

## **COVID-19: клиничке манифестације и исход болести**

Асист. др сци. мед. Никола Митровић<sup>1,2</sup>, Проф. др Драган Делић<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клинички центар Србије, Клиника за инфективне и тропске болести, Београд

<sup>2</sup>Универзитета у Београду, Медицински факултет, Београд

<sup>3</sup>Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

### **Сажетак**

*COVID-19 (corona virus disease of 2019)* представља глобални здравствени проблем јер је пандемија захватила готово све земље света. Клиничке манифестација се крећу од благих и готово асимптоматских облика болести, па до тешких, животно угрожавајућих, праћених респираторном инсуфицијенцијом, сепсом, септичким шоком и мултиорганском дисфункцијом. У питању је мултисистемска болест са могућношћу захватања различитих органских система. Поред општих, конституционалних симптома, присутни су симптоми и знаци захваћености, пре свега, респираторног система, али су могућа и оштећења срца и крвних судова, система коагулације (у виду хиперкоагулабилности), бубрега, јетре, гастроинтестиналног тракта, очију, уз различите дерматолошке манифестације. Најчешћи симптоми и знаци болести су повишена телесна температура уз слабост и малаксалост, мијалгију, аносмију и агеузију; кашаљ, диспнеа и тахипнеа су знаци развоја пнеумоније и тежих облика болести. По својој тежини *COVID-19* је најчешће блага и некомплицована болест (код око 80% болесника), док је животно угрожавајући облик присутан код око 5% болесника. Акутни респираторни дистрес синдром (АРДС) је најтежи облик болести, захтева кисеоничну потпору (најчешће у виду механичке вентилације), праћен је бројним и различитим компликацијама и високим леталитетом који је виши у односу на друге узроке АРДС. Од фактора ризика за развој тешког облика болести и смртног исхода на првом месту су године старости, тј. старије животно доба, затим хроничне кардиолошке, пулмолошке, нефролошке болести, малигнитети (било солитарни тумори или хематолошки) и различита стања имунодефицијенције (дуготрајна примена кортикостероида, биолошка или цитостатска терапија, урођене имунодефицијенције, СИДА). Свеукупно, леталитет од *COVID-19* износи око 3% на светском нивоу.

Након прележане болести, нарочито тежих облика, могуће је заостајање секвела у виду рестриктивне болести плућа са тешком фиброзом, смањење дифузионог плућног капацитета и свеукупно смањењем квалитета живота.

**Кључне речи:** *COVID-19*, клиничка слика, ток болести, компликације, исход болести

## Увод

Коронавирусна (CoV) инфекција која узрокује тежак акутни респираторни синдром (*Severe Acute Respiratory Syndrome– SARS-CoV-2*) представља глобални здравствени проблем и један од најактуелнијих проблема, не само у савременој инфектологији, него и целокупној медицинској патологији. Од појаве првих случајева инфекције овим вирусом почетком децембра 2019. године у Кини, интересовање за њу се у почетку постепено повећавало и било је локалног карактера. Од 31. децембра, када је пријављено првих 29 болесника са пнеумонијом чији је узрок био непознат, болест је ушла у жижу интересовања Светске здравствене организације (СЗО). У наредном, кратком временском периоду, утврђено је да се ради о новом CoV, који је због сличности назван *SARS-CoV-2*, а болест је названа *COVID-19*, што је акроним од *corona virus disease of 2019*. Истовремено, инфекција је почела да се шири не само у Кини, већ и у другим земљама Азије, а захваљујући савременом начину живота и глобалној комуникацији и у осталим деловима света. СЗО је 11. марта 2020. године прогласила пандемију. С обзиром на рапидно повећање броја новооболелих и утицај на готово све сфере друштва у целом свету, уложени су огромни напори стручњака из области медицине, али и других научних дисциплина, као и ресурси, у циљу утврђивања карактеристика ове нове болести. Проучаване су особине вируса, начини преношења, патофизиолошки механизми настанка и развоја болести, спектар клиничких испољавања, могућности дијагностиковања и потенцијалног лечења. Никада у историји хумане медицине није тако брзо стечена огромна количина информација и знања које се примењује у борби са овом болешћу. Тако на пример, уколико се у бази података *Medline* као појам за претраживање наведе *COVID-19* појављује се преко 55.000 радова, а *COVID-19 symptoms* више од 13.000 чланака [1]. Захваљујући томе и клиничка слика и начини испољавања болести су добро проучени и у великој мери јасно дефинисани.

