

Prevalencija fenotipova akutnog respiratornog distres sindroma uzrokovanih SARS-COV-2 virusom

Stević, Igor

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:897552>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Igor Stević

PREVALENCIJA FENOTIPOVA AKUTNOG RESPIRATORNOG DISTRES
SINDROMA UZROKOVANOG SARS-COV-2 VIRUSOM

Diplomski rad

Rijeka, 2021

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Igor Stević

PREVALENCIJA FENOTIPOVA AKUTNOG RESPIRATORNOG DISTRES
SINDROMA UZROKOVANOG SARS-COV-2 VIRUSOM

Diplomski rad

Rijeka, 2021

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Igor Barković, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.
3. . Izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek , dr. med.

Rad sadrži 35 stranica, 0 slika, 0 tablica, 55 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Veliko hvala mentoru izv. prof. dr. sc. Alenu Protiću, dr. med. te naslovnom asistentu Marku Miloševiću, dr. med. na pomoći koju su mi iskazali prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na pruženoj podršci tokom svih godina studija.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada.....	2
3. Akutni respiracijski distres sindrom	3
3.1 Povijest i definicija.....	3
3.2 Epidemiologija i etiologija ARDS-a.....	4
3.3 Patogeneza ARDS-a	5
3.4 Fenotipovi klasičnog ARDS-a	6
3.5 Liječenje ARDS-a	8
a) Mehanička ventilacija.....	8
b) Ležanje na trbuhu (<i>engl.</i> prone positioning).....	10
c) Ekstrakorporalna membranska oksigenacija.....	10
d) Kontrola hemodinamike.....	11
4. SARS-CoV-2 virus i Covid-19 infekcija.....	11
4.1 Epidemiologija	12
4.2 Patogeneza	12
4.3 Klinička slika.....	13
5. ARDS i njegovi fenotipovi u Covid-19 bolesti	14
5.1 ARDS u Covid-19 bolesti	14
5.2 Fenotipovi ARDS-a u Covid-19 infekciji	16
6. Rasprava	21
7. Zaključak.....	24
8. Sažetak.....	25
9. Summary.....	26
10. Literatura	27
11. Životopis	34

Popis skraćenica i akronima

ACE2 - angiotenzin konvertirajući enzim 2 (*engl.* angiotensin-converting enzyme)

ALI- akutna plućna ozljeda (*engl.* acute lung injury)

ARDS- akutni respiracijski distres sindrom

COVID-19- bolest uzrokovana koronavirusom (*engl.* coronavirus disease 2019)

CT- kompjutezirana tomografija (*engl.* computed tomography)

ECMO- izvantjelesna membranozna oksigeacija (*engl.* extracorporeal membrane oxygenation)

FiO₂- udisajna frakcija kisika (*engl.* fraction of inspired oxygen)

HFV- visoko frekvencijska ventilacija (*engl.* high-frequency ventilation)

NIPPV- neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (*engl.* non invasive positive pressure ventilation)

PaO₂- parcijalni tlak kisika (*engl.* arterial oxygen partial pressure)

PCR test- polimerazna lančana reakcija test (*engl.* polymerase chain reaction test)

PEEP – pozitivan tlak na kraju ekspirija (*engl.* positive-end expiratory pressure)

RTG- radiografija

RT-PCR reverzna transkriptaza polimerazna lančana reakcija (*engl.* reverse transcription polymerase chain reaction)

SARS-COV-2- akutni respiracijski respiracijski sindrom koronavirus 2 (*engl.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

1. Uvod

Akutni respiracijski distres sindrom (ARDS) je upalno stanje oba plućna krila koje može komplicirati pneumoniju, traumu, sepsu, aspiraciju želučanog sadržaja i pankreatitis. Upala dovodi do istjecanja krvi i seruma u alveole što rezultira smanjenjem razine kisika u krvi odnosno hipoksemijom, koja je refraktorna na liječenje kisikom te se na radiografskom prikazu vide bilateralne opacifikacije (1). Biološka podjela fenotipova ARDS-a je na hiperupalni i hipoupalni. Razlika je u tome što kod hiperupalnog nalaze povišene koncentracije upalnih markera koji uzrokuju težu kliničku sliku, veću potrebu za duljom upotrebom strojne ventilacije i mortalitet. U 2019. godini došlo je do razvoja pandemije Covid-19 bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom. Naziv SARS-CoV-2 virus dobio je zbog svoje genetičke podudarnosti s teškim akutnim respiracijskim sindromom virusa koji je izazvao epidemiju 2002. godine. Infekcijska bolest virusa naziva se Covid-19 te je relativno nespecifična bolest jer se može različito klinički prezentirati od asimptomatskih oblika, preko febrilnih kataralnih simptoma do blagih ili teških pneumonija s razvitkom ARDS-a. Karakteristično za ARDS uzrokovan SARS-CoV-2 virusom je da je manje prevalencije nego ARDS drugih uzoraka, ali većeg mortaliteta. Znanstvenici pokušavaju odrediti prisutnost fenotipova u ARDS-u kod Covid-19 bolesti jer postoji očita razlika među fenotipovima. Fenotipovi ARDS-a pokušavaju se podijeliti s obzirom na plućne karakteristike, kliničke karakteristike pacijenta, biološke i biokemijske markere i tomografske prikaze pluća.

2. Svrha rada

U kliničkom radu s obzirom na trenutnu pandemiju Covid-19 bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom postavlja se imperativ u kreiranju što kvalitetnijeg pristupa liječenju. Svrha ovog rada je pregled dostupne literature o fenotipovima akutnog respiratornog distres sindroma u Covid-19 infekciji. Utvrđivanjem najučestalijih fenotipova ARDS-a i klasifikacije fenotipova omogućilo bi se bolje prepoznavanje patogeneze, kliničke manifestacije i mortaliteta ARDS-a te osigurao specifičiji pristup liječenju, koji je trenutno poprilično jednoličan za ARDS bez obzira na uzrok. ARDS uzrokovan SARS-CoV-2 virusom je krajnji stadij Covid-19 bolesti te sa sobom donosi veliki postotak smrtnosti u jedinicama intenzivnog liječenja. Literatura je pretraživana u bazi podataka Medline, tražilica Pubmed prema ključnim riječima *acute respiratory distress sindrom, Covid-19, SARS-CoV-2 virus*. Također, korištena je najnovija literatura s UpToDate baze podataka pretraživana prema istim ključnim riječima.

3. Akutni respiracijski distress sindrom

3.1. Povijest i definicija

Povijest akutnog respiracijskog distress sindroma započinje još 1821. godine kada je Rene Laennec otkrio stanje karakterizirano plućnim edemom koji nije podrijetla srčanog zatajenja (2). U prvom svjetskom ratu javljaju se ranjenici s traumama i upalama drugih organa i organskih sustava koji završavaju plućnim infiltratima i respiracijskim zatajenjem. Termin ARDS prvi je upotrijebio liječnik David Ashbaugh 1967. godine. Tada se je dijagnoza ARDS-a temeljila na ozbiljnoj hipoksemiji unatoč terapiji kisikom, rizičnim faktorima, bilateralnim infiltratima na RTG grudnih organa, smanjenoj funkciji pluća i isključenom srčanom zatajenju (4). Na Američko-europskoj konsenzus konferenciji (*engl. American-European Consensus Conference - AECC*) o ARDS-u 1994. godine donosi se definicija ARDS-a kao najteže akutne plućne ozljede definirane obostranim plućnim infiltratima, hipoksemijom i isključenim kardijalnim edemom mjenog plućnim arterijskim kateterom. Ta definicija donesla je sa sobom brojna pitanja prilikom dijagnosticiranja ARDS-a. Problematika se javlja radi nedefiniranog određivanja akutnog početka te isključivanja kardiogenog plućnog edema. Nova definicija ARDS-a postavlja se u Berlinu 2011. godine na kongresu Europskog društva za intenzivnu medicinu (*engl. European Society of Intensive Care Medicine - ESCIM*). Ujedno je ta završna definicija nastala na provedenoj empirijskoj multicentričnoj procijeni 4457 bolesnika (3). Berlinska definicija je, i kao definicija AECC-a, uključivala obostrane plućne infiltrate, predisponirajuće rizične čimbenike i hipoksemiju, ali se je očitovala u preciznijem definiranju početka nastanka ARDS-a te predvidljivosti mortaliteta. U Berlinskoj definiciji pod pojmom akutnog početka smatra se tjedan dana od

