

# Pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom

---

**Horvat, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:469278>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ana Horvat**

# **Pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## KRATICE

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

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

DAD – difuzno alveolarno oštećenje (engl. *diffuse alveolar damage*)

FiO<sub>2</sub> – frakcija udahnutog kisika

GGO – infiltrati tipa zrnatog stakla (engl. *ground glass opacification*)

HFNC – visokoprotočni nosni kateter (engl. *high-flow nasal cannula*)

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

JAK – Janus kinaza

LDH – laktat dehidrogenaza

MERS – bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*)

MERS-CoV – bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirus (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*)

NT-proBNP – natriuretski peptid

PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

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

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

RTG – rentgen

SARS – teški akutni respiratorni sindrom (engl. *severe acute respiratory syndrome*)

SARS-CoV – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)

SARSr-CoV – engl. *SARS-related coronaviruses*

TLR – *Toll-like* receptor

TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. SARS-CoV-2.....	5
2.1. Početak pandemije .....	5
2.2. Struktura SARS-CoV-2 virusa .....	5
2.3. Patogeneza SARS-CoV-2 virusa .....	7
2.4. Način širenja SARS-CoV-2 virusa .....	8
2.5. Imunološki odgovor domaćina na infekciju .....	9
2.6. Čimbenici povezani s težinom i kliničkim ishodom COVID-19 bolesti.....	10
2.7. Kliničke karakteristike SARS-CoV-2 infekcije .....	11
3. PNEUMONIJE UZROKOVANE SARS-CoV-2 VIRUSOM .....	13
3.1. Definicija pneumonije .....	13
3.2. Patogeneza SARS-CoV-2 pneumonije.....	13
3.3. Klinička slika SARS-CoV-2 pneumonija.....	14
3.4. Dijagnoza SARS-CoV-2 pneumonija.....	14
3.4.1. Lančana reakcija polimerazom nakon obrnutog prepisivanja (engl. <i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i> , RT-PCR).....	14
3.4.2. Laboratorijski nalaz .....	15
3.4.3. Slikovne pretrage.....	15
3.4.3.1. Rentgen prsnog koša.....	15
3.4.3.2. Kompjuterizirana tomografija (CT) prsnog koša .....	17
4. KOMPLIKACIJE .....	19
4.1. ARDS.....	19
4.2. Plućna fibroza .....	20
4.3. Plućna hipertenzija i plućna embolija.....	20
4.4. Pneumotoraks .....	21
4.5. Bakterijska superinfekcija .....	22
5. LIJEČENJE.....	24
5.1. Antivirusno liječenje.....	24
5.1.1. Remdesivir.....	24
5.1.2. Kombinacija nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid).....	26

5.1.3.	Ostali antimikrobni lijekovi.....	26
5.2.	Imunomodulacijsko liječenje.....	26
5.2.1.	Kortikosteroidi.....	26
5.2.2.	Antagonisti IL-6 .....	27
5.2.3.	Baricitinib.....	27
5.2.4.	Monoklonska protutijela.....	28
5.3.	Simptomatsko liječenje.....	28
5.3.1.	Nadomjesna terapija kisikom .....	28
5.3.2.	Mehanička ventilacija.....	28
5.3.3.	Antitrombotska i antikoagulacijska terapija .....	29
5.3.4.	Antipireza .....	29
6.	ZAKLJUČAK .....	30
7.	ZAHVALE.....	31
8.	LITERATURA .....	32
9.	ŽIVOTOPIS .....	39

# SAŽETAK

## **Pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom**

**Ana Horvat**

SARS-CoV-2 virus novootkriveni je koronavirus koji uzrokuje bolest COVID-19. Virus ima visoku stopu transmisije te je vrlo infektivan pa se infekcija nakon pojave prvih slučajeva u Kini veoma brzo proširila na druge države, a ubrzo zahvatila i čitav svijet pokrenuvši jednu od najvećih pandemija u povijesti čovječanstva. Klinički znakovi COVID-19 mogu varirati od umjerenih do teških, a u određenog broja zaraženih javlja se asimptomatski oblik bolesti. Najčešći su simptomi vrućica, umor, suhi kašalj, kratak dah, dispneja, a rjeđe se javljaju i glavobolja, grlobolja, rinoreja te gastrointestinalni simptomi (povraćanje, proljev). Prema težini simptoma COVID-19 može se podijeliti na blagi oblik, srednje teški oblik s blažom pneumonijom, teški oblik s teškom pneumonijom i kritični oblik bolesti. U većine zaraženih nastupi blagi oblik bolesti, ali stariji bolesnici i oni s predstojećim bolestima i komorbiditetima češće razvijaju teški ili kritični oblik bolesti koji zahtijeva liječničku pomoć. Teški oblik COVID-19 udružen je s atipičnom pneumonijom nastalom oštećenjem plućnog parenhima uslijed prejake imunološke reakcije domaćina na SARS-CoV-2 virus i pojačanog otpuštanja proupalnih citokina (citokinska oluja). COVID-19 pneumonija je intersticijska upala pluća koja se u teškom obliku prezentira teškom hipoksijom, a može progredirati do ARDS-a, septičkog šoka i respiratornog zatajenja. Pokazalo se da je klinička slika i tijek pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom teži u starijih te u bolesnika s kroničnim bolestima poput arterijske hipertenzije, dijabetesa, srčanih bolesti. Od komplikacija uslijed infekcije SARS-CoV-2 virusom i COVID-19 pneumonije najčešće se pojavljuju ARDS, plućna fibroza, plućna embolija, pneumotoraks i bakterijska superinfekcija. Za postavljanje dijagnoze pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom potrebno je potvrditi infekciju SARS-CoV-2 virusom pomoću RT-PCR-a. U laboratorijskom nalazu značajan je nalaz limfopenije, a slikovnim se pretragama prikazuju tipične promjene: na RTG-u pluća višestruka mrljasta zamućenja, a na CT-u subsegmentalna ili segmentalna zamućenja poput zrnatog stakla (engl. *ground glass*). Trenutno je za liječenje bolesnika s COVID-19 u Hrvatskoj dostupna peta verzija Smjernica za liječenje oboljelih od COVID-19 prema kojoj se liječenje provodi antivirusnim i imunomodulacijskim lijekovima, a simptomatska se terapija provodi u obliku nadomjesne terapije kisikom, antitrombotske terapije i antipireze.

**Ključne riječi:** SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonija, ARDS



# SUMMARY

## **Pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus**

**Ana Horvat**

SARS-CoV-2 virus is a newly discovered coronavirus that causes disease called COVID-19. The virus has a high transmission rate and is highly contagious. Thus, after the first cases in China, the infection quickly spread to other countries and continents and started one of the largest pandemics in human history. Clinical signs of COVID-19 can vary from moderate to severe, in some cases, an asymptomatic form of the disease occurs. The most common symptoms are fever, fatigue, dry cough, shortness of breath, dyspnea, and less common are headache, sore throat, rhinorrhea, and gastrointestinal symptoms (vomiting, diarrhea). According to the severity of symptoms, COVID-19 can be divided into mild form, moderate form with mild pneumonia, severe form with severe pneumonia and critical form of the disease. Most infected people develop a mild form of the disease, but older patients and those with previous chronic illnesses and comorbidities are more likely to develop a severe or critical form of COVID-19 which requires medical treatment. Severe form of COVID-19 is associated with atypical pneumonia caused by the damage of the lung parenchyma due to a strong immune response of the host to the SARS-CoV-2 virus and increased release of proinflammatory cytokines (cytokine storm). COVID-19 pneumonia is an interstitial pneumonia that presents with severe hypoxia in the severe form of COVID-19 and can progress to ARDS, septic shock, and respiratory failure. It has been shown that the clinical presentation and course of pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus is more severe in the elderly and in patients with chronic diseases such as arterial hypertension, diabetes, heart disease. The most common complications that occur during SARS-CoV-2 virus infection and COVID-19 pneumonia are ARDS, pulmonary fibrosis, pulmonary embolism, pneumothorax, and bacterial superinfection. To diagnose pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus, it is necessary to confirm SARS-CoV-2 virus infection by RT-PCR. Lymphopenia is significant in the laboratory test results and imaging shows typical changes: multiple blurred opacities on pulmonary X-ray, and subsegmental or segmental ground glass opacities on CT scan. Currently, the fifth version of the COVID-19 Guidelines for the Treatment of Patients with COVID-19 is available for the treatment of patients with COVID-19 in Croatia.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, ARDS

## 1. UVOD

Pneumonija ili upala pluća akutna je infekcija plućnog tkiva koja obuhvaća alveole i prostor između alveola, odnosno intersticij. (1) To je česta bolest koja je i dalje među vodećim uzrocima smrti male djece u zemljama u razvoju te starijih osoba s brojnim komorbiditetima u razvijenim zemljama.