## **Клиничка слика COVID-19**

Клиничка слика COVID-19 је веома разноврсна. Болест се може испољити комбинацијом различитих конституционалних (општих) симптома, уз симптоме и знаке захваћености, пре свега, респираторног тракта, али и других бројних органа и органских система. Због тога се COVID-19 може сматрати мултисистемском болешћу [2]. Инфекција настаје у контакту са инфицираном особом без обзира да ли има симптоме или је без симптома. Као и код осталих респираторних патогена, као што је вирус грипа или риновируси, сматра се да су за трансмисију SARS-CoV-2 најважније респираторне капљице дијаметра веће од 5-10  $\mu\text{m}$ , а које настају при кијању или кашљању, али и при говору, певању и шапутању. Преношење аеросолом, без директног контакта са инфицираном особом, је такође могуће, нарочито у условима продужене експозиције високој дози аеросола у затвореном простору. Такође, вирус је могуће пронаћи на пластичним површинама, и то 2-3 дана после контаминације, на подовима, кантама за ђубре, мишевима за компјутер, мобилним телефонима и другим предметима из околине, нарочито у здравственим установама, што може бити начин трансмисије [3].

Време инфективности инфициране особе није поуздано утврђено. Сматра се да почиње 2,3 дана пре почетка првих тегоба, достиже пик 0,7 дана пре почетка, а затим постепено опада наредних 7-10 дана [4]. С друге стране, детекција рибонуклеинске киселине (РНК) SARS-CoV-2 PCR методом у брису назо- или орофарингеалне слузнице је могућа знатно дуже. Тако је, у студији из Италије, просечно износила 30 дана од почетка симптома [5], у кинеској студији и до 42 дана [6]. Срећом, детекција вирусне РНК не значи истовремено и инфективност и истраживања су показала да није присутна када је ниво РНК  $<10^6$  копија/ $\text{ml}$  секрета респираторних путева [7]. Инкубација просечно износи 4-6 дана, што је у складу са другим коронавирусним инфекцијама (као што су SARS или MERS), а варира у опсегу од 2 до 14 дана [8]. Ипак, поједини прорачуни говоре да се код одређеног, малог броја болесника симптоми могу развити и након 14 дана активног мониторинга или карантина. Након периода инкубације, развија се асимптоматска или симптоматска инфекција.

### **1. Асимптоматска инфекција**

Особе са асимптоматском инфекцијом су врло значајне за динамику епидемије, али је одређивање њихове учесталости веома тешко. Можда су најпозданији подаци о њима добијени из “природног експеримента” који се догодио на крузеру *Diamond Princess* у којем се налазило укупно 3.711 особа из различитих делова света (САД, Канада, Јапан, Кина, Филипини, Аустралија). Након двонедељног карантина њих 712 су били позитивни, од којих су 410 (58%) били без симптома при иницијалном PCR

тестирању. Даљим праћењем ових особа показано је да је њих чак 77-89% остало асимптоматско, док су остали развили неке од симптома, тј. тада су били у пресимптоматској фази болести [9]. Највећи значај ових асимптоматских особа је тај што могу представљати извор инфекције, што је у више наврата показано, али је њихова права учесталост и даље непозната и предмет је истраживања. Свакако треба узети у обзир и могућност да неке од асимптоматских особа касније ипак развију симптоме и ово се обично дешава четвртог дана болести (од 3 до 7 дана) након иницијално позитивног *PCR* теста. Забележене су особе које су биле без икаквих тегоба, али свеобухватним праћењем након блиског контакта са *COVID-19* особама код њих је компјутеризованом томографијом (СТ) плућа откривено постојање пнеумоније. Оно што охрабрује је чињеница да се ове особе, по правилу, у потпуности опораве и сасвим ретко развијају хипоксију [10].

## **2. Симптоматска инфекција**

У протеклих девет месеци код болесника са *COVID-19* уочен је читав спектар симптома и знакова болести у различитој комбинацији и редоследу појављивања. Тежина клиничке слике се креће од благе и једва приметне, до веома тешке и животно угрожавајуће, праћене респираторном инсуфицијенцијом и системским манифестацијама у склопу сепсе, септичког шока и мултиорганске дисфункције. Почетак болести је обично неспецифичан, праћен слабошћу, малаксалошћу, боловима у мишићима, поремећајем укуса (агеузија) и мириса (аносмија). Затим наступа фебрилност која је најсталнији и најкарактеристичнији знак болести. Присутна је код 85-90% оболелих, са просечном висином 38,3°C. Код мањег броја оболелих телесна температура је преко 39°C [11]. Ипак, сматра се да је фебрилност мање учестала него код других коронавирусних инфекција (*SARS*, *MERS*), тако да одсуство фебрилност не гарантује и одсуство болести. Следећи симптом по учесталости је сув кашаљ и он је присутан код 2/3 болесника, а затим осећај недостатка ваздуха – диспнеја, која се јавља код нешто мање од половине болесника. У великој метаанализи која је обухватила 660 испитаника, фебрилност је била присутна код 88,7%, кашаљ код 57,6%, а диспнеја код 45,6% [12]. Слични резултати су добијени и у једној другој великој студији – њихова учесталост се кретала 77,8% за фебрилност, 68,5% за кашаљ, али је диспнеја доказана у нешто мањем проценту од 21,9% [13]. Ове тегобе директно указују на пнеумонију у току *COVID-19*. Она је по свом карактеру вирусна, интерстицијална, различите тежине, и у даљем се току може компликовати бактеријском суперинфекцијом. У зависности од тежине може се потпуно повући након неколико месеци, али могу заостати хроничне плућне компликације [14].

