

COVID-19 ПНЕВМОНИЯ: РАЗЛИЧНО РЕСПИРАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ ЗА РАЗЛИЧНИТЕ ФЕНОТИПОВЕ?

Ж. Чернева¹, Р. Чернева²

¹Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

²Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София“ – София

COVID-19 PNEUMONIA: DIFFERENT RESPIRATORY TREATMENT FOR DIFFERENT PHENOTYPES?

Zh. Cherneva¹, R. Cherneva²

¹Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

²University Hospital for Respiratory Diseases “Sv. Sophia” – Sofia

Резюме. Клиничната картина на инфекцията с COVID-19 обхваща разнообразен спектър от клинични прояви, вариращи от асимптомно носителство до остър респираторен дистрес синдром (acute respiratory distress syndrome). Клиничното фенотипизиране на тежките форми на заболяване, при които се развива остра дихателна недостатъчност, е от значение за правилната оценка на терапевтичния подход и мониторирането, което би подобрило прогнозата и свързаните със заболяването усложнения. Обзорът представя два клинични фенотипа на COVID-19 пневмония, техните патогенетични механизми и характеристики, както и ефективни стратегии за лечение.

Ключови думи: COVID-19 пневмония, фенотипове, тип L, тип H

Abstract. The clinical manifestation of COVID-19 infection includes a versatile spectrum of clinical characteristics, varying from asymptomatic carrier state to acute respiratory distress syndrome. The clinical phenotyping of the severe clinical cases that are associated with acute respiratory failure is important for the proper evaluation of the therapeutic approach and monitoring of the disease which could improve its prognosis and prevent the complications. The review presents two clinical phenotypes of COVID-19 pneumonia, their pathogenetic mechanisms and characteristics, as well as the effective strategies for their treatment.

Key words: COVID-19 pneumonia, phenotypes type L, type H

Според препоръките на Surviving Sepsis Campaign (SSC) пациентите с COVID-19, които са на апаратна вентилация, трябва да бъдат лекувани подобно на останалите пациенти с остър респираторен дистрес [2]. COVID-19 пневмонията не отговаря изцяло на Берлинската дефиниция за остър респираторен дистрес синдром (acute respiratory distress syndrome – ARDS) [5, 14]. Тя представлява самостоятелно заболяване, което се характеризира с тежка хипоксемия и почти нормален къмплайънс на белодробната система (повече от 50% от изследваните пациенти) – характеристика, която почти никога не се отчита при

пациенти с тежък ARDS. Пациентите с тежка хипоксемия, дължаща се единствено на SARS-CoV-2, могат да бъдат с различна клинична картина: нормално дишане (тиха хипоксемия) или тежка диспнея; отговарящи или не на лечение с азотен оксид; с тежка хипокапния или нормо-/хиперкапния; с добър/лош отговор при позициониране по корем. Това показва, че самото заболяване протича с разнообразен клиничен ход и изисква различен терапевтичен подход при всеки пациент. Клиничните фенотипове при COVID-19 се определят от взаимодействието на три фактора: 1) тежестта на инфекцията, отговора на пациента, физиоло-

гичния вентилаторен резерв и съпътстващите заболявания; 2) вентилаторния отговор на пациента към хипоксемията; 3) времето от изявата на заболяването до хоспитализацията. Взаимодействието на тези три фактора води до разнообразен спектър от клинични манифестации, които могат да се обобщят в рамките на два основни „фенотипа“: тип L, който се характеризира с ниска еластичност (висок къмплайънс), ниски стойности на съотношението вентилация/перфузия, ниско белодробно тегло, ниска белодробна вентилация, ниска степен на алвеоларно засягане; тип H, характеризира се с висока еластичност, голям дясно-ляв шънт, високо белодробно тегло, висока степен на алвеоларно засягане.

COVID-19 пневмонията тип L се характеризира със следните особености:

1) Ниска еластичност. Нормалните стойности на къмплайънса показват, че количеството на газ в белите дробове е почти нормално [8].

2) Ниски стойности на отношението вентилация-перфузия (VA/Q). Тъй като количеството газ е почти нормално, хипоксемията може да се обясни с липсата на хипоксемична вазоконстрикция и нарушена регулация на перфузията. В тази фаза белодробното артериално налягане е почти нормално.

3) Ниско белодробно тегло. КТ образите съответстват на структури тип матово стъкло „ground-glass“, разположени предимно субплеврално и около белодробните фисури – белодробното тегло е само умерено увеличено.

4) Ниска степен на алвеоларно засягане. Количеството на обезвъздушена белодробна тъкан е малко, следователно белодробното алвеоларното засягане е малко [6].