Mnogi su mikroorganizmi etiološki čimbenici upale pluća, no s trajanjem aktualne pandemije novog humanog koronavirusa, sve se veća važnost i pozornost pridaje virusnoj etiologiji. Virusna je pneumonija složena bolest jer se često teško dijagnosticira, dijagnoza se obično temelji na isključivanju bakterijske etiologije, a liječenje može biti neučinkovito zbog malog broja dostupnih lijekova koji bi bili učinkoviti protiv virusa koji uzrokuju pneumoniju. (2) U novije vrijeme, sve veća dostupnost molekularnih metoda detekcije virusa poput polimerazne lančane reakcije (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) omogućila je bržu i točniju identifikaciju velikog broja virusa te je pridonijela povećanju potvrde virusne etiologije pneumonije i povećala svijest o virusima kao uzročnicima blažih, ali i teških respiratornih infekcija. (3)

Virusi iz porodice adenovirusa, metapneumovirusa, virusa parainfluence, respiratorni sincicijski virus te virusi influence A i B uzrokuju većinu slučajeva virusnih pneumonija s blažim simptomima i niskom smrtnošću. S druge strane, *Herpes Simplex virus*, *Citomegalovirus* i *Epstein-Barr virus* odgovorni su za teške i životno ugrožavajuće slučajeve pneumonija kod imunokompromitiranih pacijenata. (4)

Koronavirusi su se ranije prezentirali u obliku obične prehlade, ali tijekom posljednjih desetljeća otkriveni su humani koronavirusi koji su se povezivali s teškim respiratornim bolestima, a smatra se da je infekcija putem intermedijarnih prijenosnika sa životinja prešla na čovjeka. Godine 2003. otkriven je SARS-CoV virus koji je uzrokovao teški akutni respiratorni sindrom (engl. *severe acute respiratory syndrome*, SARS). Godine 2012. MERS-CoV (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) virus uzrokovao je bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*, MERS), a trenutno traje pandemija bolesti uzrokovane koronavirusom 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) uzrokovana novim teški akutni respiratorni sindrom koronavirusom (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*, SARS-CoV-2).

Otkriće SARS-CoV-2 virusa za koji se kasnije uspostavilo da uzrokuje COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) uslijedilo je nakon što je u prosincu 2019. godine u kineskom gradu Wuhan, u provinciji Hubei uočeno grupiranje slučajeva pneumonije uzrokovane nepoznatim uzročnikom. Nakon što je potvrđeno da je bolest uzrokuje novi tip humanog koronavirusa, virus je nazvan SARS-CoV-2, a bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19. (5)

SARS-CoV-2 virus karakteriziran je visokom stopom transmisije i visokom infektivnošću te je njegovo širenje rezultiralo pandemijom koja je proglašena u ožujku 2020. godine. Nakon dvije godine od proglašenja pandemije, u svijetu je prijavljeno više od 520 milijuna potvrđenih slučajeva COVID-19 te više od 6 000 000 smrtnih slučajeva. (6)

Većina zaraženih razvija simptome četiri do pet dana nakon izlaganja virusu, a klinički znakovi mogu varirati od umjerenih do teških, no potrebno je napomenuti da se u određenog broja zaraženih javlja asimptomatski oblik bolesti. Najčešći su simptomi vrućica, umor, suhi kašalj, kratak dah, dispneja, a rjeđe se javljaju i glavobolja, grlobolja, rinoreja te gastrointestinalni simptomi (povraćanje, proljev). (7)

Prema težini simptoma, COVID-19 može se podijeliti na blagi oblik, srednje teški oblik s blažom pneumonijom, teški oblik s teškom pneumonijom i kritični oblik bolesti, a definicija svakog od nabrojanih kliničkih oblika COVID-19 opisana je u Tablici 1.

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima (*Preuzeto iz: Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 5 od 08. veljače 2022.*)

(8)

<b>KLINIČKI OBLIK BOLESTI</b>	<b>DEFINICIJA</b>
<b>Asimptomatska infekcija</b>	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
<b>Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)</b>	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). (MEWS score: $\leq 2$ ) Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
<b>Srednje teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: $\leq 2$ ) Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
<b>Teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja $> 30$ udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: 3–4) Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$ , izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.
<b>Kritični oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti) (MEWS score: $\geq 5$ )

Većina oboljelih ima blagi oblik bolesti, dok je u starijih osoba te u osoba s predstojećim bolestima i komorbiditetima povećan rizik za pojavu teškog oblika bolesti koji zahtijeva liječničku pomoć.

Pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom, koje se pojavljuju u teškom obliku COVID-19, pripadaju skupini atipičnih virusnih pneumonija, a obilježene su vrućicom, kašljem, dispnejom i obostranim, najčešće subpleuralnim, plućnim infiltratima. (9) Ti su simptomi češće izraženiji i dugotrajniji u starijih osoba. Zabilježeni su slučajevi pneumonija povezanih s COVID-19 i u mlađih pacijenata, no kod njih je pneumonija češće bila jednostrana s blažom kliničkom slikom i bržim oporavkom. (10)

Tijekom više od dvije godine trajanja pandemije COVID-19 provedena su brojna istraživanja s ciljem razumijevanja patogeneze ove bolesti u svrhu uspješnijeg liječenja i sprječavanja neželjenih ishoda. S obzirom na još uvijek relativno brzo širenje i prilično velik javni značaj COVID-19, u ovom će se radu obraditi karakteristike SARS-CoV-2 virusa, patogeneza bolesti, klinička slika, dijagnostika, najčešće komplikacije te principi liječenja.

## 2. SARS-CoV-2

### 2.1. Početak pandemije

Tijekom prosinca 2019. godine u kineskom gradu Wuhan, u provinciji Hubei uočen je porast broja slučajeva pneumonije uzrokovane nepoznatim uzročnikom. U početku su se svi oboljeli epidemiološki povezivali s boravkom na lokalnoj veleprodajnoj tržnici morskih i drugih živih životinja Huanan Seafood Wholesale Market. (11) Uskoro je potvrđeno da je bolest uzrokovana novim tipom humanog koronavirusa. Međunarodni odbor za taksonomiju virusa (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses*) nazvao je virus SARS-CoV-2 (12), a Svjetska zdravstvena organizacija nazvala je bolest COVID-19. (5)

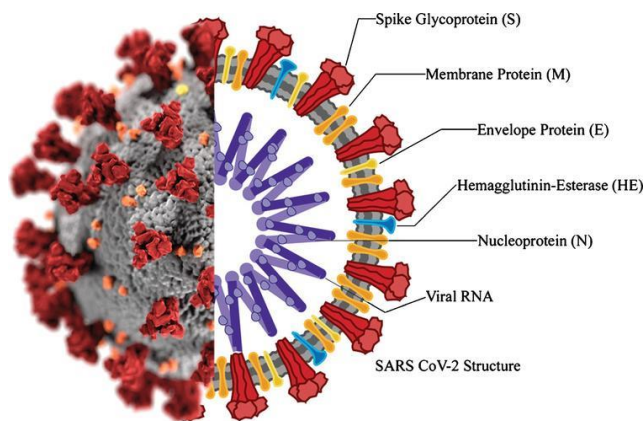
SARS-CoV-2 prenosi se s osobe na osobu putem respiratornog sustava i respiratornih kapljica prilikom bliskog kontakta, a zabilježen je i feko-oralni put prijenosa. Virus je karakteriziran visokom stopom transmisije i visokom infektivnošću te se, unatoč svim naporima da se spriječi širenje COVID-19, infekcija SARS-CoV-2 virusom proširila diljem Kine, a u siječnju 2020. godine bili su prijavljeni slučajevi u Tajlandu, Japanu i Južnoj Koreji (13), ali i izvan granica Azije. U Europi su prvi slučajevi zabilježeni u Francuskoj, a zatim su uslijedili i slučajevi u Njemačkoj, Rusiji, Finskoj, Italiji, Švedskoj, Španjolskoj i Belgiji. (14) U manje od tri mjeseca od pojave navedenog virusa, infekcija se proširila diljem svijeta na najmanje 114 država i uzrokovala više od 4 000 smrtnih slučajeva. Infekcija SARS-CoV-2 virusom tako je postala prijetnja globalnom zdravlju te je uzrokovala svjetsku javnozdravstvenu i gospodarsku krizu. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) proglasila je 11. ožujka 2020. COVID-19 globalnom pandemijom. (15) Nakon dvije godine od proglašenja pandemije, u svijetu je prijavljeno više od 455 milijuna potvrđenih slučajeva COVID-19 bolesti te više od 6 000 000 smrtnih slučajeva. (6)