Од општих симптома, изузев фебрилности, често се јављају слабост и малаксалост, као и друге неспецифичне тегобе као што су мијалгије, артралгије, главобоља. Њихова учесталост је 15-40%. Иако су често веома интензивне, не купирају се у потпуности аналгопиретицима и забрињавају болесника, степен њихове изражености нема никакве везе са тежином болести [11, 15, 16]. Релативно су често присутни и симптоми од стране гастроинтестиналног тракта, као што су пролив код 20% болесника, а у мањој мери и осећај мучнине, гађења и повраћање (код око 12%). Губитак осећаја укуса, абдоминални болови и грчеви су ређе присутни, у мање од 10% болесника [17]. Што се тиче симптома горњег респираторног тракта, као што су запушеност носа, ринореја, кијање, осећај гробања у гуши, промуклост, они су ретко заступљени, иако се ради о коронавирусној инфекцији. Ипак, већ почетком епидемије постало је јасно да су смањење осећаја мириса (хипоосмија) или његово потпуно одсуство значајани симптоми *COVID-19*, пре свега, у њеној диференцијацији према осталим респираторним инфекцијама. Тако, у истраживању спроведеном у Сан Дијегу које је обухватило и болеснике са “*flu-like*” симптомима, болесници са *COVID-19* су значајно чешће имали поремећај мириса у односу на друге узрочнике (65% насупрот 22%) [18]. Сходно томе, комбинација симптома која укључује аносмију, осећај умора, перзистентан сув кашаљ и губитак апетита (нарочито са агеузијом) јасно указује на *COVID-19*. Ови резултати су добијени у Великој Британији на чак 2.618.862 испитаника, преко специјално за ту намену дизајниране мобилне апликације [19].

**Неуролошки симптоми.** Неуроинвазивни потенцијал корона вируса је добро познат. *SARS-CoV-2* инфекција поред аносмије (што се и доводи у могућу везу са оштећењем олфакторног булбуса) и агеузије, и осећаја нестабилности и поремећај концентрације, може узроковати поремећај свести, епи напад и делиријум, нарочито у тешким случајевима болести [20]. Након опоравка, заостајање депресије, анксиозности и инсомније су, такође, честе забележени. У патогенези доказане енцефалопатије, код тешко оболелих, остаје нејасно да ли је она последица дејства цитокина, примењених лекова (аналгетика, седатива, опиоида) и/или специфичног дејства *SARS-CoV-2* инфекције. Такође, регистровани су и *Guillain-Barre* синдром, *Miller Fisher*-ов синдром и кранијални полинеуритис [21]. Који је потенцијални пут неуроинвазије *SARS-CoV-2* (транссинаптички преко инфицираних неурона, преко олфакторних путева, инфекцијом васкуларног ендотела током виремије, леукоцитном миграцијом кроз хемато-енцефалну баријеру) остаје нејасно и потребна су допунска истраживања. Интензивна главобоља, као чест споменути симптом, могла би патофизиолошки настати активацијом завршетака тригеминалних нерава било директно вирусом *SARS-CoV-2* или индиректно преко циркулишућих проинфламаторних цитокина, хипоксије или васкулопатије. На ове могућности указују њене најчешће карактеристике: обострана, локализована

фронтално, паријето-темпорално или периорбитално, пулзирајућег карактера или у виду притиска, средњег до тешког интензитета, слабо реактивна на аналгетике [16].

**Кардиоваскуларни поремећаји и хиперкоагулабилност.** Током *COVID-19* могуће су различити кардиоваскуларни поремећаји, који се клинички испољавају, обично, као акутно кардијално оштећење са кардиомиопатијом, вентрикуларним аритмијама и хемодинамском нестабилношћу, уз одсуство артеријске коронарне болести. *SARS-CoV-2* може имати директне и/или индиректне ефекте на срце, нарочито код особа са преегзистентним кардиоваскуларним болестима. Могућа је директна инфекција кардиомиоцита, перичита и фибробласта која доводи до оштећења миокарда, а сматра се да су од значаја и ефекти кардиотоксичних цитокина и антителима посредовани механизми. Овим механизмима потребно је додати и могућност оштећења хипоксијом, микроваскуларна оштећења коронарних крвних судова, инфекцију ендотелијалних ћелија, дифузну инфламацију или дејство лекова (као што је хидроксихлорокин). Спектар клиничких презентација и најчешћих симптома и знакова је представљен у табели 1 [22-24].

