

РЕФЕРАТИ

КИТАЙСКИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19 ПНЕВМОНИЯ

Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition), published by China National Health Commission, 4 March, 2020.

Тези китайски препоръки (7-а ревизия) са създадени, за да помогнат на страните по света да се справят с пандемията. Ревизиране на предходното (6-о) издание е нужно, за да се акцентира върху следните точки: 1) необходимо е навременно поставяне на диагнозата и ранно започване на лечение; 2) увеличаване процента на излекуваните; 3) намаляване на смъртните случаи; 4) избягване на вътреболничните инфекции; 5) алармиране за случаите на вирусоносители, пристигащи от други страни.

1. Етиология

Този нов вирус от семейството на коронавирусите, наречен COVID-19 от СЗО, е генетично много различен от SARS-CoV и MERS-CoV. Той е 85% хомоложен на изолирания от прилепи SARS-подобен коронавирус (bat-SL-CoVZC45). Вирусът може да се открие в човешките дихателни пътища (респираторни епителни клетки) в продължение на 96 часа (4 дена) *in vitro*, но са нужни 6 дена да се изолира и култивира във Vero E6 и Huh-7 клетъчни линии. COVID-19 не може да оцелее под ултравиолетова светлина и при нагряване до 56°C за 30 мин. Инактивира се и от 75% етилов спирт, хлороформ и белина. Хлорхексидинът (използван при стерилизацията на хирургични инструменти и при почистване на рани) е неефективен срещу този вирус.

2. Епидемиология

А) Инфектираните пациенти, асимптомни и симптоматични, са основният източник на заразата;

Б) Механизмът на предаване на вируса е въздушно-капков, а пътищата на предаване са аерозолен и контактно-битов (*бел. реф.* – чрез капчици, отделени от ГДП, при кихане, говорене и други, и при близък контакт между хората – ръкуване). Заразяване може да стане и по въздушен път, когато концентрацията на вируса във въздуха стане много висока и човекът е непрекъснато в тази затворена среда за продължителен период от време (*бел. реф.* пример – заразяване на медицински персонал, обгрижващ симптоматичните заразноносители в затворена среда); вирусът също е изолиран от фецес и от урина (*бел. реф.* – публикациите относно урината са противоречиви). Затова е много важно всички биологични отпадъци да не попадат в досег с околната среда, с тях да няма директен контакт.

3. Патология (данните са на базата на ограничена информация от направените аутопсии и взетите биопсии):

А) Бели дробове – белодробна консолидация в различна степен:

– фибриноиден ексудат и формиране на хиалинни мембрани в алвеолите. Клетките в ексудата са моонуклеарни клетки, макрофаги и особено многоядрени гигантски клетки. Наблюдава се пролиферация на тип II алвеоларните епителни клетки и макрофагите. Намират се хиперемия и оток в междualвеоларното пространство. Установява се инфилтрация с моноядрени клетки и лимфоцити, вътресъдова тромбоза, като това са хиелинови тромби, локална хеморагия и некроза на белодробната тъкан; хе-

морлагичните инфаркти също се срещат. В белодробния паренхим се виждат белезите на пневмония и на белодробна интерстициална фиброза.

Бронхиалните епителни клетки (в тази част на бронхите, навлизащи в белите дробове) са отслоени а бронхиалният лумен е изпълнен с мукозни тапи. В някои части белодробните алвеоли са раздути, а алвеоларните септи начупени, с формиране на кистични кухини.

Коронавирусни частици са намерени в цитоплазмата на бронхиалните епителни клетки и в тип 2 алвеоларните епителни клетки под електронен микроскоп. Имунохистохимичното изследване показва, че някои алвеоларни епителни клетки и макрофаги са позитивни за COVID-19 антигените. Нуклеиновите киселини от COVID-19 се откриват чрез RT-PCR.

Б) Слезка, хилусни лимфни възли – установява се намалена по размер слезка, с намален брой на лимфоцитите, както и фокални хеморагии и некроза в нея. Виждат се още макрофагеална пролиферация и фагоцитоза. В лимфните възли лимфоцитите също са изчерпани и се виждат некрози. Имунохистохимичното оцветяване показва намален брой на CD4+ и CD8+ Т клетките в слезката и в лимфните възли. Всички хемопоетични клетъчни линии са в намален брой в костния мозък.

В) Сърдечно-съдова система – в някои кардиомиоцити се намира дегенерация и некроза; възможни са възпаление и тромбоза.