### 2.2. Struktura SARS-CoV-2 virusa

Koronavirusi su ovijeni RNA virusi s pozitivnom jednolančanom molekulom RNA, veličine približno od 80 do 120 nm koji uzrokuju infekcije respiratornog sustava i probavnog trakta u ljudi i životinja. Do danas je poznato šest humanih koronavirusa od kojih dva mogu uzrokovati teške respiratorne bolesti i imati smrtni ishod. To su SARS-CoV koji je uzrokovao epidemiju u pokrajini Guandong u Kini tijekom 2002. i 2003. godine te MERS-CoV koji je 2012. na Bliskom Istoku uzrokovao bliskoistočni respiratorni sindrom. (16,17) Nakon što je u siječnju 2020. godine otkriven SARS-CoV-2 virus, ubrzo je sekvencioniran i njegov ukupni genom te je utvrđeno da se radi o novom beta koronavirusu čiji se nukleotidni slijed poklapa

79,0% sa slijedom virusa SARS-CoV, a 51,8% sa slijedom virusa MERS-CoV. Značajan je i rezultat poklapanja genoma s genomom koronavirusa izoliranog u šišmiša (engl. *bat-origin SARS-related coronavirus*), i to u 87,6-89,0% slijedova nukleotida. (18) Iako iz navedenog može zaključiti da su šišmiši vjerojatni rezervoar SARS-CoV-2 virusa, njihova ekološka odvojenost od ljudske vrste ukazuje na to da su druge vrste sisavaca bile posredni domaćini unutar kojih je SARS-CoV-2 virus razvio mutacije potrebne za učinkovit prijenos na čovjeka (19).

SARS-CoV-2 virus pripada rodu *Betacoronavirus* u koji spadaju i ranije spomenuti SARS-CoV, MERS-CoV te SARSr-CoV (*SARS-related coronaviruses*) izolirani u šišmiša. SARS-CoV-2 je ovijeni virus s jednolančanom pozitivnom RNA koja kodira za četiri strukturna proteina (protein membrane, protein nukleokapside, protein ovojnice te glikoprotein korona-izdanka (engl. *spike glycoprotein*)), zatim za 16 nestrukturnih proteina (proteini za transkripciju i replikaciju virusa) i osam pomoćnih proteina, koji su neophodni za replikaciju, a često posreduju imunoevazivnu aktivnost. (20) Nestrukturni i pomoćni proteini potiskuju sintezu proteina stanice domaćina i proizvodnju interferona (IFN) tipa 1. Sukladno tome, razine IFN tipa 1 niske su u perfernoj krvi pacijenata s teškim oblikom SARS-CoV-2 pneumonije. (21)

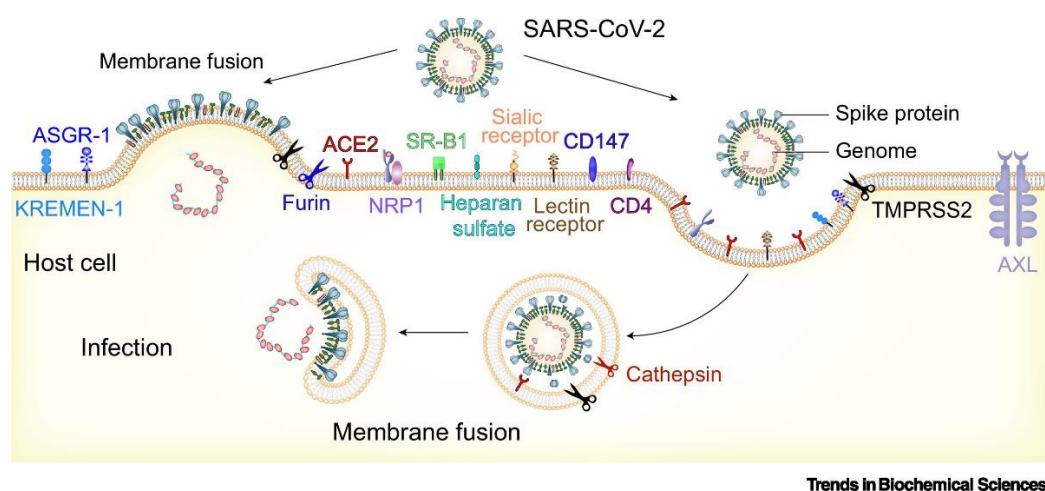


**Slika 1.** Prikaz strukture SARS-CoV-2 virusa

(Preuzeto iz: Yamamoto, Vicky i sur. 'COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications') (22)

### 2.3. Patogeneza SARS-CoV-2 virusa

Glavna determinanta virusnog tropizma je *spike* glikoprotein koji formira trimere na površini virusa koji strše s vanjske strane ovojnice poput izdanaka te virusu daju karakterističan izgled poput krune (lat. *corona*) po čemu je cijela porodica koronavirusa i dobila ime. *Spike* protein se sastoji od dvije podjedinice: podjedinice S1, koja se veže za ulazno mjesto virusa u stanice domaćina: angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) receptor, te podjedinice S2 koja posreduje u fuziji virusne i stanične membrane nakon koje virusni ribonukleoproteinski kompleks ulazi u stanicu domaćina. (23)



**Slika 2.** Ulazak SARS-CoV-2 virusa u stanicu domaćina

(Preuzeto iz: Peng R, Wu LA, Wang Q, Qi J, Gao GF. *Cell entry by SARS-CoV-2*) (24)

Replikacija i translacija virusnog genoma odvijaju se u strukturama zatvorenima lipidnom membranom u blizini endoplazmatskog retikuluma koje nastaju kao odgovor na infekciju SARS-CoV-2 virusom. Virusna replikacija započinje sintezom negativnih RNA kopija koje služe kao predlošci za sintezu novih pozitivnih kopija virusne RNA. Svaku novosintetiziranu pozitivnu RNA kopiju inkapsulira nukleokapsidni protein, a zatim se pridružuju i protein ovojnice i protein membrane te *spike* glikoprotein, a novonastali se virus oslobađa egzocitozom.

ACE2 je monokarboksipeptidaza na membrani brojnih stanica ljudskog organizma, no najveća ekspresija ACE2 primijećena je duž probavnog trakta, zatim u stanicama bubrega, testisa, žučnog mjehura te srca. (25) Ekspresija ACE2 receptora u dišnom sustavu čovjeka je rijetka i prati silazni gradijent duž respiratornog trakta. RNA koja kodira gen za ACE2 detektira se u 3-4% epitelnih stanica u nosu, manje od 1% stanica traheje (cilijarne i vrčaste stanice) te u manje od 1% p tipa 2. (26,27) Stoga, prilikom infekcije virus u organizmu domaćina najprije napada cilijarne stanice u nazofarinksu i traheji te sustentakularne stanice u mukozi olfaktornog



aparata. (28) U tim se stanicama zbiva translacija i umnažanje virusa što potiče imunološki odgovor domaćina na infekciju SARS-CoV-2 virusom. Proizvode se interferoni, kemokini i citokini. Interferoni autokrinim i parakrinim djelovanjem potiču proizvodnju interferonom stimuliranih gena koji imaju izravno ili neizravno (privlačenje imunoloških stanica) antivirusno djelovanje. Proizvodnja citokina istodobno potiče i razvoj adaptivnih B i T limfocita koji pomažu antivirusno djelovanje. Ako se virus ne eliminira urođenim ili adaptivnim imunološkim odgovorom iz gornjeg respiratornog trakta, aspiracijom kapljica iz nazofarinksa ili orofarinksa te postupnom diseminacijom duž traheobronhalnog stabla virusne čestice mogu dospjeti do donjeg dišnog sustava. (29) S druge strane, donji respiratorni trakt može biti i početno mjesto infekcije. Pokazalo se da u alveolama SARS-CoV-2 primarno inficira pneumocite tip 2. (30,31) Dok pneumociti tip 1 prekrivaju većinu površine alveola i posreduju u izmjeni plinova, pneumociti tip 2 stvaraju surfaktant koji smanjuje površinsku napetost u alveolama te sprječava kolaps alveola. Osim toga, pneumociti tip 2 su progenitorske stanice pneumocita tip 1 u plućima odraslog čovjeka. (32) Kako pneumociti tip 2 imaju važnu ulogu u stvaranju surfaktanta, a nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom podliježu apoptozi, smanjena razina surfaktanta u alveolama uzrokuje kolaps alveola, što kasnije dovodi do razvoja upale pluća, a u teškim slučajevima akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). (33,34)