**Табела 1.** Спектар клиничких манифестација кардиоваскуларног оштећења током *COVID-19*

Клиничка презентација	Основне карактеристике, симптоми, знаци
Акутни коронарни синдром – инфаркт срца	Болови у грудима, повишење кардиоспецифичних ензима у крви (тропонин, <i>CK MB</i> , <i>LDH</i> ), поремећај кинетике срчаног мишића, промене на ЕКГ
Оштећење срца без поремећаја коронарних крвних судова	Повишење вредности кардиоспецифичних ензима, уз могуће, али не и обавезно присуство специфичних симптома
Аритмије рада срца	Суправентрикуларне аритмије, вентрикуларна тахикардија и фибрилација, поремећаји спровођења импулса
Срчана инсуфицијенција (уз могућ кардиогени шок)	Која је у везу са: новонасталом систолном дисфункцијом, миокардитисом или миоперикардитисом, кардиомиопатијом узроковином цитокинима, стрес-кардиомиопатијом, посредована другим факторима (као што је суправентрикуларна или вентрикуларна аритмија...), акутна или хронична систолна дисфункција
Перикардијална ефузија	Са или без тампонаде срца
Тромбоемболијске компликације	Артеријски тромбоемболизам, дубока венска тромбоза, интракардијални тромб, микроваскуларни тромби, плућна емболија, цереброваскуларни инсулт

*CK MB* – креатин киназа-МБ; *LDH* – лактат дехидрогеназа

Препознавање ових стања је веома значајно, јер несумњиво утичу директно на исход болести. Што се њиховог третмана тиче, не постоје усаглашени ставови и подаци су добијени само из малих серија случајева. Примењују се општи и већ усвојени принципи лечења не-*COVID* кардиоваскуларних стања, свакако у консултацији са кардиологом [25].

*COVID-19* је повезан са хиперкоагулабилним стањем. Велики број студија је указао на велику учесталост дубоких венских тромбоза и тромбоемболијских стања код ових болесника, нарочито у случају тешких облика болести. Преваленција се креће од 25 до 43% [26,27]. Оно што је још важније, у појединим студијама, као што је она спроведена у Амстердаму, добијени су резултати да употреба уобичајене профилаксе дубоке венске тромбозе није утицала на њено настајање [28]. Као лабораторијски показатељ поремећаја коагулације региструје се повишен фибриноген и д-димер, са дискретно продуженим протомбинским временом (ПВ) и парцијалним тромбoplastинским временом (аПТТ), док је број тромбоцита или благо повишен (тромбоцитоза) или лако снижен (тромбоцитопенија). На тај начин, ово стање се јасно разликује од дисеминоване интраваскуларне коагулације (ДИК) која се може развити, обично, код тешких болесника. Ови поремећаји коагулације настају у сложеној интеракцији оштећења ендотела крвних судова, било директно њиховом инфекцијом *SARS-CoV-2* или индиректно медијаторима запаљења као што је *IL-6*, венском стазом, као и поремећајем концентрације коагулационих фактора (хиперфибриногемнија, повишен фактор VIII) и хипервискозности крви [29]. Манифестације поремећаја коагулације, као што је настанак микротромба су регистровани и у плућима, што допунски отежава клиничку слику *COVID*-пнеумоније, а сматра се да прави и основну разлику у односу на класични не-*COVID* акутни респираторни дистрес синдром (АРДС). Тако, пажљивом анализом плућног ткива болесника са *COVID-19* и њиховим поређењем са плућима умрлих од грипа, уочено је да у плућима код *COVID-19* постоји тешко ендотелијално оштећење повезано са интрацелуларним присуством вируса уз деструкцију ћелијске мембране, као и широко дистрибуирана микроангиопатија са тромбозама малих крвних судова и микротромбима алвеоларних капилара, и то чак девет пута учесталије у односу на плућа оштећена вирусом грипа [30]. Такође, описани су и настанак акутног плућног срца код тешко оболелих, а сматра се да се као последица може очекивати и каснији настанак плућне хипертензије и хроничног плућног срца [14].

**Манифестације оштећења бубрега.** *SARS-CoV-2* поред плућа, ендотела, срца, мозга, има тропизам и према бубрезима и јетри, што све заједно *COVID-19* чини мултисистемском болешћу. Вирус је регистрован у свим бубрежним структурама, са предоминантним тропизмом према гломерулским

ћелијама. Ово би могло објаснити релативно честе манифестације бубрежног оштећења током *COVID -19*, од благих, до изражених са бубржном инсуфицијенцијом која захтева хемодијализу. Оштећења бубрега су присутна, пре свега, код тешких облика болести, али и код блажих [31, 32]. Тако, у студији спроведеној у Америци која је обухватила 236 *COVID -19* особа које су захтевале третман у јединици интензивног лечења, чак 78% је развило знаке бубрежног оштећења, а више од трећине је захтевало примену хемодијализе [15]. У шпанској студији која је обухватила 36 болесника са бубрежном инсуфицијенцијом, којима је била потребна хемодијализа, њих 30,5% је преминуло. Од њих 36, код половине дошло је до клиничког погоршања стања у виду хипоксије, потребе за већом кисеоничком потпором и прогресијом радиолошког налаза на плућима, а управо међу њима смртност је била двоструко већа (61,1%) [32]. Из овога се може закључити да је бубрежно оштећење код ових болесника често, али истовремено његова прогресија до потребе за хемодијализом, уз погоршање клиничког стања, представља изражен негативан прогностички знак за смртни исход.