izloženosti štetnome čimbeniku (5). Berlinska definicija potvrđuje AECC-ovu klasifikaciju ARDS-a na blagi, umjeren i teški oblik koji se temelji na težini hipoksemije (3). Hipoksemija se određuje omjerom parcijalnog tlaka kisika (PaO_2) i frakciji kisika u udahnuтой smjesi (FiO_2). Omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ u intervalu od 201 do 300 mmHg odgovara blagom ARDS-u odnosno akutnoj plućnoj ozljedi (engl. Acute Lung Injury - ALI). Umjereni oblik ARDS-a pripada intervalu omjera od 101 do 200 mmHg, a kod teškog oblika je taj omjer ispod 100 mmHg. U novoj definiciji razina kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (engl. continuous positive airway pressure - CPAP) i pozitivnog tlaka na kraju izdaha, koja je potrebna pri dijagnozi ARDS-a, iznosi 5 ili više cmH_2O (5). Problematika AECC definicije i njezinog isključivanja kardiogenog edema, ispravljena je Berlinskom definicijom koja zaključuje kako nije potrebno isključivati kardiogeni plućni edem plućnim arterijskim kateterom (3, 5). Potrebno je isključiti kardiogeni plućni edem jedino ako je nepoznata etiologija ARDS-a, pomoću kliničkog pregleda i ehosonografije srca. Na potrebno vrijeme trajanja strojne ventilacije i mortaliteta kod ARDS-a najbolje ukazuje omjer PaO_2 i FiO_2 (3, 4). Mortalitet u blagom ARDS-u iznosi oko 27%, dok potrebno vrijeme mehaničke ventilacije iznosi pet dana (4, 5). Kod umjerenog ARDS-a vrijeme strojne ventilacije iznosi sedam dana, mortalitet 32%, a kod teškog oblika mortalitet iznosi 45% i vrijeme strojne ventilacije devet dana (5).

3.2. Epidemiologija i etiologija ARDS-a

Preciznu prevalenciju ARDS-a nemoguće je odrediti jer ovisi o mnogim čimbenicima, poput dobi bolesnika, raznovrsnosti etiologije ARDS-a, postojanju brojnih različitih kliničkih definicija, vrsti istraživanja i stručnosti radiologa u iščitavanju rendgenske slike (3). Incidenciju ALI od 22 do 64/100 000 godišnje i ARDS-a povezanog sa sepsom u rasponu od 45 do 63/100 000, potvrdila je kohortna studija koja je obuhvatila 20 bolnica u registru „ARDS

Network“ (6). Incidenciju ALI-a imalo je 7,2% pacijenata od 6522 prijema. Od tih 7,2%, polovica pacijenta je razvila ARDS u ALIVE (*engl. The Acute Lung Injury Verification of Epidemiology*) istraživanju provedenom u 10 europskih država i 78 jedinica intenzivne medicine (7). U prospektivnoj studiji provedenoj na 459 jedinica intenzivne njege u 50 država na 4 kontinenta, incidencija ARDS-a varirala je između 0,27 i 0,57 slučajeva po krevetu jedinice intenzivne medicine unutar 4 tjedna i postotku prijema (8). U LUNG SAFE (*engl. Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure*) studiji od 29 144 prijema u intenzivnoj jedinici prevalencija ARDS-a bila je 10,4 %. Od 12 906 pacijenata, 23,4% ispunilo je Berlinske kriterije za ARDS (9). Mortalitet ALI iznosi 30%, a mortalitet ARDS-a je dvostruko veći 60% (3). Etiologiju ARDS-a čine mnogi rizični čimbenici kao što su upala pluća, izvanplućni uzroci sepse, politrauma, aspiracija želučanog sadržaja i mnogi drugi (9, 10). U ASTEROID (*engl. ARDS with no risk factor from the Berlin Definition*) studijama provedenoj na 4449 pacijenata, utvrđeno je kako 8% pacijenata nema identificirane rizične faktore, ali pokazuju drukčiji klinički fenotip s mnogim komorbiditetima te manje plućnih i izvanplućnih organskih zatajivanja. Zanimljivo je da čak 80% pacijenata nije imalo utvrđenu etiološku dijagnozu (10).

3.3. Patogeneza ARDS-a

Alveolarna-kapilarna membrana sačinjena je od dviju barijera, mikrovaskularnog endotela i epitela alveola. Popuštanjem alveolarne-kapilarne membrane dolazi do istjecanja edema bogatog proteinima u intersticij te zračne prostore u akutnoj fazi ARDS-a (2). Alveolarni epitel sačinjavaju dvije vrste stanica. Tip 1 koje čine 90% epitela i glavna im je funkcija proizvodnja surfaktanta i tip 2 stanica koje čine 10% epitela. Tip 2 stanice, osim proizvodnje surfaktanta sudjeluju u ionskom transportu te proliferaciji i diferencijaciji u tip 1

stanice nakon ozljede (11). Glavni uzrok oštećenja alveolarne-kapilarne membrane je nespecifična upala, što posljedično dovodi do poremećene izmjene plinova (11, 12). Najvažniji događaj u patogenezi ARDS-a je stvaranje upalnih posrednika što uzrokuje stvaranje intersticijskog i alveolarnog edema, smanjenog stvaranja surfaktanta, smanjene reapsorpcije edema iz alveola, reducirane izmjene plinova. Navedene promjene dovode do fibroze koja može započeti i u unutar 24 sata (3, 10, 11). Stvaranje posrednika započinje od rezidualnih alveolarnih makrofaga koji upalnim citokinima potiču aktivaciju i dostizanje neutrofila i monocita. Ove stanice dovode do povišenog stvaranja interleukina, faktora tumorske nekroze, mijeloperoksidaze i drugih citokina (12). Druga faza ARDS-a karakterizirana je ekspanzijom fibroblasta potaknutom citokinima što posljedično dovodi do fibroze (11,12).

3. 4. Fenotipovi klasičnog ARDS-a

Godinama znanstvenici pokušavaju otkriti razloge tako velikog mortaliteta ARDS-a među pojedincima istog uzroka bolesti, istih komorbiditeta i broja godina. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom istraživanju Liang Luo i suradnika, provedenom na 417 pacijenata, potvrđeno je da nema značajne razlike u mortalitetu između direktnim plućnim (31%) i izvanplućnim (28%) ARDS-ima (13). Bairbre A. McNicholas i suradnici, otkrivaju veću smrtnost među pacijentima s ARDS-om i akutnom ozljedom bubrega, nego u pacijenata s ARDS-om bez akutne bubrežne ozljede (14). Veća smrtnost nalazi se u pacijenata kod kojih ARDS perzistira duže od 48 sati nakon prijema, nego u onih kod kojih se poboljšava bolest nakon prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Biološka fenotipizacija ARDS-a dijeli ARDS na dva osnovna tipa hiperinflamatorni i hipoinflamatorni. Hiperinflamatorni tip, uspoređujući s hipoinflamatornim tipom, je karakteriziran s

pojačanom upalom, većem broju dana na mehaničkoj ventilaciji te posljedično tome povećanim mortalitetom (15).