#### 2.4. Način širenja SARS-CoV-2 virusa

Kao i kod ostalih koronavirusa, primarni mehanizam prijenosa SARS-CoV-2 virusa je putem inficiranih respiratornih kapljica, a virusna infekcija nastaje pri izravnom kontaktu s nosnom ili konjunktivalnom sluznicom te sluznicom usne šupljine kada se respiratorne čestice udahnu ili istalože na te sluznice. Ciljni receptor virusa ACE2 nalazi se primarno u epitelu respiratornog trakta, uključujući orofarinks i gornje dišne puteve. Konjunktiva i gastrointestinalni trakt također su podložni infekciji te mogu poslužiti kao ulazna vrata infekcije. (35)

Rizik od prijenosa virusa ovisi o čimbenicima kao što su način kontakta, okoliš i socio-ekonomski čimbenici. Većinom se virus prenosi tijekom bliskog kontakta (kontakt "licem u lice" dulji od 15 minuta na udaljenosti manjoj od 2 metra), a širenje infekcije je osobito značajno unutar kućanstava te prilikom obiteljskih okupljanja. Spavanje u istoj sobi sa zaraženom osobom povećava rizik od infekcije, no izolacija zaražene osobe od ostatka obitelji povezana je s nižim rizikom od infekcije. Ostale aktivnosti povezane s visokom stopom prijenosa SARS-CoV-2 virusa uključuju objedovanje u neposrednoj blizini zaražene osobe, dijeljenje hrane te sudjelovanje u grupnim aktivnostima. Rizik od infekcije značajno se povećava u zatvorenim

prostorima u usporedbi s vanjskim okruženjem. Prijenos aerosolom može biti važan faktor u širenju infekcije tijekom boravka u slabo prozračenoj zatvorenoj prostoriji s velikim brojem osoba (što znači da se prijenos može dogoditi i na udaljenosti većoj od 2 metra). (36)

S obzirom na to da je virus izoliran u slini, stolici i urinu, moguć je i prijenos feko-oralnim putem. SARS-CoV-2 virus stabilan je virulentan na plastičnim površinama tijekom 72 sata, a na metalnim površinama tijekom 48 sati. Na kartonu je virus virulentan tijekom 24 sata, dok na bakrenim površinama virulentnost traje do četiri sata. (37) Iz navedenog se može zaključiti da je jedan od mogućih puteva prijenosa i prijenos s kontaminiranih površina na sluznicu očiju, nosa i usta putem neopranih ruku. Međutim, SARS-CoV-2 virus se lako i brzo inaktivira uobičajenim dezinficijensima što naglašava veliku važnost čišćenja površina i pranja ruku.

## 2.5. Imunološki odgovor domaćina na infekciju

Poznato je da tijekom prvih nekoliko dana infekcije SARS-CoV-2 virusom organizam odgovara mehanizmima urođene imunosti, i to na način da aktivacija *Toll-like* receptora (TLR 3, 7 i 8) inducira transkripcijsku regulaciju interferona tipa 1 i 3 te regrutiranje leukocita. (38) Jakost i učinkovitost tog urođenog imunološkog odgovora na infekciju povezana je sa stupnjem težine bolesti. To bi moglo objasniti različit odgovor zaraženih na infekciju virusom. (39)

Adaptivni imunološki odgovor započinje oslobađanjem IgA, IgM i IgG specifičnih protutijela slično kao i u infekciji SARS-CoV virusom. (40) Vrijeme oslobađanja protutijela te postojanost detektabilnih razina varirala je među pacijentima. Različita istraživanja pokazala su rano otkrivanje specifičnih IgA i IgM protutijela (unutar pet dana) i kasno otkrivanje specifičnih IgG protutijela (nakon 14 dana). (40) Osim toga, primijećena je povezanost težine bolesti pojačanim humoralnim odgovorom, a to je u korelaciji s kliničkim ishodom same bolesti. (41,42)

Kod pacijenata koji razviju teški oblik bolesti SARS-CoV-2 virus izaziva neodgovarajući imunološki odgovor domaćina. (38,43) Primjerice, histološka analiza plućnog tkiva pacijenata koji su umrli od posljedica bolesti COVID-19 potvrdila je upalnu etiologiju ozljede plućnog tkiva sa značajkama bilateralnog difuznog alveolarnog oštećenja, formiranjem hijalinih membrana, intersticijskim mononuklearnim upalnim infiltratima te deskvamacijom koja je u skladu s ARDS-om.

Osobita značajka COVID-19 bolesti je prisutnost mukoznih čepova s fibrinoznim eksudatom u respiratornom traktu, što objašnjava ozbiljnost COVID-19 bolesti čak i kod mlađih

osoba. (44) Pretpostavlja se da bi to moglo biti uzrokovano prekomjernom proizvodnjom proupalnih citokina koji se zatim nakupljaju u plućima oštećujući plućni parenhim. (43)

U pojedinih se pacijenata kao odgovor na SARS-CoV-2 infekciju može javiti i septički šok te multiorgansko zatajenje. (43) Primjerice, kardiovaskularni je sustav često zahvaćen rano u COVID-19 bolesti, a to se očituje oslobađanjem visoko osjetljivih troponina te natriuretskog peptida. (45) U skladu s koagulopatijom pojavljuju se žarišna intraalveolarna krvarenja, a u malim se žilama mogu pronaći ugrušci sastavljeni od trombocita i fibrina. (46) Citokini normalno posreduju u imunološkoj reakciji, upali i hematopoezi, no ako dođe do daljnjeg pogoršanja imunološke reakcije, uzrokuju opsežna oštećenja tkiva, ali i nastanak citokinske oluje koja rezultira povećanom propusnošću kapilara, trombozama te disfunkcijom pojedinih organa. (43)

## 2.6. Čimbenici povezani s težinom i kliničkim ishodom COVID-19 bolesti

Na ishod infekcije SARS-CoV-2 virusom utječu čimbenici povezani sa stanjem pacijenta (starija dob, muški spol, postojanje predležćih bolesti), čimbenici povezani s virusom, imunološki odgovor domaćina te moguća unakrsna imunološka memorija od prethodnog izlaganja sezonskim koronavirusima.

Primijećene razlike u imunološkom odgovoru domaćina povezane sa spolom pokazuju da su muškarci na početku infekcije imali više razine citokina i kemokina aktiviranih urođenom imunosti od žena. S druge strane, u žena je primijećena znatno snažnija aktivacija limfocita T nego u muškaraca, a uz to je primijećeno i da među pacijentima muškog spola aktivacija limfocita T opada s dobi, dok je u pacijentica ostala održana neovisno o starosti. (47) Ovi nalazi upućuju na to da adaptivni imunološki odgovor može biti važan u definiranju očekivanog kliničkog ishoda jer je poznato da su starija dob i muški spol povezani s povećanim rizikom od teške bolesti i smrti.

Povećane razine proupalnih citokina koreliraju s teškim oblikom upale pluća karakteriziranim zasjenjenjima poput zrnatog stakla. (48)

Pojava limfopenije primijećena je od samih početaka pandemije COVID-19 te se pokazalo da može biti povezana s pogoršanjem tijeka bolesti. (49)

## 2.7. Kliničke karakteristike SARS-CoV-2 infekcije

Većina zaraženih razvija simptome četiri do pet dana nakon izlaganja virusu, no inkubacijski period virusa može trajati od dva pa sve do 14 dana. (50) Najčešće su prijavljivani simptomi poput vrućice, suhog kašlja i umora, dok su nazalna kongestija, rinoreja, grlobolja i mialgija bili relativno rjeđi simptomi. (51) Ponekad su respiratornim simptomima prethodili simptomi poput palpitacija, proljeva te glavobolje. Neki su pacijenti u početku bili afebrilni.