**Промене на кожи.** Током пандемије *COVID -19* описане су различите промене на кожи и слузницама. Једна од најкарактеристичнијих је промена на дисталним деловима прстију стопала у виду ерирематозних или ливидних макула, плакова и нодула. Промене могу бити болне, праћена сврабом или су асимптоматске. Настају због поремећаја коагулације и инфламације зида малих крвних судова, али се не може искључити ни хиперсензитивна реакција. Интересантно је нарочито што ове промене нису показатељ тежине болести и могу се јавити и код благих облика болести [33]. Такође, могу се појавити и друге промене на кожи као што су везикуле и пустуле на ерирематозној основи (ове промене могу личити и на промене код варичеле), макулопапуле, урикарисалне лезије, ливедо, некроза, папулосквामозне промене, петехије. Везикуле обично избијају у раним фазама болести, пре појаве симптома (у 15% случајева) или око трећег дана, а обично су локализоване на трупу, ретке су и нису праћене сврабом [34]. На слузници у устима појављују се болне ерозије и улцерације, ерирематозна поља и афте, а могућа је појава и опсежнијих промена у виду гингивитиса. Ове промене могу подсећати на оне изазване вирусом *herpes simplex* или другим вирусима [35].

**Офталмолошке манифестације.** Најзначајнија офталмолошка манифестација *COVID -19* је фоликуларни коњунктивитис који се може појавити на самом почетку болести или нешто касније. Доказано је присуство *SARS-CoV-2* у сузама и коњунктивалном брису, што може бити начин његовог преношења. Обично је билатералан, а тегобе укључују црвенило и коњунктивалну хиперимију, хемозу, епифору и појачану секрецију суза [36]. Такође, код појединих болесника уочене су и



промене на ретини и то у нивоу ганглионских ћелија, тако да би се могло очекивати да ће поједини болесници имати и трајно оштећење вида.

### **Зашто је COVID -19 мултисистемска болест?**

У почетку се сматрало да је COVID -19 респираторна инфекција, али се касније испоставило да је у питању комплексна, мултисистемска болест. Разлог за то је, у најмању руку, тројак. SARS-CoV-2 напада ћелије домаћина везујући се својим спајк гликопротеином (S) за металопептидазу названу ангиотензин-конвертујући ензим 2 (ACE-2), као функционални рецептор који је готово убиквитаран и присутан у различитим ткивима организма. Налази се у оралној и назалној мукози, назофаринксу, плућима, бубрезима, мозгу, срцу, слезини, јетри, желуцу, танком цреву, колону, лимфним чворовима, тимусу, коштаном сржи. За COVID -19 нарочито је значајно присуство ових рецептора у алвеоларним епителним ћелијама плућа, као и ендотелним и мишићним ћелијама артерија и вена у свим органима где су испитивања вршена. Следећи разлог мултисистемског оштећења би био имунски одговор инфицираног домаћина који, уколико је сувише екстензиван, доводи до хиперинфламаторног синдрома – цитокинске „олује“. Овај синдром се карактерише екстремним концентрацијама проинфламаторних цитокина, као што су фактор туморске некрозе-алфа (*TNF- $\alpha$* ), различити интерлеукини (нарочито *IL-6*) и хемокини, што за последицу има мултиорганску дисфункцију. И као трећи значајан фактор појављује се системска коагулопатија са широко распрострањеним тромбоемболијским компликацијама. За ову хиперкоагулабилност су одговорни експресија ткивног фактора под утицајем активираних мононуклеарних ћелија и *IL-6*, као и директна вирусна инфекција ендотелних ћелија са ослобађањем активатора плазминогена и мултимера *von Willebrand*-овог фактора. Сви ови процеси, који се међусобно преплићу, заједнички доводе до оштећења различитих органа и органских система [2].

### **COVID -19– тежина болести и могући прогностички фактори**

По својој тежини COVID -19 се може испољити као блага и некомпљикована болест (која се јавља у 81% случајева), тешка болест (у 14% случајева) и животно угрожавајућа болест (код 5% болесника). Ова подела и њихова карактеризација је извршена анализом 72.314 болесника из Кине, а резултати су објављени у априлу месецу [37].

### **A. Некомпликована болест**

Код овог облика болести могу бити присутне различите тегобе, али су болесници без пнеумоније, или је она сасвим блага. Након просечне инкубације од пет дана, болест почиње сувим кашљем и ниском фебрилношћу, обично са поремећајем укуса и мириса. Присутни су осећај умора, мијалгије, главобоља, лош апетит. Уколико је присутна пнеумонија, она је блага и открива се само рутински рађеним радиолошким прегледима, обично ЦТ прегледом грудног коша. Диспнеја није присутна, а број респирација је нормалан. Ови болесници, по правилу, не захтевају хоспитализацију, болест обично траје око недељу дана (код 90%) и спонтано се у потпуности опорављају. Иако код 10% ових болесника тегобе трају и током друге недеље од почетка симптома, њихово перзистирање је обично повезано са прогресијом болести и развојем теже пнеумоније, нарочито код старих и особа са коморбидитетима [38].

