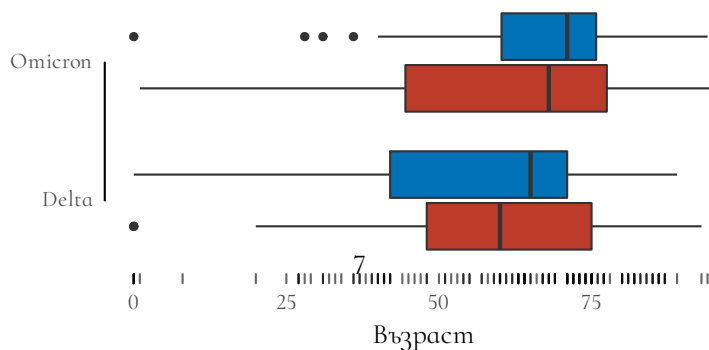


Figure 6: Възрастово разпределение по вариант и пол. Поради малкия брой на наблюдение, вариант алфа не е включен в анализа.

### Пол

По отношение на разпределението на пола спрямо вариантите

относителен дял сред хоспитализираните с вариант Алфа (n =5 ; 62.5%) и вариант Делта (n =65 ; 58%).

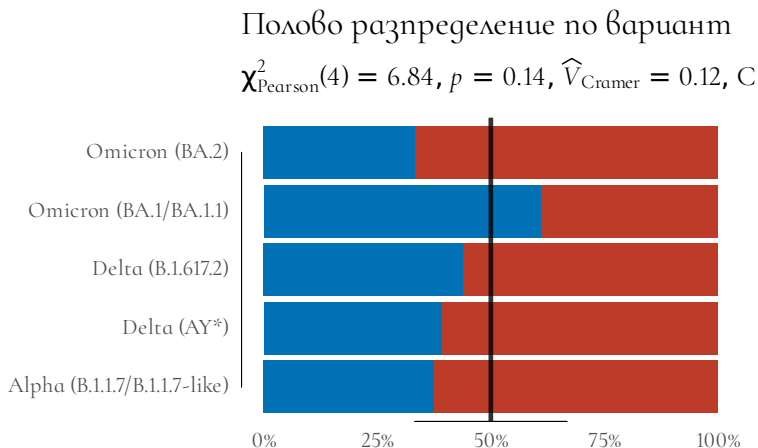


Figure 7: Полово разпределение по вариант. В синьо - относителния дял на мъжете, в червено - относителния дял на жените

## Леталитет

Наблюдават се и различия по отношение на относителните дялове на починалите пациенти за всеки от вариантите. С установен 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.

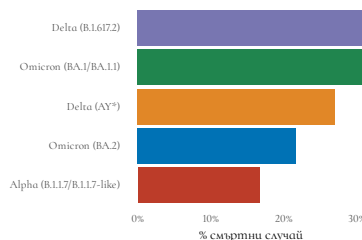


Figure 8: Относителен дял на смъртните случаи по варианти



### Продължителност на болничния пр

$$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(4) = 6.35, p = 0.17, \hat{\epsilon}^2_{\text{ordinal}} = 0.0$$

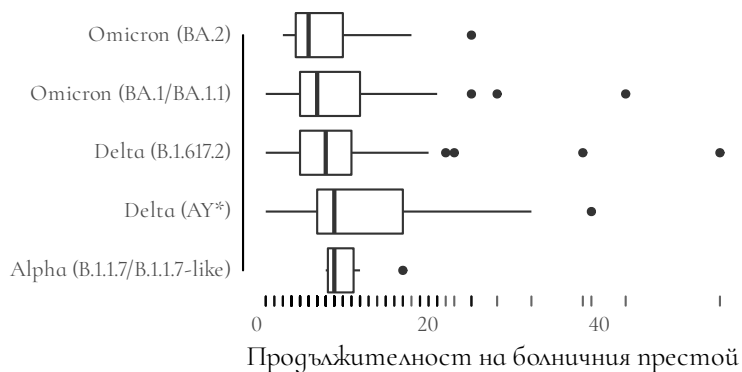


Figure 9: Продължителност на болничния престой според варианта

### Време за настъпва на смърта

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.

### Време до настъпване на смърта при починали

$$W_{\text{Mann-Whitney}} = 237.00, p = 0.90, \hat{r}^{\text{rank}}_{\text{biserial}} = -0.02, \text{CI}_{95\%} [-$$

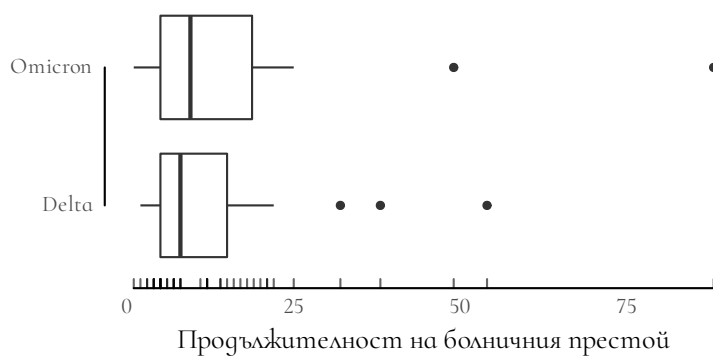


Figure 10: Време до настъпване на смърта при починалите според варианта

## 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 3: Сравнение на променливите в регресионния модел

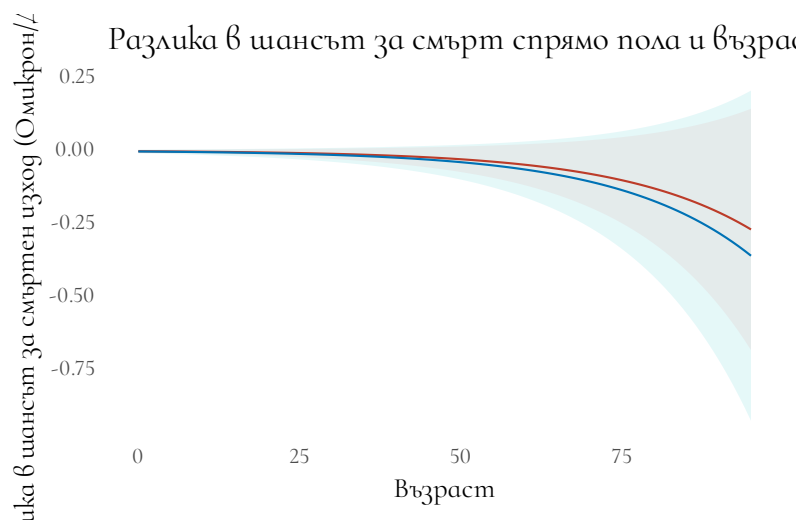


Figure 11: Разлика в шансът за смърт спрямо пола и възрастта