
Marija Laban Lazović¹, Jelena Veličković^{2,4}, Marija Milenković^{3,4},
Dragana Marić^{1,4}, Bojana Aćimović⁵, Željko Garabinović⁶,
Violeta Mihailović-Vučinić^{1,4}

PREZENTACIJA I LEČENJE TEŠKIH COVID PNEUMONIJA

– aktuelna saznanja i iskustvo Jedinice intenzivne nege Klinike za pulmologiju KCS –

Sažetak: Teška COVID infekcija najčešće se prezentuje kao bilateralna pneumonija, a prema dosadašnjim saznanjima može se objasniti citokinskom olujom, izraženom hiperkoagulabilnošću i mikrovaskularnim trombozama. Bolesnici sa rizikom od lošeg ishoda su gojazni muškarci srednje životne dobi i osobe sa kardiovaskularnim i pulmološkim komorbiditetima i dijabetesom. Jedna od specifičnosti COVID 19 pneumonija jeste čest nesklad između kliničke prezentacije, radiografskog nalaza i saturacije kiseonikom. Redovan monitoring i primena skorova ranog upozorenja poboljšavaju preživljavanje i smanjuju broj hitnih prijema u jedinice intenzivne nege. Kamen temeljac tretmana teških bolesnika čine kiseonična, antiinflamatorna i antikoagulantna terapija. Najbolji rezultati postižu se primenom visokog protoka kiseonika i neinvazivnom mehaničkom ventilacijom.

Ključne reči: COVID, pneumonija, ARDS, kortikosteroidi

Abstract: Severe COVID infection is most often presented as bilateral pneumonia and, according to current knowledge, can be explained by cytokine storm, hypercoagulability and microvascular thromboses. Patients at risk of poor outcome include obese middle-aged men and persons with cardiovascular and pulmonary comorbidities and diabetes. One of specific traits of COVID 19 pneumonias is frequent discrepancy

¹ Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

² Klinika za digestivnu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd

³ Urgentni centar, Klinički centar Srbije, Beograd

⁴ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

⁵ Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd

⁶ Klinika za grudnu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd

between clinical presentation, radiographic findings and oxygen saturation. Regular monitoring and use of early warning scores improve survival and decrease rates of emergency admissions to intensive care units. Corner-stone of treatment of critically ill patients include oxygen, anti-inflammatory and anticoagulant therapy. Best results are obtained through administering high flow oxygen and non-invasive mechanical ventilation.

Key words: COVID, pneumonia, ARDS, corticosteroids

Uvod

Teška COVID infekcija najčešće se prezentuje kao bilateralna pneumonija, a prema dosadašnjim saznanjima može se objasniti stanjem citokinske oluje, izraženom hiperkoagulabilnošću i mikrovaskulanim trombozama. Bolesnici sa rizikom od lošeg ishoda su gojazni muškarci srednje životne dobi i osobe sa kardiovaskularnim i pulmološkim komorbiditetima i dijabetesom. Značajan broj teških bolesnika sa negativnim PCR testom ima tipičnu kliničku sliku i radiografski nalaz za COVID pneumoniju, te ih je neophodno tretirati i lečiti kao COVID. Serološki testovi (IgG I IgM) na SARS-CoV 2 se ne preporučuju za dijagnostiku i skrining (1). Kamen temeljac tretmana čine kiseonična, antiinflamatorna i antikoagulantna terapija. Kod određenog broja bolesnika mesecima zaostaju fizička slabost i jak zamor, posebno nakon produženog boravka na respiratoru.

Klinička prezentacija

Najčešća prezentacija teške COVID infekcije je bilateralna pneumonija sa respiracijskom insuficijencijom. Sistemski oblik infekcije, osim pneumonije, podrazumeva neurološke simptome, dijarealni sindrom i kardiovaskularne komplikacije. Najčešći simptom bolesti je povišena telesna temperatura. Oko 20% bolesnika ima tešku kliničku sliku, od čega oko 6% ima kritičnu bolest. Ne postoji jedan određeni parametar koji bi ukazao u kom pravcu će se bolest razvijati. Kliničko pogoršanje, pogoršanje radiografskog nalaza i produblјivanje hipoksije obično nastaje 7–12 dana od početka bolesti. Klinička slika COVID pneumonija koje se hospitalizuju u jedinicama intenzivne nege (JIN) može biti umereno teška, teška i vrlo teška – slika kritično obolelih. Bolesnici sa umereno teškom kliničkom slikom (oblik 3) mogu se hospitalizovati i u poluintenzivnim negama (PIN), uz stalni nadzor. Tešku kliničku sliku (oblik 4) imaju bolesnici sa izraženom dispnejom, visokom respiracijskom frekvencom i SaO₂ ispod 90%, dok se slika kritično obolelih karakteriše razvojem ARDS-a, multiorganske disfunkcije ili septičkog šoka.