### **Б. Средње тешка болест**

Код ових болесника општи симптоми су перзистентнији, кашаљ израженији, могућ је и осећај лаког недостатка ваздуха при физичкој активности. Тахипнеја је блага, број респирација је око 20-25/мин, а сатурација хемоглобина кисеоником ( $SpO_2$ ) нормална или лако снижена. Ови болесници се обично лече у хоспиталним условима и могу повремено захтевати кисеоничну потпору ниског протока.

### **В. Тешка болест**

Код овог облика болести пнеумонија је унапредовала, тако да на то симптоми и знаци болести јасно указују. Може се развити у раним фазама болести, неколико дана од почетка првих симптома, али клиничка запажања типично описују прогресију болести током две фазе. У почетку присутне су благе до умерене тегобе, које су праћене постепеним погоршањем респираторних симптома, обично 9-12 дана од почетка болести. Ово клиничко погоршање се дешава паралелно за радиографском прогресијом болести у виду дифузног ширења промена опациитета млечног стакла у плућима на ЦТ прегледу [39, 40]. Присутан је изражен и учестао кашаљ, диспнеја, болесници су крајње малаксали, адинамични, апетит изразито слаб, сан је поремећен. Клинички знаци који се прегледом могу открити су: тахипнеја (број респирација  $\geq 30$ /мин),  $SpO_2 \leq 93\%$ , однос између парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви ( $PaO_2$ ) изражен у милиметрима живиног стуба ( $mmHg$ ) и фракције кисеоника у удахнутом ваздуху ( $FiO_2$ ) –  $PaO_2/FiO_2$  испод 300, и/или присуство плућних инфилтрата на ЦТ плућа  $>50\%$ . Ови болесници захтевају хоспитализацију, кисеоничну потпору и примену различитих модалитета лечења. Јавља се у 14% случајева.

### Г. Критично оболели болесници

Код овог најтежег облика болесници су директно животно угрожени. Они имају толико изражену пнеумонију да је праћена респираторном инсуфицијенцијом – клиничка слика АРДС, септички шок и/или знаке синдрома мултиорганске дисфункције (МОДС). Њихова учесталост је 5% од укупног броја оболелих [37].

### Акутни респираторни дистрес синдром и његове компликације

Акутни респираторни дистрес синдром (АРДС) преставља најтежи облик оштећења плућа изазван *SARS-CoV-2* инфекцијом и манифестује се израженом респираторном инсуфицијенцијом која захтева озбиљну кисеоничну потпору (обично инвазивну – механичку вентилацију). Представља акутно, дифузно, инфламаторно оштећење плућа, које доводи до повећане плућне васкуларне пропустљивости, повећања тежине плућа и губитка вентилаторних делова плућног паренхима (Берлинска дефиниција из 2012). Главна клиничка обележја су хипоксемија, присуство билатералних плућних засенчења, мешање артеријске и венске крви (“шантовање”), повећање мртвог простора, смањење плућне комплијансе, односно растегљивости плућа при одређеном притиску удахнутог ваздуха [41]. У односу на друге узрочнике, код *COVID -19* се АРДС развија релативно касно (просечно 6,5 дана од почетка болести), иако је могуће да се појави раније, и 2,5 дана од почетка [42, 43]. Диспнеја је доминантан симптом, а тахипнеја знак болести и настају због хипоксемије, док је хиперкапнија ретка. По својој тежини АРДС може бити благ, умерен и тежак, а класификација је извршена на основу степена хипоксије. Као референтни параметар се узима однос  $PaO_2$  и  $FiO_2$  (Табела 2).

**Табела 2.** Класификација акутног респираторног дистрес синдрома током *COVID -19* по тежини

Облик АРДС по тежини	Карактеристике АРДС
Благи АРДС	$200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (при $PEEP$ или $CPAP \geq 5 \text{ cm H}_2O$ )
Умерени АРДС	$100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (при $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$ )
Тешки АРДС	$PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (при $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$ )

АРДС – акутни респираторни дистрес синдром;  $PaO_2$  – парцијални притисак кисеоника у артеријској крви у  $\text{mmHg}$ ;  $FiO_2$  – фракција кисоника у удахнутом ваздуху;  $PEEP$  – позитивни притисак на крају ексиријума;  $CPAP$  – континуиран позитивни притисак.

Као честе компликације АРДС у *COVID -19* јављају се: акутна бубрежна инсуфицијенција (некада са потребом за хемодијализом), повећање вредности јетрених ензима као одраз оштећења јетре, акутно срчано оштећење са или без кардиомиопатије, перикардитис са перикардијалном ефузијом, аритимије и изненадна срчана смрт. Њихова учесталост у студији спроведеној у Кини је за акутну бубрежну инсуфицијенцију износила 29% (од којих је половина захтевала хемодијализу), оштећење јетре такође 29%, а срчана оштећења код 23% оболелих [42]. Сепса, септички шок и мултиорганска дисфункција су такође могући, али изгледа да су ређи него код других стања која доводе до АРДС. Бактеријска суперинфекција плућа је релативно честа, чему доприноси не само интубација ових болесника и мехничка вентилација, већ и употреба имunosупресивних лекова (гликокортикоиди, инхибитори интерлеукина). И поред тога, захваљујући развијеним микробиолошких техникама бактеријске изолације и детекције и моћним антибиотицима, претпоставља се да бактеријска суперинфекција, ипак, не представља главни проблем код овог АРДС [44]. С друге стране, *COVID*-коагулопатија и хиперкоагулобилност, са стварањем микротромба у крвним судовима плућа је честа код ових болесника и сматра се да у знатној мери утиче на тежину АРДС и стопу смртности [30].