U istraživanju Carolyn S. Calfee, Kevina Delucchi i sur., u kojem su koristili podatke iz ARMA (*engl.* American Registry of Medical Assistants) i ALEVOLI (*engl.* Assessment of Low tidal Volume and elevated End-expiratory volume to Obviate Lung Injury) istraživanja, nastojali su utvrditi karakteristike različitih fenotipa kod ARDS-a. Uspoređujući dva fenotipa, fenotip 2 u usporedbi s fenotipom 1 je bio definiran povećanim plazmatskim koncentracijama interleukina 6 i 8, receptora 1 faktora tumorske nekroze, inhibitora aktivatora plazminogena te povišenom srčanom frekvencijom, tlakom strojne ventilacije, a sniženom koncentracijom bikarbonata, proteina C i nižim krvnim tlakom. Fenotip 2 povezan je i s jačom upalom, acidozom, većim postotkom šoka i većom stopom mortaliteta, od čak 44% uspoređujući s mortalitetom od 23% kod fenotipa 1 (16). Bos u istraživanju provedenom na 210 pacijenata potvrđuje genetsku razliku između fenotipova, gdje nalazi promjene regulacije gena za oksidativnu fosforilaciju vezanih uz mitohondrijsku disfunkciju te jednu trećinu drugačije ekspresiranih gena vezanih uz leukocite (17). U ARDS-ima različitih uzroka otkriveno je da se u reaktivnijem fenotipu nalazi pojačana ekspresija gena koji su povezani s neutrofilnom aktivacijom i povišenom vrijednosti interleukina 6 i 8 (18). Rakshit Manwar i Fabiana Madotto u svojem istraživanju provedenom na 1117 pacijenata s ARDS-om dijele pacijente na tri fenotipa obzirom na nastup respiratornog zatajenja i smanjenje plućne rastezljivosti (*engl.* hypoxaemic acute respiratory failure and reduction in the compliance of respiratory system C_{rs} [ml/cmH₂O]). C_{rs} se izračunao omjerom udisajnog volumena (*engl.* tidal volume) i razlikom između tlaka održavanja i PEEP-a. Druga metoda podjele pacijenata bila je s obzirom na razlike u C_{rs} -u, težini i rekrutabilnosti pluća u tip L, kojeg je karakterizirala niska elastičnost i visoka rastezljivost pluća te tip H, kojeg je karakterizirala visoka elastičnost i

niska rastezljivost pluća. Od 1117 pacijenata njih 827 (74%) imalo je C_{rs} manji od 40ml/cmH₂O i bili su klasificirani kao fenotip H, dok je njih 136 (12%) imalo sačuvani C_{rs} veći od 50ml/cmH₂O. Pacijenti koji su bili H fenotipa imali su veći broj komorbiditeta, dulje vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji te veći mortalitet (19). U istraživanju provedeno na 153 pacijenata u Beni-Messuus Teaching Hospital u Alžiru otkriveno je kako pacijenti koji imaju teži oblik bolesti, imaju povišen interulekin 6, prokalcitonin, c-reaktivni protein, feritin, broj leukocita, neutrofila i omjer neutrofila leukocita (20).

3.5. Liječenje ARDS-a

a) Strojna ventilacija

Prilikom liječenja ARDS-a mehaničkom ventilacijom treba imati na umu postojanje različitih triju regija pluća (3). Prva regija se sastoji od zdravog plućnog tkiva i može iznositi 200 do 500g, dok se druga regija sastoji od djelomično ili potpuno kolabiranog atelektatičnog plućnog tkiva s posljedično smanjenim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom. Treća regija se sastoji od konsolidiranog tkiva pluća bez izmjene plinova, a bit će funkcionalna tek kad se riješi upalni proces. Smanjenje životno ugrožavajuće hipoksije glavni je cilj liječenja ARDS-a, no potrebno je spriječiti ijatrogenu ozljedu pluća izazvanu strojnom ventilacijom (*engl.* ventilation induced lung injury - VILI) i ozljedu pluća povezanu sa strojnom ventilacijom (*engl.* ventilation associated lung injury - VALI) (21). Konceptom postupka poštedne respiracijske potpore postiže se navedeno, izbjegavajući cikličko otvaranje i zatvaranje alveola te atelektraumu (kolabiranje otvorenih alveola) (22). Drugi način jest održavanje otvorene atelektatične alveole uz istodobno izbjegavanje volutraume tako što će se smanjiti volumen udisaja (*engl.* tidal volume V_t) te izbjegavanje stvaranje slobodnih radikala kisika i supresiju protuupalnih posrednika previsokim FiO_2 (21,22). U jednom istraživanju

Nacionalnog instituta za zdravlje (*engl.* National Institutes of Health ARDS Network - NIH) otkrilo se kako je primjena smanjenog udisajnog volumena od 6ml/kg smanjila smrtnost s 40% na 31% za razliku od prijašnjih istraživanja gdje se koristio veći udisajni volumen od 10-15ml/kg. Upotreba pozitivnog tlaka od 5 do 10 cm H₂O na kraju ekspirija (*engl.* Positive end expiratory pressure - PEEP) sprječava kolaps alveola te jednim dijelom dovodi do pomaka edema iz alveola u intersticij čime se poboljšava oksigenacija. Kako bi se izbjegla endotrahealna intubacija i njene komplikacije, kao što su sinusitis, traheomalacija, ozljeda gornjih dišnih puteva i ventilacijom povezana pneumonija, može se upotrijebiti neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (*engl.* noninvasive positive pressure ventilation - NIPPV) (22). Jedna od mogućnosti liječenja je upotreba volumno ili tlačno kontrolirane ventilacije, kojima se odabire određeni udisajni volumen ili tlak koji pod određenom brzinom i duljinom trajanja upuhuju u pacijenata (21). U ovim dvjema kontroliranim ventilacijama postoje određene podgrupe ventilacije: ventilacija visoke frekvencije (*engl.* High-Frequency Ventilation - HFV) inverzna ventilacija (*engl.* Inverse-Ratio Ventilation), asistirano kontrolirana ventilacija (*engl.* Assist control ventilation), sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija (*engl.* Synchronized intermittent mandatory ventilation - SIMV) i mandatna minutna ventilacija (*engl.* mandatory minute volume ventilation - MMV) (21). Ventilacija visoke frekvencije koristi malene volumene, ali pod visokom frekvencijom čime se sprječava prenapuhivanje plućnog tkiva (22). U inverznoj ventilaciji radi se suprotno od fiziološkog mehanizma disanja tako što se produljuje inspirij čime se smanjuje vršni tlak, a skraćanjem ekspirija dolazi do pojave vlastitog PEEP-a (21,22). U asistiranoj ventilaciji svaki inspirij pacijenta potpomognut je ventilatorom pomoću zadanog volumena, ali ga može isporučivati i kontinuirano. Upotreba spontanog disanja i kontroliranog disanja omogućuje u sinkroniziranoj intermitentnoj ventilaciji ispostavu određenog volumena i frekvencije bez utjecaja na

disanje. Između zadanih udisaja pacijent može spontano disati, a ukoliko pacijent prestaje spontano disati respirator nastavlja s isporukom volumena (22).

U mandatornoj ventilaciji koristi se spontano disanje pacijenta uz kontrolu ventilatora. Ventilator kontrolira izdahnuti minutni volumen te smanjuje ili povećava frekvenciju disanja, a respirator upuhuje jedino ako je potrebno (21,22).

b) Ležanje na trbuhu (*engl.* prone positioning)

Prilikom stajanja ili ležanja, plućno tkivo može se podijeliti u četiri područja. Niži slojevi tkiva su bolje perfundirani krvlju, ali slabije ventilirani, dok gornji slojevi tkiva su bolje ventilirani, a slabije perfundirani krvlju. „Prone positioning“ je metoda u kojoj se pacijenta postavi da leži potrbuške prilikom liječenja kako bi se osigurala bolja i ravnomjernija raspodjela kisika. Tom se metodom kod Covid-19 ARDS-a osigurava bolja ventilacija boljeg perfundiranog tkiva pluća (23). Promjena položaja značajno doprinosi poboljšanju oksigenacije, boljoj raspodjeli naprezanja pluća i najvažnije smanjenju mortaliteta (23, 24). U multicentričnom prospektivnom randomiziranom kliničkom istraživanju provedenom na 466 pacijenata od kojih je 237 bilo ležalo potrbuške, a 229 na leđima, Claude Gaurein dokazuje manju smrtnost ARDS-a kod prve grupe pacijenata u iznosu od 16% u usporedbi s kontrolnom skupinom kod koje je mortalitet iznosio 32,8% (24).