Patofiziologija

Patofiziologija teškog COVID-a najpre se pripisuje hiperimunom odgovoru domaćina usled direktnog oštećenja ćelija i oslobađanja proinflamatornih supstanci i aktiviranja urođenog odgovora aktivacijom alveolarnih makrofaga i kaskade komplementa. Jaka proinflamatorna reakcija izaziva oštećenje alveolarnih epitelnih ćelija i vaskularnog endotela, kao i mikrovaskularne mikrotromboze, što vodi razvoju ARDS-a. Zbog toga je jedna od hipoteza razvoja ARDS-a na terenu teške COVID infekcije – tzv. MicroCLOTS – *microvascular COVID 19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome* (2). Pomenuti progresivni endotelni tromboinflamatorni sindrom može biti uključen i u promene u mikrovaskularnom koritu mozga, bubrega, creva, vodeći multiorganskoj disfunkciji i smrti (2). U odnosu na ovakvu patogenezu logičan je i pozitivan efekat antiinflamatorne i antikoagulantne terapije. Citokinska oluja (Cytokine storm syndrome, CSS) je jedan od oblika sistemskog inflamatornog odgovora domaćina na virusnu infekciju, veoma karakteristična za COVID (3). Ovakva sistemska inflamacija, kao rezultat limfocitne i monocitne infiltracije pluća i srca, može da dovede do ARDS- a i srčane insuficijencije. Zbog toga svi COVID bolesnici sa težom kliničkom slikom treba da prođu osnovni skrining u smislu citokinske oluje ili hiperinflamacije (analiza CRP, LDH, IL 6, D dimera i feritina), ukoliko za to ima uslova. Interleukin 6 (IL 6) je važan parametar za procenu težine bolesti, a jedan je i od prediktora fatalnog ishoda (4).

Imidžing

Najčešći radiografski nalaz bolesnika hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege je kombinacija retikularnih promena, *ground glass* opacifikacija i konsolidacija, dominantno periferno i u donjim i srednjim reznjevima pluća. Radiografsko pogoršanje obično se razvija između 6–12 dana od početka simptoma, u vidu progresije retikularnih promena i perifernih konsolidacija, do nalaza nalik ARDS-u. Radiografski nalaz često ne prati kliničko poboljšanje jer se promene sporo povlače, ostavljajući mnoge terapijske dileme, kao i dileme vezane za proces ekstubacije, odvajanje od mehaničke ventilacije ili otpust. Prema preporukama Katedre za radiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, nisu indikovane svakodnevne radiografije kod stabilnih intubiranih pacijenata sa COVID-om (5). CT grudnog koša kod COVID bolesnika hospitalizovanih u JIN bio je indikovano kod kliničkog i radiografskog pogoršanja, najčešće kod sumnje na plućnu tromboemboliju, edem pluća, bakterijsku superinfekciju ili pneumotoraks, ali i za praćenje promena kod pacijenata sa sporom i nezadovoljavajućom radiografskom regresijom. Većina pacijenata hospitalizovanih u JIN imala je tipičan CT nalaz sa perifernim *ground glass* promenama i/ili konsolidacijama u donjim i srednjim reznjevima pluća.

