

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Ventilláció-perfúzió illeszkedés zavarainak vizsgálata poszt-COVID állapotban

A kérelem iktatási száma: 143/2021-SZTE RKERB

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Prof. Babik Barna, aneszteziológus, egyetemi tanár, SZTE, AITI

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A SARS-CoV-2 sejt szintű infekciója következtében a légutakban az alveolusba jutott vírus megfertőzi az alveoláris-II (ALV-II) típusú sejteket, és a celluláris károsodás következtében az alveolusokba belépett monocita/makrofág sejteket. Az ALV-II piroptózist és a monocita/makrofág rendszer aktiválódását a veleszületett immunitás (neutrofil granulocitákból neutrofil extracelulláris trap képződés (NETs), valamint

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

komplement rendszer aktiválódás és citokin expresszió) követi. A vírus replikálódása és a következményes virémia az endotél sejtek generális inflammatórikus fenotípus megjelenéséhez vezet. Mivel a tüdő mikrovaskulaturáján a teljes keringési perctér fogat áthalad, a vaszkuláris denzitás a legnagyobb az összes szerv tekintetében, és ezáltal a kisvérkör endotél érintettsége a betegség középsúlyos és súlyos szakaszában kritikussá válhat.

Az alveoláris támadáspont következtében a léghólyagok fibrines gyulladással elváltozása kiterjedt atelektázisokhoz vezet, a vaszkulátúra inflammatórikus elváltozása (lokális-regionális) pedig kapilláris szintű keringési defektust eredményez. Míg az előbbi a söntkeringést és az artériás hipoxémiát fokozza, az utóbbi az alveoláris holtteret és az artériás CO₂ szintjét növeli. A nagyfokú ventilációs heterogenitás és intrapulmonális sönt a lélegeztetés terápiás lehetőségeit szűkíti, és nagy szerepet játszik a betegség progressziójában. A pulmonális folyamatok megítélését ugyanakkor nehezíti, hogy a proinflatórikus endotél egyben protrombotikus és COVID-19-hez asszociált koagulopátiát okoz, mely előrehaladott állapotban a DIC klinikai képével egyezik. A folyamatban egyszerre van jelen a fokozott fibrinolízis, melyet a COVID-19-ben meghatározó tünetként jelentkező magas D-Dimér jellemez, és a proinflatórikus jelenség részeként a fibrinolitikus shutdown, mely a tüdő mikrocirkulációjának súlyos zavarát váltja ki. Irodalmi adatok alapján nem tisztázott annak háttere, hogy magas D-dimer érték és a fibrinolitikus shutdown jelensége hogyan kapcsolódhat COVID-19 betegekben.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

1. Chousterman, B.G., Swirski, F.K., Weber, G.F., 2017. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 39, 517-528.
2. Gorlinger, K., Dirkmann, D., Gandhi, A., Simioni, P., 2020. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps? *Anesth Analg* 131, 1324-1333.
3. Hirano, T., Murakami, M., 2020. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* 52, 731-733.
4. Iannaccone, G., Scacciavillani, R., Del Buono, M.G., Camilli, M., Ronco, C., Lavie, C.J., Abbate, A., Crea, F., Massetti, M., Aspromonte, N., 2020. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med* 10, 277-287.
5. Iba, T., Connors, J.M., Nagaoka, I., Levy, J.H., 2021. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *Int J Hematol* 113, 24-33.
6. Kapoor, S., Opneja, A., Nayak, L., 2018. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res* 170, 87-96.
7. Meini, S., Zanichelli, A., Sbrojavacca, R., Iuri, F., Roberts, A.T., Suffritti, C., Tascini, C., 2020. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol* 11, 2014.
8. Mussbacher, M., Salzman, M., Brostjan, C., Hoesel, B., Schoergenhofer, C., Datler, H., Hohensinner, P., Basilio, J., Petzelbauer, P., Assinger, A., Schmid, J.A., 2019. Cell Type-Specific Roles of NF-kappaB Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol* 10, 85.
9. Vorobjeva, N.V., Pinegin, B.V., 2014. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease. *Biochemistry (Mosc)* 79, 1286-1296.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A COVID-19 betegségük miatt intenzív terápiás ellátásban részesült, túlélő betegeket 6-12 hónappal az elbocsátás után visszarendeljük az első kontrol vizsgálatra. A méréseket egy év elteltével meg kívánjuk ismételni. A betegek közül kizárjuk az ezen periódusban más súlyos megbetegedésen/műtéten átesett egyéneket.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

A vizsgálati protokoll végrehajtásához szükséges betegcsoportok osztályunkon várhatóan 3 év alatt elérik a kívánt számot:

COVID-Lízis csoport: COVID ellátásban részesülő betegek, akiknél trombolízis terápia történt (n=15-20).

COVID-C csoport: COVID ellátásban részesülő betegek, akiknél trombolízis terápia nem történt. Mivel a betegek döntő többsége ebbe a csoportba tartozik, a tervezett vizsgálati esetszám vonatkozásában n=50 várható el.

COVID-Embólia csoport: COVID ellátásban részesülő betegek, akiknél a betegségük folyamán pulmonális tromboembólia igazolódott (n=20-30).