Г) Черен дроб и жлъчен мехур – хепатомегалия, хепатоцитна дегенерация, фокална некроза с неутрофилна инфилтрация, застой в чернодробния синус, натрупване на лимфоцити около входното място на вена порте; сформирани на микротромбози. Жлъчният мехур също е с повишени размери.

Д) Други органи – фокална фиброза и микротромбозиране се намира също в бъбреците; надбъбречните жлези и др.

4. Клинична картина

А) Клинична изява – В повечето случаи инкубационният период е между 1 и 14 дни. При повечето пациенти симптоми, ако се изявят такива, ще са налични между 3-ия и 7-ия ден. Това са: фебрилитет, суха кашлица, умора; други симптоми, които могат да се появят са: течаш или запушен нос, болки в гърлото, миалгия, диария. В най-тежките случаи се изявяват хипоксемия и диспнея до 1 седмица след заразяване. При някои от тях се отчита бързо влошаване на състоянието, с развитие на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС), септичен шок, метаболитна ацидоза, нарушение в коагулационния статус с последваща мултиорганна увреда. **Трябва да се отбележи, че някои от най-тежките пациенти не са имали повишена температура през цялото време от началото на болестта до внезапното ѝ влошаване или са били субфебрилни!**

При децата и новородените се намират атипични симптоми като повръщане, диария, друг стомашно-чревен дискомфорт или могат просто да бъдат по-сънливи или да имат недостиг на въздух/да се задъхват. При децата обикновено има много лека симптоматика.

В най-леките случаи пациентите се представят само с лека температура и лека обща умора, без рентгенови данни за пневмония. Повечето пациенти, изглежда, имат добра прогноза, малко са тези, които ще станат критично болни и ще се нуждаят от интубация. Прогнозата за най-възрастните и хората с множество придружаващи заболявания е по-лоша.

Клиничната картина при бременните с COVID-19 пневмония е същата като при небременните жени от същата възрастова група.

Б) Лабораторна находка

Рутинни лабораторни изследвания

1) ранна фаза – ПКК – левкоцитите могат да са в референтни граници или да има левкопения; характерна е лимфопенията;

повишени могат да бъдат АСАТ, АЛАТ, лактат дехидрогеназа (ЛДХ), креатинкиназа, миоглобин; повишени са СРП и СУЕ; про-калцитонинът обикновено е в норма;

2) тежко болни – повишен тропонин, повишен д-димер, тежка левкопения; маркерите на възпалението са повишени при всички тежко болни.

Етиологична диагноза и серологични тестове

1) етиологична диагноза – COVID-19 нуклеиновите киселини могат да се открият в назофарингеална проба, храчка и секрети от долни дихателни пътища, както и от кръв и фецес чрез RT-PCR и NGS технология. **По-точни са резултатите при вземане на проба от долни дихателни пътища (храчка например). След като се вземе, пробата трябва да се изследва възможно най-бързо.**

2) серологични проби – COVID-19-специфичните IgM антитела са налични в кръвта на заболелия след 3-5-и ден от началото на болестта. В реконвалесцентната фаза са повишени IgG антителата и те са 4 пъти по-високи от нивата им в острата фаза на болестта.

Образни изследвания

Още в **ранната фаза** на болестта се намират рентгенови данни за промени в белия дроб – повече периферно. Това са множествени неравни сенки („patchy shadows”) и интерстициални промени. След това тази находка се променя – в хода на заболяването се виждат по-тежки промени – инфилтрати „тип матово стъкло“; в най-тежките случаи се намира белодробна консолидация. Плевралните изливи са рядкост.

5. Диагностични критерии

Суспектни случаи

А) Епидемиологична анамнеза – (бел. реф. – в тази подточка авторът на реферата е модифицирал информацията за България – става дума за първите 2 тирета по-долу);

– хора, които са били под 14-дневна карантина;

– хора с положителен тест за COVID-19 инфекция, които в рамките на 14 дена от положителния тест идват със симптоми при лекаря;

– анамнеза за контакт с пациент, положителен за COVID-19, ако този контакт е бил преди по-малко от 14 дена;

– контакт с пациент, който има температура и симптоми от страна на ГДП, който е бил с положителен тест за COVID-19.

– групови случаи – 2 или повече случая на пациенти с фебрилитет и/или симптоми от ГДП в рамките на 2 седмици, ако тези пациенти идват от една и съща група/колектив/офис и т.н.