### **Фактори ризика за тешку болест**

Тежак облик болести се може јавити код било ког болесника са *COVID -19*. Регистровани су тешки облици код претходно здравих особа, без обзира на пол и узраст, навике, понашање, место живота или начин инфицирања. Ипак, анализирајући велики број болесника, мултицентрично и комбиновањем резултата различитих студија, идентификовани су фактори ризика за тешку болест, било појединачно или у комбинацији, без обзира на узраст. Приказани су у табели 3 [37, 45, 46]. Старије животно доба је, такође, јасно дефинисано као фактор ризика за тешку болест и препознато је од самог почетка епидемије. Можда су најрепрезентативнији пример за то резултати студије из Кине која је обухватила 44.672 болесника, од којих су 1.023 била са смртним исходом (општи леталитет 2,29%). Морталитет се значајно повећавао са годинама старости и тако је у узрасту између 70-79 година износио 8,0%, а код старијих од 80 година чак 14,8% [37].

**Табела 3.** Фактори ризика повезани са тешким обликом *COVID -19*: јасно дефинисани и претпостављени

<b>Фактори ризика за тешак облик <i>COVID -19</i></b>	
<b>Јасно утврђени</b>	<b>Претпостављени (још увек се испитују)</b>
Малигна болест (карцином)	Астма (умерено до тешак облик)
Хроничне бубрежне болести	Цереброваскуларне болести
Хронична опструктивна болест плућа	Хроничне неуролошке болести, као што је деменција
Стање имunosупресије након трансплантације солидних органа	Стање имunosупресије након трансплантације коштане сржи, имунодефицијенције, ХИВ инфекција, употреба кортикостероида или других имunosупресива
Гојазност ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	Цистична фиброза; фиброза плућа друге етиологије
Озбиљне срчане болести	Артеријска хипертензија
– срчана инсуфицијенција	Болести јетре
– болест коронарних артерија	Трудноћа
– кардиомиопатија	Пушење
Анемија српастих ћелија	Таласемија
Дијабетес мелитус тип 2	Дијабетес мелитус тип 1

*BMI* – индекс телесне тежине (*body mass index*)

Вредности лабораторијских анализа које су идентификоване као фактори ризика за тешку форму *COVID -19* су приказани у табели 4.

**Табела 4.** Биохемијске анализе као фактор ризика за тешку форму *COVID -19*

<b>Абнормалност</b>	<b>Гранична вредност за фактор ризика</b>	<b>Референтне вредности</b>
<b>Повећање у:</b>		
Д-димер	>1000 <i>ng/L</i>	<500 <i>ng/L</i>
Ц-реактивни протеин	>100 <i>mg/L</i>	<8,0 <i>mg/L</i>
Лактат дехидрогеназа	>245 <i>UI/L</i>	110 – 210 <i>UI/L</i>
Тропонин	>2x од горње граничне вредности	Ж: 0<9, М: 0–4 <i>ng/L</i>
Феритин	>500 <i>µg/L</i>	Ж:10-200, М: 30-300 <i>µg/L</i>
Креатин киназа	>2x <i>UNL</i>	40 – 150 <i>UI/L</i>
<b>Смањење у:</b>		
Лимфоцити (апсолутни број)	<800/ $\mu\text{L}$	1.800 – 7.700 / $\mu\text{L}$

Ж – жене; М – мушкарци; *UNL*– горња гранична вредност (*upper normal limit*)

Овде се могу додати и поремећај биохемијских параметара функције јетре (аспартат и аланин-аминотрасфераза, протромбинско време) и бубрежне функције (пре свега вредност креатинина) и тромбоцитопенија [11, 37, 45]. Иако ови биохемијски параметри представљају факторе ризика за тешку болест, они нису идентификовани као прогностички фактор исхода. Ипак, још у кинеској студији из фебруара месеца која је спроведена у Вухану, прогресиван пад у броју лимфоцита и прогресиван пораст д-димера током болести су јасно идентификовани као негативан прогностички фактор преживљавања [47]. Ова опсервација је потврђена и у накнадним истраживањима спроведеним у другим земљама. Истраживани су и остали предиктори тешке болести, а можда најбоље проучени су веза полиморфизма гена АБО система крвних група (крва група А је неповољнија) и респираторне инсуфицијенције. Доказана је позитивна предикција са концентрацијом вирусне РНК у секрету респираторних путева и крви са тежином болести, оштећењем органа (плућа, срце, бубрези) и коагулопатијом и смртношћу [48, 49].