Iskustvo

Jedna od specifičnosti COVID pneumonija jeste čest nesklad između kliničke prezentacije, radiografskog nalaza i saturacije kiseonikom. Slučajevi rapidnog kliničkog pogoršanja sa brzim prijemima u jedinice intenzivne nege doveli su do razumevanja neophodnosti redovnog praćenja i pravilne procene težine stanja bolesnika. Jedan od osnovnih kriterijuma za prijem COVID bolesnika u JIN bio je respiratorni distress (gde se pod oksigenoterapijom sa protokom 4l/ min ne može održati SaO₂ 92%, tj. PaO₂ 8,66 Kpa), zatim izražena dispnea, hemodinamska nestabilnost i značajan komorbiditet. Zbog toga se posebno insistiralo na skorovima ranog upozorenja za pacijente sa COVID 19 infekcijom. U Klinici za pulmologiju KCS korišćen je MEWS – modifikovani indeks ranog upozorenja. Nakon objektivne procene donošena je odluka o daljim postupcima - korekciji terapije, učestalijem monitoringu ili prijemu/ prevodu bolesnika u JIN ili PIN. Krucijalna stvar tokom COVID epidemije bila je dobro organizovanje jedinice intenzivne nege i formiranje uigranih timova. U Jedinici intenzivne nege Klinike za pulmologiju KCS u svakom trenutku u timu su bili istovremeno pulmolog i anesteziolog, organizovani u sedam ekipa koje su se smenjivale na 4h. Zajednički rad i ujedinjeno znanje i iskustvo imali su za rezultat veliki broj uspešno izlečenih i bolesnika odvojenih od mehaničke ventilacije. Druga važna stvar bilo je formiranje poluintenzivne nege, koju su takođe nadzirali pulmolozi i anesteziolozi, a gde su hospitalizovani teški COVID bolesnici koji nisu bili na mehaničkoj ventilaciji, ali su zahtevali neki od vidova kontinuirane oksigenoterapije i neprekidni monitoring. Formiranje PIN i u drugim COVID centrima u Srbiji kao efekat je imalo poboljšanje preživljavanja bolesnika. Specifičnost JIN i PIN Klinike za pulmologiju bio je i svakodnevni angažman fizijatara i fizioterapeuta u procesu rane rehabilitacije najtežih bolesnika. Lečenje bolesnika u JIN trajalo je u proseku tri do četiri nedelje.

Lečenje

Za bolest COVID 19 u ovom trenutku ne postoji lek i nijedna od terapijskih opcija nema potvrdu efikasnosti u randomizovanim kliničkim studijama. U odsustvu vakcine, tretman teške COVID pneumonije danas podrazumeva kombinacije postojećih antivirusnih, imunosupresivnih i imunomodulatornih lekova, simptomatsko-supportivnu i oksigenoterapiju. U Srbiji je od jula 2020. aktuelna 8. verzija terapijskog protokola za COVID-19 (6). Najznačajnija novina ove verzije je slobodnija upotreba kortikosteroida i upotreba novih antivirotika (favipiravir). Loš ishod bolesti uslovljen je jačinom upalnog odgovora, neadekvatnom procenom težine stanja bolesnika, predugom hipoksijom, zakasnelom primenom mehaničke ventilacije, gojaznošću i nezadovoljavajuće regulisanim komorbiditetima. Visok mortalitet, karakterističan za jedinice intenzivne nege i bolesnike na mehaničkoj ventilaciji koji dostiže čak 88%