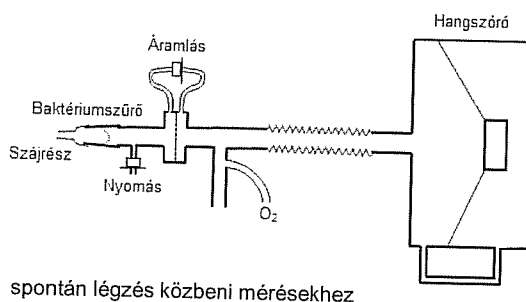
A csoportokban egységesen mindkét nemből kerülnek beválogatásra betegek, 30-80 év közötti életkorral.

5. A kutatás módszerei

A vizsgálatokhoz kizárólag nem-invazív diagnosztikus és monitorozási technikákat kívánunk alkalmazni.

Kényszerített oszcilláció spontán légző betegekben (FOT)

A légzőrendszer mechanikai tulajdonságainak jellemzésére a közepes frekvenciasávban (4-26 Hz) meghatározott mechanikai impedanciát ($Z_{rs_{sp}}$), illetőleg annak modellel történő kiértékelését alkalmazzuk. A közepes frekvenciasávban a légúti ellenállás, inertansz, valamint a szöveti rugalmasság tényezőit modellillesztéssel határozzuk meg, amelyben a légúti és a szöveti kompartmenteket külön paraméterek képviselik. Méréseink során a kisamplitúdójú, kényszer-rezgéseket számítógépvezérelt hangszórós nyomás-generátorral hozzuk létre a szájrészben. A 15 másodperc hosszú mérések nem kívánják meg speciális légzési manővereket, ezek a beteg nyugodt spontán légzése mellett zajlanak szobalevegőn, szükség szerint 2-4 l/perc oxigén hozzáadásával.



Volumetriás főáramú kapnográfia

A kapnográfia általánosságban a kilégtett CO₂ koncentráció változását regisztrálja, és ezáltal sem a betegtől nem kíván kooperációt, sem a vizsgáló személytől nem kíván külön beavatkozást. A standard aneszteziológiai monitorozás részét képező mellékáramú kapnográfia mellett főáramú kapnográfias méréseket is végzünk. A főáramú kapnográf (Novamatrix, Capnogard®, Andover, MA) egy áramlásmérővel sorba kötve (Piston Ltd.,

Budapest) spontán légzés közben detektálja a légzési térfogatot. A 15-30 másodperc hosszú volumetriás kapnogram 5-6 légzési ciklust foglal magában. A regisztrátumokból kapnográfias alaktényezőket (2. és 3. fázis meredeksége), valamint légzési holttereket (Fowler, Bohr és Enghoff holtterek) számítógépes elemzéssel határozzuk meg.

Transzkután vérgáz mérés

Az intrapulmonális sönt meghatározáshoz szükséges artériás CO₂ parciális nyomás helyett neminvazív transzkután módszerrel lehetséges a PaCO₂ becslése. Erre a célra a Radiometer TCM5 transzkután vérgázszenzor értékelőjét a beteg alkarjára helyezzük. A szenzor helyét és alkalmazási idejét a kezelési útmutatónak megfelelően választjuk meg, és a mérés reprodukibilitásának fokozására a mérést az ellentétes alkaron megismételjük.

Spirometria

A volumetriás kapnográfiahoz használt légáramlásmérő (Piston Ltd., Budapest, Hungary) jelét spirometriás mérésekhez is használjuk. Speciális légzési manőverek során határozzuk meg az erőltetett kilégzés első másodpercében távozó levegő térfogatát (FEV₁), a vitálkapacitást (VC) és a kilégzési csúcsáramlást (PEF). A spirometriás méréseket az ERS/ATS ajánlásai alapján végezzük.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

Az eddigi tapasztalatok alapján a módszer nem invazív jellegéből adódóan, kedvezőtlen nemkívánatos esemény nem várható. Esetleges bekövetkezése esetén a rutin orvosi eljárások az irányadóak.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A vonatkozó szabályokat maradéktalanul betartjuk.

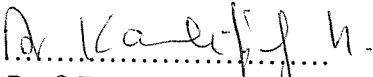
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

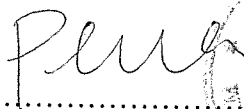
Az alkalmazott statisztikai módszerek minden esetben igazodnak a kiértékelés során felvetődő kérdésekhez. A betegcsoportonkénti átlagok meghatározásán túl az egyes légzésfunkciós, kapnográfias és spirometriás paraméterek csoporton belüli, és csoportok közötti változásait kétszemponos ANOVA tesztekkel értékeljük

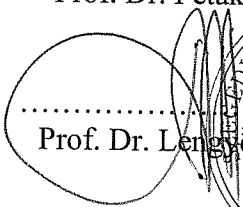
Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazzak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2021. június 14. nap


.....
Prof. Dr. Babik Barna


.....
Prof. Dr. Boros Mihály


.....
Prof. Dr. Peták Ferenc


.....
Prof. Dr. Lengyel Csaba