Klinički spektar COVID-19 bolesti kreće se od asimptomatskog oblika pa sve do ARDS-a i smrtnog ishoda.. Simptomatski oblici COVID-19 bolesti klasificirani su u četiri stadija prema težini bolesti: blagi, umjereni, teški i kritični oblik bolesti. U blagom obliku bolesti bolesnici imaju samo blaže simptome bez radioloških nalaza. U umjerenom obliku bolesnici imaju vrućicu, respiratorne simptome i poneka radiološka obilježja. Za klasificiranje teškog stadija bolesti mora biti zadovoljen jedan od tri kriterija: a) dispneja (frekvencija disanja veća od 30 puta u minuti), b) zasićenost kisikom manja od 93%, c) omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>) i udjela kisika u udahnuтой smjesi plinova (FiO<sub>2</sub>), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> omjer, manji od 300 mmHg. Pacijenti u kritičnom stadiju ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija: a) zatajenje dišnog sustava, b) septični šok, c) višestruko zatajenje organa.

Prema izvješću Kineskog centra za kontrolu bolesti i prevenciju od ukupno obuhvaćenih 44 672 slučaja, 80,9% bolesnika imalo je blagi oblik bolesti bez pneumonije ili s blagom pneumonijom, 13,8% bolesnika imalo je tešku bolest karakteriziranu zaduhom, hipoksijom ili zahvaćenošću više od polovice plućnog parenhima, dok je u 4,7% bolesnika zabilježen kritično težak oblik bolesti sa znakovima respiratornog zatajenja, septičkog šoka ili multiorganskog zatajenja. Stopa smrtnosti kod kritičnih pacijenata bila je 49%. Bolesnici s komorbiditetima (kardiovaskularne bolesti, dijabetes, kronične respiratorne bolesti, hipertenzija, karcinomi) imali su veće stope smrtnosti (10,5%, 7,3%, 6,5%, 6,9% i 5,6%) od bolesnika bez komorbiditeta (0,9%). Ta činjenica pokazuje da su komorbiditeti čimbenici visokog rizika za pacijenta s COVID-19 bolesti. (52)

Bolesnici s blagim oblikom bolesti imali su samo blaže povišenu temperaturu, blagi umor bez znakova upale pluća. U teškom stadiju bolesti tjedan dana nakon početka bolesti kod bolesnika su se obično javile dispneja i hipoksemija. U kritično teških bolesnika bila je moguća brza progresija u ARDS, šok, metaboličku acidozu, poremećaj koagulacije te višestruko zatajenje organa, a također su se češće bile i dispneja, bol u truhu i anoreksija. (53)

Klinički simptomi u teškom i kritičnom stadiju bolesti nalikuju na SARS i MERS, a uključuju vrućicu, suhi kašalj, mialgiju, umor, dispneju, anoreksiju, proljev, ARDS, aritmije, akutno zatajenje bubrega, različite stupnjeve jetrene disfunkcije i septični šok.

Laboratorijske značajke COVID-19 uključuju limfopeniju s deplecijom CD4 i CD8 limfocita, produljeno protrombinsko vrijeme, povišenu laktat dehidrogenazu, povišene d-dimere, povišene jetrene enzime, C-reaktivni protein (CRP) i kreatinin kinazu (CK). Većina oboljelih imala je povišen CRP, ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) i normalan prokalcitonin. Bolesnici s teškim oblikom bolesti imali su povišene vrijednosti d-dimera i izraženiju limfopeniju. Bolesnici koji su zahtijevali intenzivnu skrb imali su više razine interleukina IL-2, IL-7, IL-10 i faktora tumorske nekroze alfa (TNF  $\alpha$ ) u usporedbi s pacijentima koji nisu bili hospitalizirani na odjelima intenzivne skrbi. (54,55)

### 3. PNEUMONIJE UZROKOVANE SARS-CoV-2 VIRUSOM

#### 3.1. Definicija pneumonije

Pneumonija uzrokovana SARS-CoV-2 virusom karakterizirana je brzim razvojem simptoma i znakova upale donjeg dijela dišnog sustava poput vrućice, kašlja, otežanog disanja i boli u prsištu. Pneumonija se pojavljuje u svim dobnim skupinama i u osoba s različitim kroničnim bolestima i komorbiditetima te se zbog toga očituje neujednačenom učestalošću, različitim simptomima i kliničkim oblicima različite težine bolesti. Primjerice, u starijih se osoba pneumonija javlja mnogo češće i u mnogo težem obliku, a nerijetko završava smrtnim ishodom. (56)

#### 3.2. Patogeneza SARS-CoV-2 pneumonije

Iako je infekcija SARS-CoV-2 virusom uglavnom ograničena na gornje dišne puteve (u 80% zaraženih pacijenata), u gotovo 20% inficiranih bolest napreduje distalno do alveola te rezultira hipoksijom i zasjenjenjima poput mliječnog stakla. (33) Smatra se da je temeljni uzrok težeg oštećenja pluća u pojedinih pacijenata visoka ekspresija ACE2 u tkivu koji služi kao receptor za ulazak virusa u stanice domaćina. U plućima SARS-CoV-2 inficira ponajprije pneumocite tip 2 koji, nakon što su inficirani, podliježu apoptozi što zatim rezultira smanjenim stvaranjem surfaktanta. To uzrokuje kolaps alveola i vodi do nastanka pneumonije i jedan je od uzroka ARDS-a.

Oštećenje pluća u sklopu COVID-19 može biti izravno povezano s virusnom destrukcijom pneumocita te epitelnih stanica bronha ili može biti uzrokovano ekstenzivnom proizvodnjom proupalnih citokina, odnosno citokinskom olujom, u sklopu imunološkog odgovora na infekciju. (57) Velika količina različitih citokina uzrokuje disonanciju, neusklađeni, neučinkoviti i nekoordinirani upalni odgovor zbog konfliktnih signala različitih citokina. Rezultat je difuzno oštećenje stanica pluća, dominantno alveola (DAD – *diffuse alveolar damage*), a potom i endotela plućnih kapilara. Posljedica su upala pluća, vaskulitis i mikroembolizacije u plućima. Pokazano je da su masivno oštećenje alveola i progresivno zatajivanje respiratornog sustava vodeći uzroci smrti u bolesnika u kritičnom obliku stadiju bolesti. Što se tiče utjecaja citokinske oluje na oštećenje pluća, odgođena indukcija IFN 1 u ranom tijeku infekcije dovodi do velikog priljeva proupalnih neutrofila, monocita i makrofaga u pluća te masovne proizvodnje proupalnih citokina. (58) U COVID-19 bolesti citokinska oluja može rezultirati nekontroliranim sistemskim upalnim odgovorom, ARDS-om, višestrukim zatajenjem organa te smrću u teškim slučajevima. Uz to, razine proupalnih citokina poput

interleukina 6 (IL-6), IL-2, IL-10 te TNF  $\alpha$  su visoke u serumu bolesnika s teškim oblikom COVID-19. (57) Smatra se da je povećan ukupni broj neutrofila, uz smanjenje broja limfocita povezan s težinom bolesti i smrću. (59) Povišena razina IL-6 povezana je s iscrpljenošću limfocita T i težim oblikom bolesti. (60)

COVID-19 pneumonija je intersticijska upala pluća. Teška obostrana upala pluća može dovesti do akutnog respiratornog distres sindroma – sepse, otkazivanja vitalnih organa i, u najgorem slučaju, do smrtnog ishoda. Slikovni prikaz na kompjutoriziranoj tomografiji prsnog koša (CT toraksa) ima tipičnu sliku s obostranim intersticijskim infiltratima tipa zrnatog stakla (engl. *ground glass opacification*, GGO), mnogobrojne lobarne i subsegmentalne konsolidacije uz zračni bronhogram. (61)

### 3.3. Klinička slika SARS-CoV-2 pneumonija

Pneumonije u sklopu COVID-19 dijagnosticirane su u srednje teškom i teškom obliku COVID-19, dok u kritičnom obliku bolesti klinička slika progredira do teške hipoksije, ARDS-a, septičkog šoka i respiratornog zatajenja.