c) Ekstrakorporalna membranska oksigenacija

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (*engl.* Extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) je postupak u kojem se oksigenacija krvi ne događa u plućima pacijenta, nego u samom uređaju (22). ECMO se danas koristi u liječenju teškog ARDS-a rezistentnog na terapiju i ventilaciju kako bi se izbjegla uporaba agresivne ventilacije i posljedično ozljede pluća (25). U EOLIA (*engl.* ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS)

istraživanju dokazano je kako ECMO može poslužiti na dobivanju vremena kod ekstremno hipoksičnih pacijenata čiji je mortalitet visok. Pacijenti koji su prebačeni s konvencionalne terapije na ECMO imaju veće mogućnost preživljavanja, čak njih 43% (26).

d) Kontrola hemodinamike

Upotreba tekućine u liječenju ARDS-a je vrlo zahtjevan postupak jer optimalna uporaba tekućine omogućava adekvatnu distribuciju kisika do svih organa, ali ujedno treba i izbjegavati povećanje već ionako povećane propusnosti kapilara i stvaranja edema (27). Pozitivan balans tekućina u liječenju ARDS-a povezan je s dužom upotrebom strojne ventilacije, duljim boravkom na jedinicama intenzivnog liječenja i povećanim mortalitetom (27,28). U retrospektivnoj analizi 152 pacijenta oboljelih od ARDS-a i liječenih mehaničkom ventilacijom, Xiaoming definira pozitivan balans tekućine kao rizični faktor za ARDS (28). Reducirani pristup davanju tekućina uz upotrebu diuretika doprinosi povišenju onkotskog tlaka i smanjenju hidrostatskog tlaka u serumu što posljedično smanjuje plućni edem (29).

4. SARS-CoV-2 virus i Covid-19 infekcija

U prosincu 2019. godine dolazi do pojave pneumonije nepoznate etiologije u Wuhanu, Hubei provinciji u Kini. Nedugo nakon toga, znanstvenici su uspjeli izolirati genom virusa u pacijenata inficiranih SARS-CoV-2 virusom (30). Otkriva se kako izolirani virus sadrži 79,5% genoma identično kao i SARS-CoV (*engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus*), zoonotski virusi koji je 2002. godine uzrokovao teške respiratorne infekcije s ozbiljnim mortalitetom (30, 31). Podudarnost od 96% genoma pronađena je u soju koronavirusa koji se nalazi u voćnog šišmiša vrste *Rhinolophus malayanus*, a čak 92% s ljuskavcima prevezeni u Guangdong provinciju (30, 31). Uzimajući sve u obzir virus koji se je

započeo širiti 2019. godine nazvan je SARS-CoV-2 (*engl.* Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2), a bolest koju on uzrokuje Covid-19 (*engl.* coronavirus disease 2019) (31). SARS-CoV-2 virus klasificiran je u beta skupinu koronavirusa koji su ovijeni nesegmentirani RNA virusi te pripadaju u obitelj *Coronaviridae*, red *Nidovirales* (32). Izvorom SARS-CoV-2 virusa smatraju se šišmiši, budući da su oni prirodni rezervoari koronavirusa te su bili povezani i s prijašnjom spomenutom epidemijom iz 2002. godine (33).

4.1 Epidemiologija

Ljudi i djeca svih dobnih skupina mogu oboljeti od infekcije koronavirusom iako se najčešće događa u pacijenta s 50 godina. Kliničke manifestacije variraju s godinama, stariji imaju ozbiljne simptome i teške pneumonije, dok su mlađi često i asimptomatski. Većina pacijenata oboli nakon inkubacijskog perioda koji traje do 14 dana, no najčešće oko 5 dana od kontakta (31). Virus se prenosi kapljičnim putem prilikom nezaštićene interakcije sa zaraženom osobom. Virus se može prenijeti i indirektnim putem tako što kapljice kontaminiraju ruke, a rukama se poslije dodiruje mukoza ustiju, očiju, nosa i slično (30). U prospektivnom opservacijskom istraživanju provedenom na 10-oro djece dokazuje se da u njih 8 ima cijelo vrijeme infekcije pozitivan PCR test s uzorka rektalnog brisa. Kod 8-ero djece i nakon što nazofaringealni bris postaje negativan, ostaju pozitivni rektalni brisevi što ukazuje na mogućnost fekalne transmisije (34). Covid-19 infekcija zahvaća mjere pandemije jer je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji u tjednu od 19. travnja do 25. travnja 2021. godine potvrđeno 5,7 milijuna slučajeva, dok je broj smrtnih slučajeva iznosio 87 000 (35).

4.2 Patogeneza

Značajnu ulogu u patogenezi razvoja infekcije u strukturi SARS-CoV-2 virusa imaju četiri strukturalna proteina: glikoprotein (S) koji nalikuje na šiljak (*engl.* spike), protein

nukleokapside (N), protein membrane (M) i protein ovojnice (E) (36). Prilikom zaraze virus najprije napada stanice sluznice respiratornog epitela čineći upalu (37). SARS-CoV-2 virus veže se za stanice pomoću ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) receptora koji je najzastupljeniji u stanicama pluća, ali ima ga i u epitelnim stanicama jednjaka, crijeva, enterocitima, bubrezima, srcu i slično (35). Virus se širi dalje i u ovoj je fazi osoba zarazna, a to se može dokazati brisom nazofarinksa RT-PCR metodom (37). Nakon ove faze infekcija se širi na donje dišne sustave potičući intenzivniji imunوسي odgovor čime sama infekcija postaje klinički manifestna. U 20% pacijenta u ovoj fazi ne dolazi do zaustavljanja infekcije, već dolazi do razvoja plućnih infiltrata (38). U alveolarnim stanicama tipa 2 dolazi do brzog razmnožavanja virusa i ljuštenja pneumocita koji se onda formiraju u multinuklearne sincicije. Zbog ljuštenja stanica dolazi do stvaranja hijalinih membrana uz fibrinske naslage najčešće u subpleuralnim i perifernim dijelovima. Navedene promjene nalikuju slici ARDS-a uzrokovanog SARS virusom (39).

4.3 Klinička slika

Uz inkubacijski period od 2 do 14 dana, bolest uzrokovana SARS-CoV-2 odnosno Covid-19 infekcija pokazuje raznolikost kliničke slike od lakih asimptomatskih do teških upala pluća, ARDS-a i septičkog šoka (40). Klinički znakovi Covid-19 infekcije jesu kašalj, malaksalost, dispneja, povišena tjelesna temperatura, normalan ili snižen broj leukocita te radiografskim prikazom pluća dokazana pneumonija. Teži oblik pneumonije razvije se u 10-15% pacijenta, a njih 5% zahtjeva liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja (41). U retrospektivnoj studiji Dawei Wanga provedenoj na 138 hospitaliziranih pacijenta njih 98,6% imali su vrućicu, suhi kašalj njih 59,4 %, umor 69,6%, dispneju 31,2% i mialgije 34,8%. Ostale simptome koji su kod pacijenta zabilježeni jesu glavobolja, grlobolja, bolovi u trbuhu,

mučnina, povraćanje i dijareja (42). Zabilježeni su i slučajevi gdje je infekcija dovela do teške pneumonije i zatajenja bubrega koji su brzo rezultirali smrtnim ishodom. Kod pacijenta na jedinici intenzivnog liječenja, otkriveno je kako pacijenti imaju povišene vrijednosti neutrofila, leukocita, D-dimera, kreatin kinaze, interferona gama, interleukina 10, 7, 2, faktora tumorske nekroze i makrofagnog faktora upale za razliku od ostalih Covid-19 oboljelih pacijenta. Sukladno navedenom, na jedinicama intenzivne njege prevladava povećani mortalitet u odnosu na ostale oboljele od Covid-19 infekcije (43).