Б) Клинична изява

– изява с фебрилитет и/или симптоми от ГДП

– образни данни за COVID-19 пневмония

– в ранната фаза ПКК с данни за **нормален или намален брой на левкоцитите и нормален или намален брой на лимфоцитите**;

Суспектен случай – определение – нужни са 1 от епидемиологичните и 2 от клиничните критерии, за да е суспектен пациентът; ако епидемиологична анамнеза не може да се снее или е неясна – 3 от клиничните критерии са равнозначни на „суспектен случай“!

Потвърдени случаи

Това са суспектни случаи с едно от следните:

– Real-time RT-PCR положителен тест за COVID-19 нуклеинови киселини;

– Генетично секвениране с доказване на хомоложност между COVID-19 и изолирания вирус;

– Откриват се положителни IgM и IgG антитела срещу COVID-19. Титърът на IgG антителата е 4 пъти по-висок в реконвалесцентната фаза спрямо острата.

6. Клинична класификация

А) лек тип – клиничните симптоми са леки и няма промени на рентгеновата снимка на бял дроб и сърце.

Б) умерен тип – тези пациенти имат температура и симптоми от ГДП, както и R_ö на бял дроб с данни за пневмония.

С) **тежък тип – един от следните критерии е достатъчен:**

- недостиг на въздух, ДЧ (дихателна честота) ≥ 30 пъти/мин;
- кислородна сатурация $\leq 93\%$ в покой;
- алвеоларно кислородно парциално налягане/фракция на вдишан кислород (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mm Hg (1 mm Hg = 0,133 kPa).

Пациентите, при които има над 50% влошаване на предходната рентгенова находка на белия дроб в рамките на 24-48 часа трябва да се третират като тежък тип!

При децата диагнозата се поставя при едно от следните (това са редките случаи на по-тежко протичане при тях):

- недостиг на въздух;
- кислородна сатурация $\leq 92\%$ в покой;
- цианоза, интермитентна апнея;
- летаргия;
- отказ да се храни/признаци на дехидратация;

Д) Критично тежък тип

- 1) дихателна недостатъчност, налагаща апартно обдишване;
- 2) шок;
- 3) мултиорганна недостатъчност, налагаща лечение в интензивно отделение;

7. АЛАРМИРАЩИ белези на тежките и на критично тежките случаи при възрастни пациенти:

- прогресивно намаляване на броя на лимфоцитите от ПКК;
- прогресивно покачване на CRP и IL-6;
- покачване на лактата в кръвта;
- рентгеновата находка се влошава бързо.

8. Диференциална диагноза:

А) леките форми на COVID-19 инфекция трябва да се разграничат от всички други вирусни заболявания, засягащи ГДП;

Б) COVID-19 вирусната пневмония трябва да се различава от други вирусни пневмонии (инфлуенца, аденовирус, респираторен синцитиален вирус) и от атипичните микоплазмени пневмонии;

В) да се изключат васкулит, дерматомиозит.

9. Откриване на случаи и тяхното изолране

Ако има suspectен случай, той се изолира, правят се допълнителните изследвания, вземат се проби, транспортира се до определената за целта болница за лечение.

Ако през 24 часа се получат 2 отрицателни проби (реагиращи с нуклеиновите киселини на вируса) и ако COVID-19 – специфичните IgM и IgG антитела останат негативни 7 дена след началото на симптомите, диагнозата се отхвърля.

10. Лечение

А) Определете къде ще се лекува пациентът според неговото състояние и според това дали е потвърден, или suspectен случай – потвърдените случаи могат да се насъстват в общо отделение с много легла, suspectните – в самостоятелни стаи с по 1 легло; критично болните – в интензивно отделение;

Б) Общо симптоматично лечение:

1) почивка в леглото, поддържане на положителен воден баланс, поддържане на електролитите в нормални граници; сатурацията и виталните показатели да се следят често;

2) проследявайте често рутинните лабораторни изследвания – ПКК, обща урина, CRP, биохимия – чернодробни, бъбречни, миокардни показатели (АСАТ, АЛАТ, креатинкиназа, КК-МБ фракция, тропонин, креатинин, урея), коагулационен статус, АКР,

рентгенография/СТ на бял дроб. При възможност да се изследват и цитокините.

3) Високодебитното подаване на кислород с назална канюла или кислородна маска трябва да започне своевременно.