Pacijenti sa SARS-CoV-2 pneumonijom koji su hospitalizirani najčešće su na početku bolesti imali kašalj, vrućicu i umor, a zatim su uslijedili mialgija i dispneja. (62) Bolesnici s pneumonijom koji su zahtijevali liječenje u jedinicama intenzivne skrbi (JIL) bili su u prosjeku starije dobi u odnosu na one s blažom kliničkom slikom te su češće imali neku kroničnu bolest poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, kardiovaskularne bolesti te cerebrovaskularne bolesti. (54) Također, bolest je nepovoljnijeg tijeka u osoba koje boluju od kroničnih plućnih bolesti, karcinoma, kronične bubrežne bolesti te u pretilih osoba. (63)

### 3.4. Dijagnoza SARS-CoV-2 pneumonija

#### 3.4.1. Lančana reakcija polimerazom nakon obrnutog prepisivanja (engl. *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR)

RT-PCR s ekstrakcijom virusne RNA vrsta je testa amplifikacije nukleinske kiseline koji se koristi za otkrivanje prisutnosti virusa u različitim tjelesnim tekućinama uključujući nazofaringealni i orofaringealni sekret koji se dobiva brisom nazofarinksa, odnosno orofarinksa.

Iako je RT-PCR zlatni standard za dijagnozu infekcije SARS-CoV-2 virusom, njegova je procijenjena osjetljivost 65 – 75%, a specifičnost 99%. Rezultat PCR testa ovisi o trajanju bolesti, vrsti uzorka i vrsti testnog kompleta, pri čemu je osjetljivost tekućine iz

bronhoalveolarnog lavata znatno veća od brisa nazofarinksa i orofarinksa. (64) SARS-CoV-2 RT-PCR iz uzoraka brisa ždrijela ima visoku osjetljivost u prvom tjednu simptomatske bolesti, dok se ona smanjuje s vremenom trajanja bolesti. (65,66) PCR iz uzorka ždrijela može biti negativan iako je virus još uvijek prisutan u plućima. Ova se pojava može objasniti vremenskim tijekom infekcije jer se u prvom tjednu infekcije virus dominantno replicira u epitelu gornjeg dišnog trakta što uzrokuje simptome slične prehladi (grlobolju, kašalj i povišenu temperaturu). Kasnije se virus replicira u donjem dijelu dišnog sustava gdje se pokreće imunološki upalni odgovor koji se slikovnim radiološkim pretragama prikazuje kao plućna infiltracija što će rezultirati negativnim nalazom PCR-a unatoč postojanju pneumonije.

### 3.4.2. Laboratorijski nalaz

U bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 virusom laboratorijskim se pretragama najčešće detektira limfopenija, a bolesnici čija je bolest završila smrtnim ishodom u nalazima su često imali tešku limfopeniju. Značajni pad ukupnog broja limfocita upućuje na to SARS-CoV-2 virus inficira imunološke stanice i tako smanjuje imunološku funkciju stanica domaćina. Oštećenje limfocita T važan je čimbenik koji vodi progresiji bolesti u teži oblik.

U bolesnika koji su hospitalizirani zbog dijagnosticirane pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom pronađene su visoke razine serumskih upalnih markera te laboratorijski pokazatelji bubrežnog i jetrenog oštećenja. U radu koji je opisao epidemiološke i kliničke osobitosti bolesnika hospitaliziranih zbog pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom utvrđeno je da je 86% bolesnika imalo inicijalno povišen CRP, 63% feritin, a u 6% bolesnika je bio povišen prokalcitonin. U 45% bolesnika bio je alteriran hepatogram, dok je u 7% bolesnika registriran različiti stupanj težine oštećenja funkcije bubrega izražen povišenjem serumske razine ureje i kreatinina. Povišena vrijednost laktat dehidrogenaze (LDH) detektirana je u čak 76% bolesnika, što je i očekivani nalaz kod značajnog zahvaćanja plućnog parenhima. (9)

### 3.4.3. Slikovne pretrage

#### 3.4.3.1. Rentgen prsnog koša

Rentgen (RTG) prsnog koša u dijagnozi COVID- se ne preporučuje u rutinskoj upotrebi, već u prisutnosti simptoma koji ukazuju na zahvaćanje plućnog parenhima.

S napredovanjem bolesti RTG prsnog koša može prikazati višestruke bilateralne infiltrate plućnog parenhima (Slika 3). Takva zamućenja mogu konfluirati i u teškim slučajevima SARS-



CoV-2 pneumonija mogu se manifestirati slikom izbjeljenih pluća (engl. *whited out lung*). Ponekad se u kritično teškim oblicima bolesti, uz spomenuta progresivna zamućenja i konsolidacije, može prikazati čak i pleuralni izljev (Slika 4). (9,67)



**Slika 3.** RTG srca i pluća. Bilateralni infiltrati plućnog parenhima – akutni COVID-19



**Slika 4.** RTG srca i pluća. Bilateralni infiltrati plućnog parenhima i ljevostrani pleuralni izljev – akutni COVID-19

U prvom prijavljenom slučaju COVID-19 infekcije u Sjedinjenim Američkim Državama učinjen je RTG prsnog koša u ranoj fazi bolesti nakon pojave prvih simptoma, a nalaz nije pokazivao značajne abnormalnosti. Međutim, kad je nakon devet dana trajanja bolesti ponovljeno snimanje, nalaz je pokazivao pojačano zamućenje lijevo bazalno, uočena su prugasta zamućenja plućnih baza koja su se s vremenom povećavala. (68)

#### 3.4.3.2. Kompjuterizirana tomografija (CT) prsnog koša

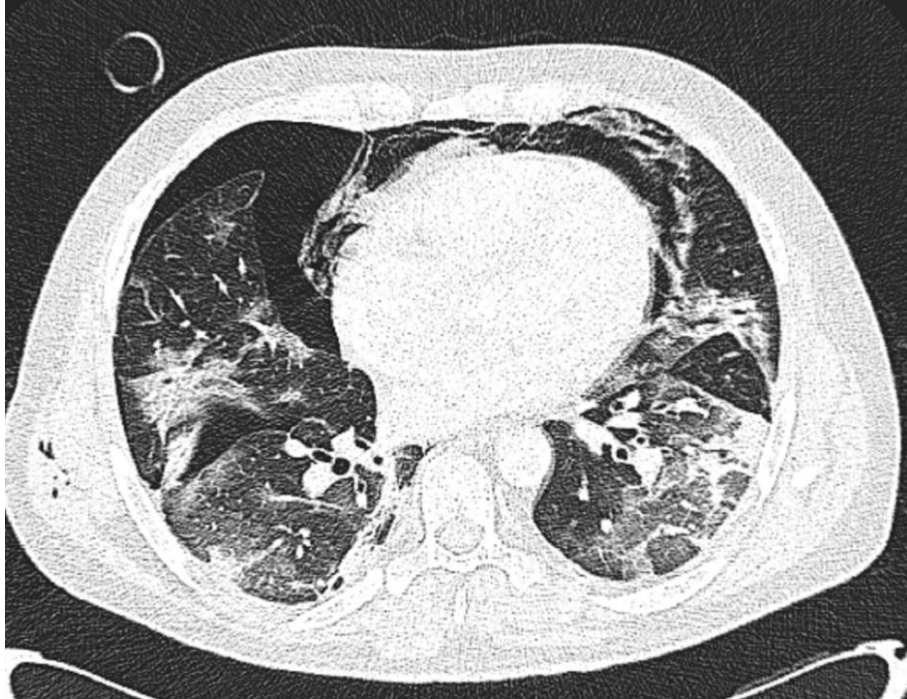
Kompjuterizirana tomografija (CT) je preporučena metoda slikovnog prikazivanja jer je vrlo osjetljiva za otkrivanje bolesti u ranoj fazi, korisna je u procjeni vrste i opsega lezije na plućima te omogućuje otkrivanje suptilnih promjena koje se često ne mogu vidjeti na rentgenogramu prsnog koša. Važno je da se za svaku vidljivu leziju opišu sljedeći kriteriji: distribucija, količina, uzorak, gustoća i prateći znakovi. Najčešće karakteristike prema navedenim kriterijima prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Tipične značajke nalaza CT-a prsnog koša u COVID-19 (*Preuzeto i modificirano prema: Yang i sur. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19).*) (69)

Kriterij	Karakteristična značajka na CT nalazu
Gustoća	Zamućenje poput zrnatog stakla, konsolidacije, moguće zadebljanje interlobularnog septuma
Oblik	Difuzno, subsegmentalno ili segmentalno
Raspodjela	Srednji i donji režanj duž bronhovaskularnih snopova s obostranim zahvaćanjem
Položaj/Lokacija	Periferna i subpleuralna područja plućnog parenhima
Prateći znakovi (varijabilni)	Zračni bronhogram, manji pleuralni izljev, bez očite limfadenopatije

Tipične karakteristike CT nalaza u COVID-19 bolesti uključuju višestruka, periferna, obostrana, mrljasta zamućenja poput zrnatog stakla smještena subsegmentalno ili segmentalno te područja konsolidacije koja su obično raspoređena duž bronhovaskularnih snopova i u subpleuralnom prostoru (Slika 5). Prisutnost zadebljanja interlobularnog septuma u područjima zamućenja može dati sliku “ludog popločanja” (engl. *crazy paving*). (70) Često su prisutni

zračni bronhogrami s područjima konsolidacije i zadebljanjem stijenke bronha, dok se rjeđe pronalazi zadebljanje pleure ili pleuralni izljev. (69)



**Slika 5.** MSCT toraksa. Bilateralni GGO uz desnostrani pneumotoraks – akutni COVID-19

## 4. KOMPLIKACIJE

Infekcija SARS-CoV-2 virusom može uzrokovati brojne pulmološke komplikacije, a najčešće su ARDS, plućna fibroza, plućna embolija te pneumotoraks. Važno je napomenuti i da se kao plućna komplikacija virusnih respiratornih infekcija vrlo često pojavljuje bakterijska superinfekcija.