5. ARDS i njegovi fenotipovi u Covid-19 bolesti

5.1 ARDS u Covid-19 bolesti

Covid-19 bolest se u 80% slučajeva prezentira kao srednje teška febrilna bolest, s mogućnošću da mali broj pacijenta oboli od kritičnog oblika bolesti (ARDS-a) koji zahtjeva mehaničku ventilaciju (44). Retrospektivno kohortno istraživanje u koje je uključen 201 pacijent u bolnici Jinyintan u Wuhanu, potvrđuje kako 66 pacijenta, točnije 32,8% ima komorbiditete poput hipertenzije, šećerne bolesti, jetrene bolesti, kronične plućne i bubrežne bolesti. Terapiju kisikom je trebalo 165 pacijenata (82,1%). U jedinice intenzivnog liječenja primljeno je 53 (26,4%) pacijenata, a 67 od ukupno 201 pacijenta je trebalo potporu u vidu mehaničke ventilacije (45). ARDS je razvilo 84 pacijenata (41,8%), a od tog broja pacijenata, 44 (52,4%) je preminulo. Covid-19 pneumonija je često karakterizirana vrlo teškom hipoksijom uz normalnu rastezljivost pluća što je i potvrdio Luciano Gattinoni kod 50% pacijenata od njih 150 istraživanih. Iako pacijenti imaju istog uzročnika, pneumonija se može prezentirati različito od normalnog disanja preko tihog do dispnoičnog disanja uz potencijalnu tešku ili blagu hipokapniju, te pozitivnog ili negativnog odgovora na terapiju

ležanja u pron poziciji. Klinička prezentacija pneumonije ovisi o ozbiljnosti infekcije (imunološki odgovor domaćina, fiziološka kompenzacijska spremnost te prisutnost komorbiditeta), vremenu trajanja infekcije te odgovora hipoksičnog pacijenta na ventilacijsku potporu (46). U obdukcijama umrlih pacijenata oboljelih od SARS-CoV-2 virusa pronađene su alveolarne kavitacije ispunjenje gnojem, fibrinskim eksudatom, proliferiranim alveolarnim stanicama tip 2 i makrofazima. Pronađena je i alveolarna septalna vaskularna kongestija, edem, vaskularni trombi s intraparenhimnim hemoragijama i hemoragijskim infarktima (47). Tomografski prikaz pluća na CT uređaju kod Covid-19 pozitivnih pacijenata tipično pokazuje bilateralne infiltrate s multiplim opacifikacijama poput zemljanog stakla (*eng. ground glass*), konsolidacije bez edema, a kod nekih i asimetrične edematozne lezije i atelektaze uz fibrozu (48). CT tomografskim prikazom moguće je podijeliti na pet stupnjeva progresiju Covid-19 bolesti. Prvu fazu čini preuranjeni stadij gdje imamo asimptomatskog pacijenta uz pozitivan nazofaringealni bris, a na CT-u jednostavne ili složene „ground glass“ promjene, čvorove u centralnom lobulu okružene tim promjenama uz konsolidacije i vidljiv bronhogram. Druga faza je rana faza koja nastupa 1-3 dana nakon kliničke manifestacije bolesti gdje se na CT-u pojavljuje dilatacija i kongestija alveolarnih septalnih kapilara uz interlobarni intersticijski edem i eksudaciju tekućine u alveole. Brza progresija je treća faza koja nastupa nakon 3-7 dana od kliničke manifestacije. Na CT-u se tad prikazuje vaskularna ekspanzija i prisutnost eksudata u intersticiju, masivne akumulacije staničnog bogatog eksudata u alveolama uz lagane konsolidacije. Četvrta konsolidacijska faza nastupa 7-14 dana od nastupa simptoma i dolazi do pojave multiplih manjih nejednakih konsolidacija uz eksudaciju fibrina u alveole. Zadnja proširujuća faza događa se 2-3 tjedna nakon nastupa kliničkih simptoma, gdje imamo zadebljanje interlobularnog septuma poput rešetki uz trakasta uvrtnja stijenki bronha i stvaranja fibroze i konsolidacija (44).

5.2. Fenotipovi ARDS-a u Covid-19 infekciji

Gattinoni u svom radu dijeli Covid-19 pneumoniju, ujedno i ARDS, u dva osnovna fenotipa: fenotip L i fenotip H. Fenotip L karakterizira niska elastičnost plućnog tkiva gdje je udisajni volumen u plućima gotovo uredan. Uz elastičnost, L tip karakterizira i niski ventilacijsko-perfuzijski omjer, niska težina i niska rekrutabilnost pluća. Kako je udisajni volumen gotovo uredan, hipoksemija se može objasniti kao gubitak regulacije perfuzije i kao gubitak hipoksične vazokonstrikcije. Na CT uređaju vidljive su samo sjene poput zemljanog stakla raspoređene primarno subpleuralno i uz fisure tkiva, uzrokujući posljedično blago povišenje težine pluća u kilogramima. Površina neventiliranog tkiva je mala što samim time uzrokuje i nisku rekrutabilnost. L fenotip može neko vrijeme perzistirati nakon kojeg slijedi ili poboljšanje kliničke slike ili progresija u H fenotip (46). Brochard navod da mogući razlog koji određuje evoluciju L tipa je dubina negativnog intratorakalnog tlaka uz povišen udisajni volumen kod spontanog disanja. Kombinacija negativnog torakalnog tlaka i povećane kapilarne propusnosti uzrokovane upalom, dovodi do stvaranja edema i povećane težine pluća (49). Kad edem dosegne određenu razinu, količina zraka u plućima se smanjuje, a udisajni volumen koji je zadan za inspiratorni tlak također pada što pogoršava dispneju. Po Gattinonii H fenotip je karakteriziran visokom elastičnosti zbog smanjena udisajnog volumena radi edema. Više desno-lijevih pretoka nalazimo u H fenotipu radi udjela srčanog izbačaja i perfuzije u neventilirana tkiva zbog edema i povišenog tlaka. Tomografskim prikazom H fenotipa potvrđuje se povišenje težine pluća preko 1,5 kilograma što ukazuje na teški oblik ARDS-a uz povišenu rekrutabilnost radi velike količine neventiliranog tkiva (46). Chiara Robba navodi kako se po CT prikazu plućnog tkiva, Covid-19 može podijeliti u tri fenotipa. Fenotip 1 na CT prikazu pokazuje multiple fokalne perfundirane „ground glass“ opacifikacije uz normalnu ili visoku plućnu rastezljivost uz jaku hipoksemiju. Inhomogeno

distribuirane atelektaze, peribronhalne opacifikacije karakteristike su fenotipa 2, dok fenotip 3 karakterizira ARDS-u nalik sjene. Fenotip 1 odgovara L fenotipu, a fenotip 3 odgovara H fenotipu po Gattioniniju (44). Jean Baptiste Lascarrou provodi multicentrično prospektivno opservacijsko istraživanje na 416 pacijenata u 21 jedinici intenzivnog liječenja u Francuskoj i Belgiji. Razlog njegovog istraživanja je bio to što Covid-19 infekcija s jedne strane ima relativno homogenu kliničku prezentaciju teškom hipoksemijom i radiografskim prikazom ground glass opacifikacija, a najčešće se javlja u pretilih muškaraca starijih od 50 godina s kardiovaskularnim komorbiditetima, S druge strane, neke prezentacije bolesti su heterogene, a mogu uključivati zatajenje drugih organa poput bubrega, srca, različite radiografske oznake i razlike u etničkoj pripadnosti. Navedeni autor klasificira ARDS u Covid-19 bolesti na tri klinička fenotipa. Tip 1 fenotip imalo je 176 od ukupno 416 pacijenata i njih je karakteriziralo odsustvo komorbiditeta, relativno visoka rastezljivost pluća i dugo trajanje simptoma. Prisutnost blagih komorbiditeta kao što su nekomplikirani dijabetes, kronična hipertenzija, niža rastezljivost nego u tipu 1 i ženski spol karakteristika su fenotipa 2, koje je imalo 150 pacijenata. Fenotip 3, kod 90 od 416 ukupnog broja pacijenata, karakteriziralo je kraće trajanje simptoma i teška hipoksemija u starijih i komorbiditetnih pacijenata. Iako je fenotip 3 više povezan s akutnom ozljedom bubrega, terapija zamjene bubrežne funkcije (engl. renal replacement therapy - RRT) jednako se koristila u svim fenotipovima. Kod fenotipa 3 je bila češća potreba za inotropnim lijekovima, za liječenje kardiovaskularnih bolesti. Češća upotreba ECMO uređaja bila je u fenotipu 2 (17%) nego u fenotipu 1 (9%), dok je frekvencija plućne embolije bila češća u tipu 1 (20%), nego u fenotipu 2 (10%). Fenotip 3, iako ga karakterizira kraće trajanje simptoma, blaža hipoksemija, niska rastezljivost pluća ima veći broj zatajenja organa i veći mortalitet (50). Sylvia Ranjevaa u svom istraživanju na 263 pacijenata primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja u Massachusetts General Hospital,