За да се обяснят описаните особености, се предполага следната последователност от явления: вирусната инфекция води до умерен локален субплеврален интерстициален оток (матово стъкло – „ground-glass“ лезии), разположен между структури с различни еластични свойства, където са концентрирани механичният стрес и напрежение [4]. Вазоплегията допринася за тежката хипоксемия. Нормалният отговор към хипоксемията е да се увеличи минутният обем (до 15-20 ml/kg), чрез нарастване на дихателния обем. Този компенсаторен механизъм е свързан с по-негативно интраторакално инспираторно налягане [12]. При COVID-19 пневмония тип L, неизяснени, различни от хипоксията фактори стимулират дихателния

център. Нормалният белодробен къмплайънс, обяснява защо някои от пациентите с хипоксемия нямат диспнея – тези пациенти получават необходимия им минутен обем. Това увеличаване на минутната вентилация обаче води до намаляване на PaCO₂.

ЕВОЛЮЦИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО: ПРЕХОДЪТ МЕЖДУ ФЕНОТИПОВЕТЕ

Пациентите с COVID-19 пневмония тип L могат да останат без промяна за определен период от време, след което да се подобрят или влошат. Ключов фактор, определящ еволюцията на заболяването, освен тежестта на самото заболяване, е стойността на негативното интраторакално налягане – резултат на увеличаване на дихателен обем при спонтанно дишане. Комбинацията от негативно инспираторно интраторакално налягане и увеличаване на белодробна пропускливост в резултат на SARS-CoV-2 възпалението води до интерстициален белодробен оток. Този феномен, първоначално описан при експериментални условия от Barach [1] и Mascheroni [10], е определен като водеща причина за предизвиканата от пациента белодробна увреда – patient self-inflicted lung injury (P-SILI) [3]. С времето белодробният оток прогресира – увеличават се белодробното тегло, крайното инспираторно налягане и площта с белодробна ателектаза. Когато белодробният оток достигне определена стойност, газовият обем в белите дробове намалява, намалява и дихателният обем за единица инспираторно налягане – появява се задух, който влошава т.нар. предизвиканата от пациента белодробна увреда – patient self-inflicted lung injury [11]. Преминването на тип L в тип H може да се дължи, от една страна, на еволюцията на COVID-19 пневмонията, от друга страна, това може да бъде резултат от по-висока от обичайната минутна вентилация.

COVID-19 ПНЕВМОНИЯ ТИП H

Тип H пневмония:

1) Висока еластичност. Намаляването на газовия обем в резултат на увеличаване на белодробен оток води до нарастване на белодробната еластичност.

2) Голям дясно-ляв шънт. Това се дължи на факта, че голяма част от сърдечния дебит перфузира обезвъздушната белодробна тъкан. Последната е разположена в белодробните основи

и се дължи на увеличен интерстициален оток и инспираторно налягане.

3) Високо белодробно тегло. КТ данните показват значително нарастване на белодробното тегло (> 1.5 kg), съответстващо на тежък ARDS [9].

4) Висока степен на алвеоларно засягане. Увеличеното количество обезвъздушена белодробна тъкан, която е характерна за ARDS, се асоциира с висока степен на алвеоларно засягане [6].

Пациенти с COVID-19 пневмония тип Н са 20-30% от изследваните пациенти и изцяло отговарят на критериите за тежък ARDS: хипоксемия, билатерални инфилтрати, намален белодробен къмплайънс, увеличено белодробно тегло и функция.

РЕСПИРАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ

Различните патофизиологични механизми при COVID-19 пневмония тип L и Н определят различен подход при отделните групи пациенти:

1. Първа стъпка – корекция на хипоксемията с увеличаване на FiO_2 , като пациенти с тип L пневмония отговарят добре, ако все още не са с изразен задух.

2. При липса на ефект могат да се прилагат няколко неинвазивни подхода: назална канюла с висока скорост на въздухотока – high-flow nasal cannula (HFNC), продължително позитивно налягане (CPAP) или неинвазивна вентилация (NIV). В тази фаза измерването на амплитудата на инспираторното езофагеално налягане е важно [7]. При липса на езофагеален манометър, могат да се ползват сурогатни показатели като вариациите на централното венозно налягане [13] или клиничното установяване на допълнително инспираторно усилие. При интубирани пациенти P0.1 и Rocclusion трябва задължително да бъдат измерени. При някои пациенти високият РЕЕР може да намали вариациите на плевралното налягане и да спре порочния кръг, който засилва белодробната увреда. Високият РЕЕР при пациенти с нормален къмплайънс може да влоши хемодинамиката. Неинвазивната вентилация може да доведе до висока честота на неефективност поради забавяне на интубацията в хода на заболяване, което обикновено продължава няколко седмици.