### 4.1. ARDS

ARDS je akutno upalno oštećenje pluća povezano s povećanom propusnošću krvnih žila, povećanom težinom pluća i gubitkom zračnih prostora plućnog tkiva. (71) To je životno ugrožavajuće stanje u kojem dolazi do oštećenja alveolarno-kapilarne membrane. Spomenute promjene na plućima uzrokuju poremećenu izmjenu plinova koja vodi sve do hipoksemije.

Smatra se da do pogoršanja tijeka bolesti i pojave ARDS-a dolazi zbog pojačanog otpuštanja upalnih medijatora uslijed citokinske oluje potaknute nekontroliranim imunološkim odgovorom domaćina na SARS-CoV-2 virus. Citokini i kemokini se otpuštaju u kaskadnoj reakciji, a smatra se da su povezani s težom kliničkom slikom. Studija Zhanga i sur. u koju je bio uključen 901 pacijent pokazala je da su visoke razine IL-6 u korelaciji s težinom kliničke slike COVID-19. (72)

ARDS u sklopu COVID-19 dijagnosticira se kada pacijent s potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom zadovoljava Berlinske kriterije za ARDS iz 2012. godine: (1) akutno hipoksemijsko respiratorno zatajenje, (2) nastup unutar 7 dana od pojave prvih respiratornih simptoma, (3) prisutnost obostranih infiltrata pluća koji odgovaraju plućnom edemu na RTG snimci, CT snimci ili ultrazvuku i (4) srčano zatajenje nije primarni uzrok hipoksemijskog respiratornog zatajenja. (73)

U većini slučajeva COVID-19 bolesti postoji difuzno oštećenje alveola. Zbog oštećenja endotelnih stanica kapilara te epitelnih stanica alveola dolazi do infiltracije tekućine bogate proteinima u intersticijski i alveolarni prostor, stvaraju se hijaline membrane, a moguća je i tromboza u kapilarama. (74) Tijekom faze cijeljenja lezije postupnom zamjenom staničnih elemenata ožiljnim tkivom formiraju se fibrozne pruge vidljive na CT-u pluća.

U COVID-19 bolesti često dolazi do poremećaja koagulacije koji se očituje povišenim razinama d-dimera, što zajedno s abnormalnim propadanjem endotelnih stanica i poremećenom angiogenezom koji su uočeni u COVID-19 ARDS-u, može dovesti do plućne tromboze, a ona se u smrtnim slučajevima COVID-19 ARDS-a očituje difuznom mikrovaskularnom trombozom

te diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom. (75,76) Za razliku od tipičnog ARDS-a, u COVID-19 ARDS-u uočeno je proširenje krvnih žila vidljivo na CT snimkama prsnog koša.(77)

#### 4.2. Plućna fibroza

Tijekom faze cijeljenja kronične upale pluća stanični se elementi postupno zamjenjuju ožiljnim tkivom. Simptomi poput kašlja i zaduhe u nekih pacijenata zaostaju duže vrijeme nakon oporavka od COVID-19, a često su povezani s razvojem plućne fibroze. Teži oblik COVID-19 bolesti značajno pridonosi nastanku fibroznih lezija. Primjerice, tijekom ARDS-a dolazi do difuzne ozljede plućnih alveola, što potiče rast pneumocita tipa 2, taloženje kolagena i drugih komponenti ekstracelularnog matriksa s pratećim oštećenjem i obliteracijom normalne strukture pluća. (78) Plućna fibroza češće nastaje u starijih pacijenata. Štoviše, dijagnoza plućne fibroze korelira s dobi kada se infekcija javlja zajedno s respiratornim zatajenjem. U retrospektivnoj studiji bolesnika s COVID-19 Marvisi i sur. opazili su da su se 8 tjedana nakon otpuštanja iz bolnice u 25% pacijenata pojavili prvi znakovi plućne fibroze. (79)

Razina LDH u serumu služi kao marker težine bolesti nakon akutne lezije pluća. On je pokazatelj opsega oštećenja plućnog tkiva te je u korelaciji s rizikom od nastupa smrti. (80) Dokazano je da trajanje mehaničke ventilacije ima značajan utjecaj na razvoj fibroze. (81) Ova korelacija može nastati i sekundarno nakon neadekvatnog izvođenja mehaničke ventilacije, npr. krive postavke tlakova i volumena. (82)

Unatoč naporima zdravstvene zajednice još uvijek nije definirano liječenje plućne fibroze inducirane COVID-19.

#### 4.3. Plućna hipertenzija i plućna embolija

Trenutačno nema pouzdanih podataka koji potvrđuju razvoj plućne hipertenzije (PAH) kod pacijenata s COVID-19. Međutim, tromboembolijske komplikacije prilično su česte u težem obliku bolesti. Thillai i sur. pokazali su u svojoj studiji na deset intubiranih pacijenata s COVID-19 da je inferiorna izmjena plinova povezana s preraspodjelom uzrokovanom mikrotrombima ili vazokonstrikcijom distalnih plućnih arterija. (83) Štoviše, tromboembolijske promjene mogu dovesti do remodeliranja plućnog tkiva čime se potiče razvoj PAH-a. (84) Opaženo je da je najbolji marker takvih komplikacija mjerenje razine d-dimera. (85) Prisutnost teškog PAH-a povezana je s lošijom prognozom kod pacijenata s ARDS-om (86), no nije zapažen teži tijek COVID-19 infekcije u pacijenata s PAH-om u odnosu na opću populaciju. Sugerirano je da

endotelna disfunkcija nije toliko izražena u pacijenata s PAH-om zbog od ranije prisutne endotelne disfunkcije koja ih u određenoj mjeri zaštićuje od posljedične ozljede. (87)

#### 4.4. Pneumotoraks

Pneumotoraks se definira kao prisutnost zraka u torakalnoj šupljini. S obzirom na etiologiju, pneumotoraks može biti spontani ili traumatski: primarni (npr. tijekom operacije srčanog stimulatora) i sekundarni (npr. u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti). Pucanje emfizematozne bule može uzrokovati spontani pneumotoraks. (88)

U čimbenike rizika za nastanak pneumotoraksa ubrajamo stariju dob, pušenje duhana, nisku tjelesnu težinu te kronični kašalj. (89) Smatra se da se nakon oporavka od COVID-19 infekcije spontani pneumotoraks pojavljuje u manje od 1% pacijenata. (90) Wong i sur. opisali su 75 slučajeva pacijenata s COVID-19 koji su razvili pneumotoraks dok su bili podvrgnuti mehaničkoj ventilaciji. Većina tih pacijenata bili su muškarci stariji od 60 godina s već postojećim bolestima poput dijabetesa, hipertenzije i pretilosti. (91) Poznata je činjenica da ARDS neovisno o etiologiji uzrokuje patofiziološke promjene (npr. emfizematozne promjene) koje povećavaju rizik za nastanak pneumotoraksa. Primjena ventilacije s pozitivnim tlakom sama po sebi je značajan predisponirajući faktor za nastanak pneumotoraksa. (92) Yamaya i sur. opisali su dva slučaja spontanog pneumotoraksa u pacijenata s COVID-19 bolešću, a bez prethodno spomenutih rizičnih faktora poput mehaničke ventilacije, pušenja i predstojeće plućne bolesti. (93) Ovi autori sugeriraju da nove lezije detektirane na CT-u (primarno bronhiektazije) i sistemski kortikosteroidi koji usporavaju cijeljenje plućnog intersticija mogu biti uzrok pneumotoraksa. Drugi faktor koji povećava vjerojatnost pneumotoraksa je plućna embolija.