istražuje biokemijsku podjelu ARDS-a. Utvrđena je prisutnost dvaju fenotipa značajne razlike u biokemiji, uz minimalne razlike u respiratornoj dinamici. Manji udio od 26,6% (70 pacijenata) pripada fenotipu 2 koji je imao povišene faktore koagulacije, jaku upalu i povećanje faktora organskih disfunkcija kao što su kreatinin i troponin. Mortalitet je bio skoro dvostruko veći u fenotipu 2, čak 40% uspoređujući s fenotipom 1 kod kojeg je mortalitet 23%. Fenotip 2 ima značajno povišene faktore koagulacije kao što su D-dimeri i to srednje vrijednosti od 2335ng/L uspoređujući s tipom 1, kod kojeg je srednja vrijednost iznosila 1326ng/L. Markeri disfunkcije organa također su se značajno razlikovali između ova dva fenotipa. Laktati su značajno povišeni u drugom fenotipu (2,4 mmol/L) uspoređujući s laktatima u prvom fenotipu (1,4 mmol/L). Srednja vrijednost kreatinina, kao znak disfunkcije bubrega, u drugom fenotipu iznosi 0,168 mmol/L dok u fenotipu 1 iznosi 0,057 mmol/L. Sukladno tome, kontinuirana terapija za oporavak bubrežne funkcije se koristi češće u fenotipu 2 (17,1%), nego u fenotipu 1 (0,52%). Kao marker zatajenja srca troponin T značajnije je povišen u drugom fenotipu (0,166ng/ml), nego u prvom (0,026 6ng/ml). Infekcija u manje od 10% pacijenata je progredirala s fenotipa 1 na fenotip 2, što ukazuje na stabilnost fenotipova. Nije otkrivena značajna razlika između fenotipova od hospitalizacije i pogoršanja simptoma u jedinicama intenzivnog liječenja, niti od hospitalizacije i intubacije. Ovo istraživanje potvrđuje dvostruko veći mortalitet u fenotipu 2 (41,5%), nego u fenotipu 1 (17,5%) (51). Giacomo Grasselli u svom istraživanju provedenom na 301 pacijenata u 7 bolnica u Italiji pokušava podijeliti ARDS s obzirom na rastezljivosti pluća i koncentraciju D-dimera. Općenito, pacijenti oboljeli od Covid-19 ARDS-a imali su višu srednju vrijednost statičke rastezljivosti pluća 41 ml/cmH₂O, nego klasični oblik ARDS-a gdje je srednja vrijednost iznosila 32 ml/cmH₂O. Pacijenti koji su imali višu srednju vrijednost D-dimera i jednaku ili manju srednju vrijednost rastezljivosti pluća (*engl.* high dimers low compliance -

HDLC) imali su puno veći mortalitet od grupe pacijenata s manjom srednjom vrijednosti dimera, a višom srednjom vrijednosti rastezljivosti pluća (*engl.* Low dimers high compliance - LDHC). Grupa HDLC imala je i veći mortalitet u odnosu na grupu s manjom vrijednosti dimera i manjom rastezljivosti (*engl.* low dimers low compliance - LDLC) i od grupe s većom vrijednosti dimera i većom rastezljivosti pluća (*engl.* high dimers high compliance - HDHC). Mortalitet za grupu HDLC iznosio je 56% (njih 40 od 71), za grupu LDHC 27% (njih 18 od 67), za grupu LDLC 22% (njih 13 od 60), a za grupu HDHC 35% (njih 21 od 63). Veći mortalitet HDLC grupe pacijenata uzrokovala je slabija regulacija koagulacije i fibrinolize što posljedično dovodi do većih lezija plućnog tkiva radi mikrovaskularnih tromboza. Ovo veliko multicentrično istraživanje potvrđuje da iako je ARDS uzrokovan SARS-CoV-2 virusom i smatran heterogenim sindromom, u osnovi i nije toliko različit od klasičnog tipa ARDS-a (52).

Patrik Sinha u svom istraživanju obuhvatio je pacijente oboljele od ARDS-a uzrokovanog SARS-CoV-2 virusom u dvjema jedinicama intenzivnog liječenja u Velikoj Britaniji. Uspoređujući njihove koncentracije interleukina 6, receptora faktora tumorske nekroze 1, bikarbonata, došao je do sljedećih rezultata. Od 39 pacijenata, njih 17 je preminulo. Prevalencija hiperinflamatornog fenotipa bila je između 10-21% (4-8/39) što je manje nego u sličnoj HARP-2 studiji gdje je bila 35% (186/539). Mortalitet hiperinfalamotoznog fenotipa bio je 63% (5/8), a 39% (12/31) u hipoinflamatornom fenotipu. Hiperinflamatorni fenotip je povezan s povećanim proupalnim citokinima i povećanim rizikom od šoka. U hiperinflamatornom fenotipu bili su povišeni interleukin 6, D-dimeri, koncentracije receptora faktora tumorske nekroze, bilirubini, laktat dehidrogenaza te kreatinin (53).

Jessica Manson u svojem opservacijskom istraživanju tvrdi da se hiperinflamatorni tip ARDS-a uzrokovan Sars-CoV-2 virusom može prepoznati po tri laboratorijska parametra. Koncentracija C reaktivnog proteina iznad 150 mg/L ili udvostručenjem koncentracije unutar 24 sata i

koncentracijom feritina iznad 1500 $\mu\text{g/L}$ jesu parametri po kojima je Manson klasificirala hiperinflamatorni tip ARDS-a. Njeno istraživanje potvrđuje da hiperinflamatorni fenotip uzrokuje veći mortalitet unatoč mlađoj dobi i manjim komorbiditetima (54). Autori Amit Jain i D. John Doyle u svom radu iznose tezu kako je Gattinonijeva podjela na L i H fenotip su zapravo tri stadija Covid-19 pneumonije. Navode kako zapravo u Covid-19 bolesti dolazi do promijene na ACE-2 proteinu, koji kaskadnim slijedom uzrokuje promijene na receptoru, ali ne uzrokujući citopatski učinak na epitel. Endotelna disfunkcija nastaje zbog promjena na ACE-2 proteinu što dovodi do promjena na ACE-1 proteinu čime se smanjuje razina protektivnih, a povisuje razina oštećujućih proteina. Zbog te epitelne endotelne interakcije i promjena na ACE-2 proteinu dolazi do inflamaotornijeg i kolagulabilnijeg oblik pneumonije (55).