i u razvijenim zemljama, nije bio odlika JIN Klinike za pulmologiju, upravo zbog neprekidnog monitoringa i pravovremenog delovanja timova (7). Pored oksigenoterapije, od početka epidemije u JIN naglasak je bio na imunosupresivnoj, pre svega kortikosteroidnoj terapiji. Primenjivane su doze 0,5–2 mg/kg TM, 5–14 dana. Postojao je stav da je rana primena kortikosteroida u početnom stadijumu ARDS-a nezamenljiva u cilju zaustavljanja citokinske oluje i daljeg napredovanja bolesti prema mehaničkoj ventilaciji. Prema najnovijim smernicama, savetuje se uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok u cilju zaustavljanja kliničke i radiografske progresije umereno teške kliničke slike i izbegavanja mehaničke ventilacije. Preporučena doza metilprednizolona je 1–2 mg/kg TT, 3-5 dana (6). U slučaju septičkog šoka i insuficijencije pojedinih organa, indikovana je, takođe, njihova parenteralna primena. Porast CRP u COVID infekciji najčešće predstavlja znak izražene aktivnosti bolesti i hiperimunog odgovora, a ređe bakterijske superinfekcije, te je tada indikovano u terapiju uvesti kortikosteroide, pre nego antibiotike. Pored metilprednizolona, druga terapijska opcija je deksametazon u dozi 6 mg/dan iv tokom 10 dana, prema različitim vodičima- za bolesnike sa umereno teškom ili teškom kliničkom slikom (6, 8). Kortikosteroidi (deksametazon) su jedini lekovi koji smanjuju smrtnost kod teških COVID pneumonija (9). Tocilizumab, rekombinantno monoklonsko antitelo – antagonist IL 6 receptora primenjuje se u teškoj COVID pneumoniji (oblici 3, 4, 5) u slučaju kliničke i radiografske progresije i porasta parametara zapaljenja (IL 6, D dimer, feritin) (6). Prema pojedinačnim studijama tocilizumab može redukovati rizik od invazivne MV i smrti kod bolesnika sa teškom COVID -19 pneumonijom (10). Tocilizumab je primenjivan kod COVID bolesnika u JIN, ali se klinički benefit ne može pravilno proceniti jer je primenjivan istovremeno sa kortikosteroidima. Rezultati poslednjih studija ne pokazuju jasnu korist, niti uticaj tocilizumaba na tok i ishod COVID infekcije (11,12). Od ostalih lekova i terapijskih postupaka, neki su po prvi put korišćeni u ovoj indikaciji (lopinavir-ritonavir, favipiravir, hlorokin), pa su praćene interakcije lekova i njihova neželjena dejstva. Kod bolesnika lečenih u JIN najčešća neželjena dejstva ispoljio je hlorokin. Neželjena dejstva hlorokina bila su posebno izražena kod kardioloških bolesnika i prezentovala su se poremećajima ritma (bradiaritmije) ili pogoršanjem srčane slabosti, te su i hlorokin, a kasnije i hidroksihlorokin, primenjivani veoma selektivno i kratko – bez jasnog benefita. Najozbiljnije interakcije primećene su usled istovremene primene hlorokina/hidroksihlorokina sa azitromicinom i levofloxacinom. Od juna 2020. godine hlorokin i hidroksihlorokin nemaju odobrenje za hitnu upotrebu kod teških COVID infekcija, niti dovode do kliničkog poboljšanja bolesnika sa COVID-om (13, 14). Zbog teških bilateralnih pneumonija (oblici 3, 4, 5) svi bolesnici u JIN Klinike za pulmologiju KCS lečeni su i antibiotskom terapijom, najpre prema lokalnom vodiču za vanbolničke pneumonije, a potom prema uzorcima kultura i parametrima zapaljenja. Favipiravir, jedini antivirotik u 8. verziji, preporučan je kod bolesnika sa inicijalno

teškim pneumonijama (oblik 3, 4, 5), dok je prema azijskim vodičima i najnovijim saznanjima preporučeno za blage oblike bolesti. Ima efekta ukoliko se primeni u prvih 5–7 dana od početka simptoma, što je veoma sužavalo prostor njegove primene u JIN (6, 9). Kada je reč o antikoagulantnoj terapiji, s obzirom na težinu bolesti, kod svih bolesnika u JIN primenjivane su terapijske doze niskomolekularnog heparina, uz kontrolu antiXa. Terapijske doze niskomolekularnog heparina korigovane su u odnosu na bubrežnu funkciju ili BMI (15). Pod ovakvom terapijom, nije bilo MSCT angiografijom potvrđenih plućnih tromboembolija. Zbog moguće koinfekcije sa H1N1 virusom gripa, na početku COVID epidemije primenjan je i oseltamivir, koji nije pokazao terapijsku efikasnost kada je u pitanju COVID 19 (16).

Jedna od ključnih stvari u tretmanu teških COVID bolesnika jeste pravilna procena trenutka započinjanja neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije, kao i odvajanje iste. Ukoliko je intubacija neophodna, primenjuje se protektivna plućna ventilacija, sa izbegavanjem asinhronije. Veoma važan deo lečenja je i stavljanje bolesnika u položaj potruške (*prone position*), kojim se smanjuju neželjena dejstva ventilatora, a omogućava bolji efekat i ventiliranje svih delova pluća (prema preporukama SZO kod ARDS-a položaj potruške treba primenjivati 12–16 h/dan) (17). Najkorisnijim modom NIV-a pokazao se CPAP (kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima), koji je i u JIN Klinike za pulmologiju najviše primenjan. High Flow oksigenoterapija (HFO) sveobuhvatno je dala najbolje rezultate jer je šire korišćena od NIV, s obzirom na to da je bila pogodna i za klinička odeljenja. Oksigenacija visokim protocima kiseonika (HFO) popravljala gasnu razmenu u akutnoj respiracijskoj insuficijenciji, smanjuje disajni rad i respiracijsku frekvencu, olakšava dispneju i komforna je za pacijenta. Nakon neuspešne primene HF oksigenacije, prema iskustvima nekih centara, indikovano je odmah intubirati bolesnike. Iskustvo Klinike za pulmologiju pokazalo je povoljan efekat prelaska sa HFO na NIV, čime se, uz promene položaja bolesnika sa dominantnim položajem potruške, izbegao veći broj intubacija. Kod svih bolesnika u JIN, osim visokofebrilnih, primenjan je restriktivni unos tečnosti (30 ml/h) uz diuretike, da bi se izbegla hipervolemija. Ishrana je podrazumevala ciljni kalorijski unos od 20 kCal/kg uz obaveznu primenu suplemenata (vitamin C i D, cink, probiotik). Među vazopresorima prvi izbor je bio noradrenalin, potom dobutamin, adrenalin i dopamin retko su primenjivani. Od anestetika najčešće su korišćeni midazolam, propofol, rokuronijum bromid, fentanil, remifentanil i dexmedetomidin.