3. Вариациите на инспираторното плеврално налягане може да предизвикат преминаването на тип L в тип Н фенотип. Когато езофагеалното

налягане варира между 5 до 10 cm H_2O , обикновено се толерира добре; при 15 cm H_2O , рискът от белодробна увреда нараства и следователно трябва да бъде извършена интубация възможно по-скоро.

4. Ако пациентите с тип L пневмония са интубирани и са хиперкапнични, те могат да бъдат вентилирани с високи обеми повече от 6 ml/kg (до 8-9 ml/kg), тъй като високият къмплайънс позволява това, без да провокира свързана с вентилацията белодробна увреда. Позиционирането по корем трябва да бъде използвано като спомагателен подход, при който повишеното напрежение в долно-задните отдели на белия дроб се преразпределя. Позитивното крайно експираторно налягане (positive expiratory end pressure – РЕЕР) трябва да бъде намалено до 8-10 cm H_2O , тъй като степента на алвеоларно ангажиране е ниска и рискът от хемодинамична увреда нараства при по-високи от посочените стойности. Ранната интубация може да предотврати преминаването на тип L в тип Н.

5. Пациенти с тип Н пневмония трябва да бъдат лекувани като тези с тежък ARDS – високо налягане – РЕЕР, поддържане на хемодинамиката, позициониране по корем, екстракорпорално кръвообращение.

В заключение, тип L и тип Н се разграничават най-добре чрез КТ и са свързани с различни патофизиологични механизми. Ако не са налични КТ белези, които да определят тип L и Н, като сурогатни маркери могат да се използват еластичността и функцията на белодробната система. Разбирането на точната патофизиология е определящо за правилното лечение при отделните пациенти с COVID-19 пневмония.

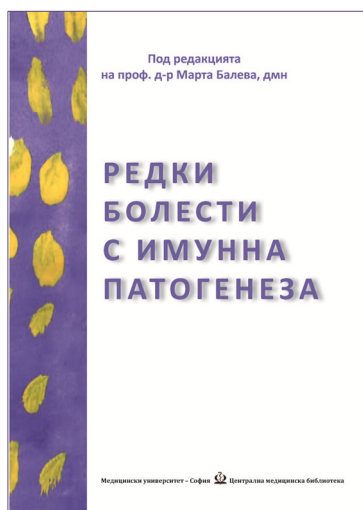
Библиография

1. Al B, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med*, 12:754-795.
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-02>.
3. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 195:438-442.
4. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:149-158.

5. Force DT, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA, 2012;307:2526-2533.
6. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2006; 354:1775-1786.
7. Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M et al. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. Expert Rev Respir Med, 2019;13:737-746.
8. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis, 1987; 136:730-736.
9. Maiolo G, Collino F, Vasques F et al. Reclassifying acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 2018;197:1586-1595.
10. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyper-ventilation: an experimental animal study. Intensive Care Med, 1988;15:8-14.
11. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G et al. Vertical gradient of regional lung infation in adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:8-13.
12. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I et al. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. Am J Respir Crit Care Med, 2020;201:20-32.
13. Walling PT, Savege TM. A comparison of oesophageal and central venous pressures in the measurement of transpulmonary pressure change. Br J Anaesth 1976;48:475-479.
14. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N Engl J Med, 2020;382:727-733.

✉ Адрес за кореспонденция:

Жейна Влаева Чернева
Кардиологична клиника
Медицински институт на МВР
бул. „Ген. Скобелев“ № 79
1606 София
e-mail: jenicherneva@yahoo.com



РЕДКИ БОЛЕСТИ С ИМУННА ПАТОГЕНЕЗА

Под редакцията на проф. д-р Марта Балева, дмн
С., Централна медицинска библиотека, 2020, 400 с.

Част от заболяванията, описани в тази книга, са добре известни – системен лупус, дерматомиозит, склеродермия, смесена съединителнотъканна болест, ретроперитонеална фиброза, синдром на Sjögren, Graft versus host disease, синдром на Dressler, хиперсензитивни пневмонити, системни васкулити, хипер-IgE синдроми, болест на Бехчет, болест на Бехтерев и др., но в повечето случаи не се обръща внимание на факта, че те са редки за практиката и е особено важно да се подчертае участието на имунната

система за тяхната поява и развитие. Други са по-малко познати – катастрофален антифосфолипиден синдром, urticarial vasculitis, Rhus, DRESS синдром. При трети на участието на имунната система в патогенезата на болестта все още се обръща малко внимание – мезентериален паникулит, синдром на Felty, синдром на Sneddon, синдром на Schnitzler и др. Включените в книгата 36 нозологични единици в никакъв случай не изчерпват огромното многообразие от редки заболявания с имунна патогенеза. Те чакат да бъдат преоткрити.