6. Rasprava

Covid-19 infekcija je specifična bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom koja je 2019. godine započela u Wuhanu. Specifičnost Covid-19 bolesti je u tome što se može prezentirati asimptomatski, preko pneumonije do teškog oblika akutnog respiracijskog distres sindroma s različitim fenotipizacijom među pacijentima. Do ARDS-a može doći zbog nekih izvanplućnih uzroka poput srčanog zatajenja, sepse, a može doći i zbog direktnih plućnih oštećenja kao što su pneumonija i aspiracija želučanog sadržaja. Međutim, dokazano je kako nema značajne razlike u smrtnosti između ARDS-a uzrokovanog plućnim i izvanplućnim bolestima (13). Iako se Covid-19 bolest u 80% pacijenata prezentira kao febrilna bolest, postoji dio ljudi koji obole do kritičnog stadija bolesti i razviju ARDS. Tomografskim prikazom moguće je prikazati Covid-19 infekciju kako progredira kroz stadije od početnog asimptomatskog pacijenta uz „ground glass“ opacifikacije, preko stadija koji nastupaju nekoliko dana od kliničke manifestacije uz kongestije kapilara, interlobularni intersticijski edem i konsolidacije. U zadnjoj fazi nakon nekoliko tjedana dolazi do uvrtnja stijenki bronha i akumulacije konsolidacija (44). ARDS se još prije pojave Covid-19 infekcije mogao fenotipizirati u dva tipa, hiperinflamatorni i hipoinflamatorni. Hiperupalni fenotip zbog povećanih koncentracija upalnih citokina kao što su interleukin 6, 8, receptor faktora tumorske nekroze 1, inhibitora aktivatora plazminogena uzrokuje težu kliničku sliku, tešku hipoksemiju, dulje trajanje dana mehaničke ventilacijske potpore, veću učestalost šokova i veći mortalitet. Kod hiperupalnog fenotipa mogu se pronaći snižene koncentracije proteina C, bikarbonati, kao i povećana srčana frekvencija i sniženi tlak. Prisutnost različitih fenotipova uzrokovana je genetskom promjenom odnosno promjenom regulacije gena za oksidativnu fosforilaciju, posljedično

rezultirajući mitohondrijskom disfunkcijom i promijenjenom ekspresijom gena povezanih s leukocitima (17). U Covid-19 infekciji SARS-CoV-2 virus veže se sa svojim S (spike) proteinom na ACE-2 protein koji je najzastupljeniji u plućima što posljedično dovodi do razmnožavanja virusa u pneumocitima 2. Pneumociti se ljušte i formiraju multinuklearne sincicije te dolazi do stvaranja fibrinskih naslaga. Znanstvenici pokušavaju fenotipizirati ARDS-a u Covid-19 infekciji s obzirom na kliničku sliku, CT prikaz, biokemijske markere kako bi se što prije, jednostavnije i preciznije odredio onaj fenotip koji sa sobom donosi veći mortalitet. Time bi se moglo kvalitetno pristupiti liječenju svakog pojedinog tipa. U literaturi pronalazi se podijela ARDS s obzirom na karakteristike funkcije pluća na L i H fenotip. H fenotip karakterizira visoka elastičnost, povišena težina i povišena rekrutabilnost pluća. S druge strane, Jean Baptiste Lascarroul dijeli ARDS ovisno o kliničkim karakteristikama pacijenta. Prevalenciju od 42% imao je fenotip 1 kojeg karakteriziraju odsustvo komorbiditeta, visoka rastezljivost pluća i dugo trajanje simptoma uz češću plućnu emboliju. Fenotip 2 imao je prevalenciju od 36%, a povezan je sa ženskim spolom, blažim komorbiditetima, lošijom rastezljivošću pluća te je kod njega primjećena češća uporaba ECMO uređaja. Prevalencija od 22% karakteristična je za 3. fenotip koji se uočava kod starijih pacijenata, težih komorbiditeta, kraćeg trajanja simptoma, povećane incidencije akutne bubrežne ozljede i veći mortalitet (50). U literaturi najveći broj znanstvenika dijeli ARDS s obzirom na koncentraciju upalnih parametara na hiperupalni i hipoupalni tip. Giacomo Grasselli kombinira Gattinonijevu plućnu rastezljivost, upalni i koagulabilni parametar kako bi klasificirao fenotipe. Prethodno spomenuti autor dijeli pacijente s obzirom na koncentraciju D-dimera i rastezljivosti pluća na četiri tipa, od kojih je najveći mortalitet od 56% imao fenotip karakteristike visoke koncentracije D-dimera i niske rastezljivosti što je posljedično uzrokovalo disregulaciju koagulacije, fibrinolize i mikrovaskularne tromboze (52). Sinha

pronalazi povišene koncentracije interleukina 6, receptora faktora tumorske nekroze 1 i bikarbonata kod hiperupalnoga uz nešto manju prevalenciju od 21%, ali veći mortalitet od 64% za razliku od prijašnjih istraživanja (53). Navedeni rezultat može biti uzrokovan malim brojem sudionika u istraživanju (N=39). Manson u odnosu na Sinhu određuje hiperupalni oblik pomoću tri laboratorijska parametra koji su vezani za koncentraciju reaktivnog proteina c i feritina te dokazuje veći mortalitet fenotipa bez obzira na dob. Može se zaključiti kako se većina znanstvenika slažu oko podjele fenotipova ARDS-a na L i H fenotip s obzirom na funkciju pluća. Također, visoko slaganje u literaturi postoji i kod podjele fenotipa na hiperupalni i hipoupalni s obzirom na markere upale, faktore koagulacije te markere zatajenja organa uz posljedično dvostruko veći mortalitet kod hiperupalnog fenotipa. A. Jain i J. Doyle navode ipak kako podjela L i H fenotipa nije najtočnija jer oni smatraju da su to zapravo samo progresije pneumonije. Navedene promjene autori objašnjavaju nastajanjem promjenama na ACE-2 proteinu koji kaskadno dovodi do promjena na ACE-1 proteinu. Ta promjena posljedično uzorkuje povišenje oštećujućih, a smanjenje protektivnih proteina odnosno promjenu u inflamatoriju i koagulabilniju fazu Covid pneumonije točnije ARDS-a (55).

7. Zaključak

Budući da SARS-CoV-2 virus sa svojom Covid-19 infekcijom zauzima karakteristike pandemijskih razmjera vrlo je aktualna tema brojnih istraživanja. Riječ je o vrlo nespecifičnoj bolesti koja se može prikazati od asimptomatskih oblika bolesti do oblika akutnog respiratornog sindroma s velikim mortalitetom. Podjela fenotipova ARDS-a može biti s obzirom na respiratornu funkciju pluća, CT prikaz pluća, kliničke karakteristike pacijenata i biokemiju. S obzirom na respiratornu funkciju pluća ARDS se može podijeliti na H i L fenotip. Karakteristika H fenotipa je visoka elastičnost i niska rastezljivost, povišena rekrutabilnost pluća i samim time kraće trajanje dana bez respiratora i veći mortalitet. H fenotip i na CT prikazu ukazuje na povećanje težine pluća preko 1,5 kilograma. Kod podjele na kliničke karakteristike pacijenta prevalenciju od 42% sadrži fenotip bez komorbiditeta, duže trajanje simptoma i boljom rastezljivošću pluća. Dok prevalenciju od 22% ima fenotip teškog oblika koji je karakterističan za stariju populaciju uz teške komorbiditete i zatajenje organa. Većina istraživanja dokazuje prisutnost dvaju najkarakterističnijih fenotipova s obzirom na biokemiju, a to je na hiperupalni i hipoupalni fenotip. Iako je prevalencija hiperupalnoga fenotipa kod ARDS-a uzrokovanog SARS-CoV-2 virusom manja nego kod klasičnog oblika ARDS-a, prisutniji je i veći mortalitet. Prevalencija od oko 25% pripada hiperupalnoga fenotipu u kojem pronalazimo povišene markere upale, zatajenja organa, faktore koagulacije što posljedično tome dovodi to povećanog mortaliteta. Na istraživanjima daljnji zadatak je da pronađu najtočnije i najjednostavnije metode, markere za otkrivanje hiperupalnoga tipa ARDS-a s ciljem kvalitetnijeg terapijskog odgovora.