4) Антивирусна терапия – **алфа-интерферон** (5 милиона единици или еквивалентна доза за възрастни); **lopinavir/ritonavir** (капсули 200 mg/50 mg, 2 пъти по 2 капсули на ден за не повече от 10 дена) (*бел. реф. – lopinavir/ritonavir не е ефективен според статия в NEJM от 18 март, 2020 г. – doi: 10.1056/NEJMoa2001282*); **ribavirin** – 2 или 3 пъти на ден по 500 mg под формата на вливания, не повече от 10 дена (в комбинация с интерферон или lopinavir/ritonavir); chloroquine phosphate (2 x 500 mg за 7 дена при т.тегло на пациента над 50 кг; при т.тегло под 50 кг – първите 2 дена 2 x 500 mg, след това 1 x дневно от 3-ти до 7-и ден), Abidol (3 x 200 mg не повече от 10 дена). Всичко това са терапевтични опции без доказан сигурен ефект. Не бива да се ползват повече от 3 антивирусни препарата едновременно. Те имат и много странични ефекти. Контраиндикациите също трябва да се съблюдават. При бременни трябва да се ползват лекарства с по-благоприятен профил за тази група пациенти.

5) Антибактериални средства – да не се използват антибиотици освен при суперпонирана бактериална инфекция!

В) Лечение на тежките и критично тежките пациенти:

1) принципи на лечението – освен симптоматично, то трябва да е насочено към избягване на усложнения, лечение на подлежащите/съпътстващите заболявания, превенция на вторични/насложени инфекции, осигуряване на добро функциониране на всички органи.

2) Основно лечение, насочено към белодробната патология:

- кислородотерапия – с назална канюла или кислородна маска – да се отчете ефектът – при влошаване, бързо насочване към ИО;

- високодебитна кислородотерапия с назална канюла или неинвазивна механична вентилация да се включват при пациенти с респираторен дистрес синдром и/или хипоксемия, при които стандартното подаване на кислород не води до ефект! Ако до 1-2 часа не се отчете подобрене или има влошаване – интубация! Инвазивната механична вентилация трябва да се започне своевременно!

- Инвазивна механична вентилация – използва се „протективна вентилационна стратегия“ (за подробности – виж оригиналния текст).

3) Общи мерки – проследяват се хемодинамичните показатели, вкл. с доплер-ЕхоКГ, проследява се често артериалното налягане, СЧ, баланс на течности, от биохимията – АКР, лактат; следи се за прояви на септичен шок, кървене от ГИТ или прояви на обострена сърдечна недостатъчност.

4) При бъбречна недостатъчност да се оцени дали е вторично развита на фона на дехидратацията, или е свързана с токсична нокса от прилаган медикамент. Хемодиализа се провежда при хиперкалиемия, ацидоза, белодробен оток или водна задръжка, при развита мултиорганна недостатъчност.

5) Плазма от възстановили се, преболеждали пациенти – може да се опита при лечение на тежки и много тежки случаи

6) Плазмафереза и други – с цел да се спре „цитокиновата буря“ – трябва да се прилага в началото, т.е. веднага да се има предвид при влошаване на пациента;

7) Имунотерапия – tocilizumab 4-8 mg/kg, 400 mg се разтварят в 0,9% физиол. р-р до 100 мл и се влива за повече от 1 час. При липса на ефект може да се повтори след 12 часа. Не може да се повтаря повече от 2 пъти и еднократната доза не може да надхвърля 800 mg. Възможни са алергични реакции. По принцип би следвало да се прилага само ако могат да се измерят нивата на IL-6 – при високи нива това лечение може и да подейства. Не се препоръчва да се прилага

на пациенти с активни други инфекции – например туберкулоза.

8) Глюкокортикоиди – да се прилагат в следните случаи – бързо влошаване на състоянието, влошаване на сатурацията, влошаване на образната находка на белия дроб, активиран инфламаторен отговор – използват се за 3-5 дена в доза за метилпреднизолон 1-2 мг/кг/ден. Да не се ползват големи дози КС за продължително време, това ще отложи оздравяването.

Може да се прилагат различни средства за профилактика на насложени бактериални инфекции на ГИТ.

При тежко болни деца – венозен гамаглобулин.

Бременни с тежка COVID-19 пневмония може би трябва да прекъснат бременността или да родят преждевременно, със секцио.

11. Изписване

А) Пациентът се изписва при:

- афебрилност повече от 3 дена;
- значително подобрение на оплакванията от ГДП;
- Образът на белия дроб (рентгенография или КТ) се е подобрил значително;
- негативен тест (свързващ нуклеинови киселини) при изследване на хрчка, назофарингеална проба или други проби от дихателните пътища при две поредни изследвания през 24 часа.

След изписване от болницата, пациентът продължава изолацията си у дома, за още 14 дена със спазване на всички хигиенни норми и носене на маска.

На 2-ра и 4-та седмица – контролни прегледи в болницата.

Д-р М. Боянова