### **Исход и последице**

Свеукупна смртност (леталиет) од *COVID -19* износи 3,04%. Ова вредност је прилично уопштена и потребно је пажљиво анализирати, с обзиром да је у различитим земљама и у различитим временским периодима значајно варирала. На пример, у мају је у Сингапуру леталитет износио 0,07%, у Белгији 16,7%, у Русији 1,15%, а у Француској 15,3%. Ова дискрепанција настаје под утицајем више фактора, од којих су најзначајнији фаза епидемије током времена, популација која је захваћена инфекцијом (на ово нарочито утиче старост болесника), различита политика тестирања (која пре свега зависи од финансијских и техничких капацитета земаља) и мера за сузбијање инфекције [50, 51].

Са друге стране, опоравак болесника траје различито дуго и на њега утичу, пре свега, старост болесника, коморбидитети и тежина болести. По прорачунима СЗО време потребно за опоравак од благе инфекције износи две недеље, а за тешку болест од три до шест недеља. Мора се узети у обзир да се поједини симптоми, као што су умор, кашаљ, субјективни осећај лошијег здравља и немогућност повратка нормалним активностима, могу дуго времена одржавати по прележаној инфекцији.

Што се опоравка плућа и респираторне функције тиче, претпоставља се да код болесника без претходних плућних болести, секвеле зависе од тежине болести. Процес фиброзе се дешава већ

након три недеље од почетка болести, а трајне плућне компликације (рестрикција функције, сужење малих дисајних путева) су регистровани већ две недеље након завршетка хоспиталног лечења. Код болесника са благим обликом болести, комплетна или скоро комплетна резолуција плућних промена се дешава унутар шест месеци од појаве првих симптома. Код болесника са тежим обликом болести, који су захтевали хоспитализацију, али не и лечење у јединицама интензивне неге, опоравак се дешава током 12 месеци. Код болесника са најтежим обликом болести, нарочито код оних који су захтевали механичку вентилацију, плућне манифестације ће перзистирати у облику рестриктивне болести плућа, смањења плућног дифузионог капацитета и фиброзе, што ће директно утицати на смањење квалитета живота [14].

## Литература

1. National Library of Medicine, The National Center for Biotechnology Information. MEDLINE. Keywords for searching MEDLINE: COVID-19, COVID-19 symptoms. Dostupno preko: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Preuzeto: 16.9.2020.
2. Roberts CM, Levi M, McKee M, et al. COVID-19: a complex multisystem disorder. *Br J Anaesth* 2020; 125(3):238–42.
3. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, WuhanChina, 2020. *Emerging Infect Dis* 2020; 26(7):1583–91.
4. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
5. Mancuso P, Venturelli F, Vicentini M, et al. Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. *BMJOpen* 2020; 10(8):e040380
6. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa460 doi: 10.1093/cid/ciaa460
7. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581(7809):465–9.
8. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* 2020; 9(2):538.
9. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383(9):885–6.

10. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020; 221(11):1770–4.
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708–20.
12. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623.
13. Li Y, Zhao K, Wei H, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol* 2020; 190(1):e24–e27.
14. Raghu G, Wilson K. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet* 2020; 8(9):839–42.
15. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; 369:m1996.
16. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache* 2020; doi: 10.1111/head.13856.
17. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24):759–65.
18. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10(7):806–13.
19. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(7):1037–40.
20. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23):2268–70.
21. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; 95(5):e601–e605.
22. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* 2020; 141(23):1903–14.
23. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7):751–3.
24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–8.
25. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015; 132(22):e273–e280.



26. Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48(9):e783–e790;
27. Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* 2020; 142(2):114–28.
28. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(8):1995–2002.
29. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020; 1;41(32):3038–44.
30. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2):120–8.
31. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383(6):590–2.
32. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int* 2020; 98(1):27–34.
33. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1):e61–e63.
34. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1):280–5.
35. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis* 2020; doi: 10.1111/odi.13382.
36. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, et al. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med* 2020; 59(1):137–40.
37. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13):1239–42.
38. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1985.
39. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020; 323(16):1545–6.
40. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506.
41. Nešković V. Akutni respiratorni distres sindrom odraslih i mehanička ventilacija. *SJAIT* 2014; (1-2):117–26.
42. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020; 8(5):475–81.

43. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323(16):1612–4.
44. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382(24):2372–4.
45. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054–62.
46. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Who Is at Increased Risk for Severe Illness? - People of Any Age with Underlying Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> Pristupljeno 20. Septembra 2020.
47. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–9.
48. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2020283. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
49. Xu D, Zhou F, Sun W, et al. Relationship Between serum SARS-CoV-2 nucleic acid(RNAemia) and Organ Damage in COVID-19 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1085. doi: 10.1093/cid/ciaa1085.
50. Stafford N. Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low. *BMJ* 2020;369:m1395.
51. Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. Covid-19 fatality is likely overestimated. *BMJ* 2020; 368:m1113