8. Sažetak

U prosincu 2019. godine dolazi do pojave pneumonije nepoznate etiologije u Wuhanu, Hubei provinciji u Kini. Tomografski prikaz pluća na CT uređaju kod Covid-19 oboljelih pacijenata tipično pokazuje bilateralne infiltrate s multiplim opacifikacijama poput zemljanog stakla (eng. ground glass), konsolidacije bez edema, a kod nekih i asimetrične edematozne lezije i atelektaze uz fibrozu. Znanstvenici pokušavaju fenotipizirati ARDS-a u Covid-19 infekciji s obzirom na kliničku sliku, CT prikaz, biokemijske markere i slično kako bi se mogao odrediti onaj fenotip koji sa sobom donosi veći mortalitet i kako bi se moglo kvalitetno pristupiti liječenju svakog pojedinog tipa. Prevalencija od 26,6% pripada drugom fenotipu koji ima povišene faktore koagulacije kao što su D-dimeri, protrombinsko vrijeme i aktivirano tromboplastinsko vrijeme. Pored faktora koagulacije fenotip dva ima i povišene markere disfunkcije organa poput laktata, kreatinina i troponina, ali i markere upale poput interleukina 6. Prevalencija od oko 25% pripada hiperupalnome fenotipu u kojem pronalazimo povišene markere upale, zatajenja organa, faktore koagulacije što posljedično dovodi to povećanog mortaliteta. Prijelaz iz jednog fenotipa u drugi pronalazi se u manje od 10% pacijenata što ukazuje na stabilnost fenotipova. Literatura ukazuje kako se hiperinflamatorni tip ARDS-a uzrokovan Sars-CoV-2 virusom može prepoznati po tri laboratorijska parametra s obzirom na promjenu koncentracije C reaktivnog proteina ili na udvostručenje koncentracije unutar 24 sata te koncentracijom feritina.

Ključne riječi: akutni respiracijski distres sindrom, Covid-19 infekcija, SARS-CoV-2 virus

9. Summary

In December 2019, pneumonia of unknown etiology occurred in Wuhan, Hubei Province, China. CT scan of the lung in Covid-19 patients typically shows bilateral infiltrates with multiple opacifications such as ground glass, consolidation without edema, and in some asymmetric edematous lesions and atelectasis with fibrosis. Scientists are trying to phenotype ARDS in Covid-19 infection with regard to the clinical picture, CT scan, biochemical markers and other differences in order to determine the phenotype that has higher mortality and to be able to create approach to the treatment of each type. The prevalence of 26.6% belongs to another phenotype that has elevated coagulation factors such as D-dimers, prothrombin time, and activated thromboplastin time. In addition to coagulation factors, phenotype two has elevated markers of organ dysfunction such as lactate, creatinine and troponin, but also markers of inflammation such as interleukin 6. The prevalence of about 25% belongs to the hyperinflammatory phenotype in which we find elevated markers of inflammation, organ failure, coagulation factors with increased mortality. Transition from one phenotype to another is found in less than 10% of patients indicating phenotype stability. The literature indicates that the hyperinflammatory type of ARDS caused by Sars-CoV-2 virus can be identified by three laboratory parameters due to the change in the concentration of reactive protein C or the doubling of the concentration within 24 hours and the concentration of ferritin.

Key words: acute respiratory distress syndrome, Covid-19 infection, SARS-CoV-2 virus

10. Literatura

1. Alessandri F. The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. *Resp Care*. 2018; 63: 92-101.
2. Bogdanović DM, Lupis T, Adanić M, Pavičić ŠJ. Akutni respiracijski distresni sindrom i drugi respiracijski poremećaji u sepsi. *Acta Medica Croat*. 2015; 69: 167-75.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 1573-82.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2013; 41: 580-37.
5. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1607-11.
6. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Inten Care Med*. 2004; 30: 51-61.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315: 788-800.
8. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome A 50th Birthday Review. *Am J Resp Crit Care Med*. 2017; 195: 860-70.
9. de Prost N, Pham T, Carteaux G, Mekontso Dessap A, Brun-Buisson C, Fan E, et al.; LUNG SAFE investigators; ESICM trials group; REVA network. Etiologies, diagnostic

- work-up and outcomes of acute respiratory distress syndrome with no common risk factor: a prospective multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):69.
10. Matthay M, Lorraine B, Zimmerman GA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Inv*. 2012; 122: 2731-40.
 11. Taylor Thompson B, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Eng J Med*. 2017; 377: 562-72.
 12. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Int Care Med*. 1992; 18: 319-21.
 13. Luo L, Shaver CM, Zhao Z, Koyama T, Calfee CS, Bastarache JA, et al. Clinical Predictors of Hospital Mortality Differ Between Direct and Indirect ARDS. *Chest*. 2017; 151: 755-63.
 14. McNicholas BA, Rezoagli E, Pham T, Madotto F, Guiard E, Fanelli V, et al.; ESICM Trials Group and the Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory FailurE (LUNG SAFE) Investigators. Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Secondary Analysis of a Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. 2019;47(9):1216-1225.
 15. Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit Care*. 2020; 102: 1-8.
 16. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-20.

17. Bos LDJ, Scicluna BP, Ong DSY, Cremer O, van der Poll T, Schultz MJ. Understanding Heterogeneity in Biologic Phenotypes of Acute Respiratory Distress Syndrome by Leukocyte Expression Profiles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(1):42-50.
18. Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, Ware LB, Bos LDJ, Sinha P, et al Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2136-52.
19. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):1244-52.
20. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhel FZ, Yasmine Rahali S, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine.* 2021;141:155428.
21. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):606-18.
22. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest.* 2001;120(4):1347-67.
23. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2385-96.
24. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al.; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.

25. Lindén VB, Lidegran MK, Frisé G, Dahlgren P, Frenckner BP, Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):489-95.
26. Gattinoni L, Vasques F, Quintel M. Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help?. *Crit Care*: 2018; 22: 171.
27. Vignon P, Evrard B, Asfar P, Busana M, Calfee CS, Coppola S, et al. Fluid administration and monitoring in ARDS: which management? *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2252-64.
28. Casey JD, Semler MW, Rice TW. Fluid Management in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Res Crit Care Med*. 2019; 40: 57-65.
29. Jia X, Malhotra A, Saeed M, Mark RG, Talmor D. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h. *Chest*. 2008;133(4):853-61.
30. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269.
31. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
32. Kirtipala N, Bharadwaj S, Kang SU. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Inf Gen Evolution J*. 2020; 85: 1-16.
33. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):343-60.

34. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502-5.
35. World Health Organisation.int [Internet]. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities [ažurirano 25. 04. 2021; citirano 25.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021>
36. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med.* 2020; 24: 6558-70.
37. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41: 1100-15.
38. Mason JR. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Resp J.* 2020; 55: 15-25.
39. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2.
40. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacqueroiz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020;17;369:m1470.
41. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4016-26.
42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.

43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
44. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103455.
45. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43.
46. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102.
47. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-17.
48. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
49. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med*. 2017; 195: 438–42.
50. Lascarrou JB, Gaultier A, Soumagne T, Serck N, Sauneuf B, Piagnerelli M, et al; COVADIS study group. Identifying Clinical Phenotypes in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Related to COVID-19: The COVADIS Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:632933.

51. Ranjeva S, Pinciroli R, Hodell E, Mueller A, Hardin CC, Thompson BT, Berra L. Identifying clinical and biochemical phenotypes in acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus disease-2019. *EClinicalMedicine*. 2021;34:100829.
52. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al; collaborators. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1201-8.
53. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, Brealey D, Cutler S, King C, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1209-18.
54. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e594-e602.
55. Jain A, Doyle DJ. Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology. *Inten Care Med*. 2020; 46: 1494-95.

11. Životopis

Igor Stević rođen je 16. rujna 1996. godine u Rijeci. Od rođenja živi u Buzetu gdje u periodu od 2003. do 2011. godine pohađao Osnovnu školu „Vazmoslav Gržalja“, a u periodu od 2011. od 2015. godine Srednju školu Buzet, smjer Opća gimnazija. Potom 2015. godine upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Sudjeluje kao član organizacijskog odbora Kongresa hitne medicine od 2019. godine. Za vrijeme studiranja radi za Nastavni Zavod za javno zdravstvo u provođenju nacionalne skrbi u sklopu rada na masovnom cijepljenju, rada na sortiranju uzoraka briseva noseva te kao demonstrator u kabinetu vještina u svrhu edukacije studenata u provođenju prve pomoći. U slobodno vrijeme se bavi volonterskim radom u društvu Crvenog križa Buzet te na Covid-19 odjelima. Aktivno se služi engleskim te pasivno talijanskim jezikom. Posjeduje B kategoriju upravljanja motornim vozilima.