Bakterijske superinfekcije nisu bile česte, a sepsa i dekubitalne rane značajno ređe nego kod bolesnika sa H1N1 infekcijom. Učinjeno je nekoliko terapijskih bronhoskopija, endoskopski nalaz odgovarao je kod svih bolesnika samo hiperemičnoj vulnerabilnoj sluznici, bez veće količine sekreta i gnoja.

Povišen troponin u bilateralnim teškim pneumonijama bio je najčešće marker akutnog mioperikarditisa, dok porast BNP (NT pro BNP) takođe nije tretiran kao

apsolutno specifičan za srčano popuštanje, već markerom zapaljenja i delom citokinske oluje. Znaci oštećenja kardiovaskularnog sistema u COVID infekciji prezentovali su se uglavnom kao ishemija koronarnih krvnih sudova, mioperikarditis ili poremećaj ritma. Posledice oštećenja ovog sistema ostaju najduže prisutne, i nakon otpusta bolesnika značajno ograničavaju njegovu funkcionalnost, više nego plućna oštećenja i komplikacije. Najpreciznije metode koje omogućavaju procenu težine COVID-a nakon završenog lečenja su MSCT grudnog koša, difuzijski kapacitet pluća za CO, UZ i MR srca.

Zaključak

Za COVID infekciju u ovom trenutku ne postoji efikasan lek. U odsustvu vakcine, čini se da su oksigenoterapija, kortikosteroidi i antikoagulansi najvažniji lekovi koji dovode do povoljnog ishoda. Dovoljan broj dobro edukovanog medicinskog kadra, pravilna procena započinjanja adekvatne terapije, fizikalna rehabilitacija, nega i psihološka podrška omogućavaju zadovoljavajući oporavak velikog broja teških COVID bolesnika.

Nekoliko dana pre upućivanja rada u časopis objavljena je 9. verzija Protokola za lečenje COVID infekcije u Srbiji. Najznačajnije promene u odnosu na 8. verziju odnose se na antikoagulantnu terapiju i izostanak preporuka za hlorokin.

Literatura

1. Clinical management of COVID 19, interim guidance 27 May 2020, WHO.
2. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvaskular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation: Journal of Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 15 Apr 2020; 22(2): 95–97.
3. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Tacimah, Rasha Khattab, Ramy Salem. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far? *Front Immunol* 2020. 16 June 2020; 11: 1446.
4. EO Gubernatorova, EA Gorshkova, AI Polinova, M S Drutskaya. IL-6: Relevance for Immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun; 53: 13–24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.Epub 2020 May20.
5. Radiološke manifestacije promena u plućima kod COVID-19. Katedra za radiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
6. Protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19, verzija 8. jul 2020.

7. Safiya Richardson, MD, MPH, Jamie S. Hirsch, MD, MA, MSB, Mangal Narasimhan, DO, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020; 323(20): 2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.67
8. Arthur Y Kim, MD, FIDSA, Rajesh T Gandhi, FIDSA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Management in Hospitalized Adults. Last update Aug 14, 2020.
9. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network-analysis. *BMJ*. 2020; 370; m2980.Epub 2020 Jul 30.
10. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020.
11. Campochiario C, Della-Torre E, Cavali G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 43.
12. Knorr JP, Colomy V, Mauriello CM, Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single center observational analysis. *J Med Virol* 2020.
13. US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revoke Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020.
14. RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID 19. Accessed on June 08, 2020.
15. Clinical Management Guidelines for COVID-19 Infections. 1 June 2020. Document Code 12–20, Version: 02. Government of Pakistan.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama. 2020. 1585. 17. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 May 2020, WHO.