Upalni odgovor i ishemijsko oštećenje parenhima u tijeku infekcije SARS-CoV-2 virusom predisponira adheziji pneumocita tipa 1 i 2 te oštećenju alveola praćenom njihovom rupturom. (94) Smatra se da povećan respiratorni napor tijekom COVID-19 bolesti dovodi do mikro ozljeda plućnog parenhima, što može potaknuti razvoj cističnih lezija te posljedično dovesti do pneumotoraksa. (95)

U literaturi su opisani i slučajevi spontanog pneumotoraksa u pacijenata koji su u tijeku liječenja ili su izliječeni od COVID-19 bolesti (Slika 6).



**Slika 6.** RTG srca i pluća. Desnostrani pneumotoraks – akutni COVID-19

#### 4.5. Bakterijska superinfekcija

U preliminarnim je studijama opisano da su superinfekcije učestalije u teškim oblicima COVID-19. U jednoj kineskoj studiji bolesnici s COVID-19 bili su podijeljeni u tri skupine prema težini bolesti (umjereno teško, teško bolesni i kritično bolesni). Najveći postotak sekundarnih bakterijskih infekcija zabilježen je u skupini kritično teških bolesnika. (96)

Dijagnoza superinfekcije postavlja se kad bolesnik pokazuje kliničke znakove i simptome pneumonije ili bakterijemije u kombinaciji s pozitivnim nalazom kulture drugog patogena iz uzoraka donjih dišnih puteva (sputum, transtrahealni aspirat ili bronhoavleolarni lavat) ili iz uzoraka krvi uzetih više od 48 sati nakon prijema (Slika 7). (55)



**Slika 7.** RTG srca i pluća. Desnostrana novonastala inficirana bula s aerolikvidnim nivoima – akutni COVID-19

U tijeku virusne infekcije COVID-19 mehanički i imunološki mehanizmi narušavaju obranu respiratornog trakta te tako olakšavaju proliferaciju bakterija. Interakcijom SARS-CoV-2 virusa i stanica domaćina aktivira se imunološki odgovor i otpuštaju citokini te dolazi do oštećenja stanica domaćina, što zajedno s rizičnim čimbenicima predisponira za nastanak superinfekcije. U teškim slučajevima COVID-19 inducira se citokinska oluja, oštećenje plućnog tkiva je opsežnije te je rizik za nastanak sekundarnih infekcija još veći.

Među čimbenicima rizika za razvoj sekundarnih infekcija su starija dob, postojeće kronične bolesti, imunosupresija, terapija kortikosteroidima, mehanička ventilacija te produljeni boravak u bolnici i na odjelima intenzivne skrbi. (97)

Prisutnost bakterijskih superinfekcija u bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom komplicira liječenje i pogoršava prognozu bolesnika. Osim toga, rizik od superinfekcije bakterijama rezistentnim na više antibiotika, predstavlja izazov za liječenje teško bolesnih pacijenata s COVID-19 u jedinicama intenzivne skrbi.



## 5. LIJEČENJE

Trenutno je za liječenje bolesnika s COVID-19 dostupna peta verzija Smjernica za liječenje oboljelih od COVID-19.

Prema spomenutim smjernicama, osnovu liječenja COVID-19 predstavlja ublažavanje simptoma, sprječavanje komplikacija i progresije bolesti te simptomatsko i suportivno liječenje koje uključuje i mjere intenzivnog liječenja za teže oboljele pacijente. Kako još uvijek ne postoji dovoljno dokaza koji su utemeljeni na randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima o učinkovitosti i sigurnosti lijekova ili kombinaciji lijekova za liječenje bolesti COVID-19, naglašava se važnost racionalne primjene dostupnih lijekova u posebno selektiranih pacijenata. Ne preporučuje se tzv. *off-label* primjena antivirusnih ili imunomodulacijskih lijekova, već se prednost daje terapijskoj ili profilaktičkoj primjeni lijeka u sklopu kliničkog istraživanja ukoliko ono postoji. (8)

U kliničkoj primjeni navedenih smjernica potrebno je procijeniti težinu bolesti COVID-19 u svakog bolesnika (Tablica 1).

U liječenju se primjenjuju antivirusni i imunomodulacijski lijekovi te simptomatsko liječenje u obliku nadomjesne terapije kisikom, antitrombotske terapije i antipireze.

### 5.1. Antivirusno liječenje

#### 5.1.1. Remdesivir

Remdesivir je antivirusni lijek široko spektra koji se uspješno primjenjuje u bolesnika s COVID-19 za liječenje blažih do srednje teških oblika COVID-19 (Tablica 1), u pacijenata koji imaju jedno ili više medicinskih stanja i/ili dob koji su navedeni u Tablici 3.

**Tablica 3.** Uključujuća medicinska stanja i/ili dob za primjenu nirmatrelvir/ritonavir, remdesivira (3 dana) i monoklonskih protutijela u pacijenata s COVID-19 (*Preuzeto iz: Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 5 od 08. veljače 2022.*) (8)

Dob pacijenta	Medicinsko stanje
12 - 17 godina (TM $\geq$ 40 kg)	BMI > 85 percentila za dob i spol; bolest srpastih stanica ili urođena i stečena srčana bolest; neurorazvojna bolest (npr. cerebralna paraliza); ovisnost o medicinskim pomagalima (npr. traheostoma, gastrostoma, ventilacija s pozitivnim tlakom (nije povezana s COVID-19); astma ili druga kronična respiratorna bolest koja zahtjeva dnevnu medikaciju za kontrolu; kronična bolest bubrega; dijabetes melitus; imunosupresivna bolest; aktualna imunosupresivna terapija
18 - 64 godine	BMI >35 kg/m <sup>2</sup> ; kronična bolest bubrega; dijabetes melitus; imunosupresivna bolest; aktualna imunosupresivna terapija, arterijska hipertenzija i/ili kardiovaskularna bolest; KOPB ili druga kronična respiratorna bolest
$\geq$ 65 godina	Nije potreban dodatan kriterij

TM - tjelesna masa, BMI - indeks tjelesne mase

Preporučuje se da se lijek, ako su zadovoljeni svi kriteriji za primjenu, primijeni što je prije moguće, a najkasnije sedam dana od pojave prvih simptoma. Primjena lijeka nakon sedmog dana od pojave simptoma nije opravdana, osim ako nije riječ o imunokompromitiranim bolesnicima. Remdesivir se aplicira tijekom pet dana u dozi od 200 mg i.v. prvi dan, a potom 100 mg i.v. sljedećih četiri dana u obliku polusatne infuzije. Primjena remdesivira ograničena je na zdravstvene ustanove, a bolesnike je potrebno pratiti za vrijeme i sat vremena nakon primjene infuzije. (8)

Nužne su kontrole bubrežne i jetrene funkcije svaki drugi dan, a u slučaju patoloških nalaza (ALT povišen više od deset puta iznad granice normale, klirens kreatinina <30 mL/min) indiciran je prekid liječenja remdesivirom.

Kontraindikacije za liječenje remdesivirom su multiorgansko zatajenje, stanje šoka, ALT povišen 10 puta iznad granice normale, klirens kreatinina ispod 30 mL/min, kronična dijaliza ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija. (8)

### 5.1.2. Kombinacija nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

Kombinacija nirmatrelvira i ritonavira (Paxlovid) upotrebljava se za liječenje blažih do srednje teških oblika COVID-19 (Tablica 1.) te u pacijenata s uključenim jednim ili više medicinskih stanja i/ili dobi navedenima u Tablici 3. Prema preporukama, terapiju je najbolje započeti što ranije, a najkasnije pet dana od početka simptoma. Lijek se primjenjuje u dozi nirmatrelvira 2x300 mg i ritonavira 2x100 mg tijekom pet dana. *in vitro* i *in vivo* istraživanjima utvrdilo se da Paxlovid inhibira biotransformaciju posredovanu CYP3A te je primjena Paxlovida s takvim lijekovima kontraindicirana. (8)

### 5.1.3. Ostali antimikrobni lijekovi

Liječenje hidrosiklorokinom, klorokinom fosfatom, kombinacijom lopinavir/ritonavir, azitromicinom, favipiravirom i ivermektinom ne preporučuje se u bolesnika s COVID-19, osim u svrhu provođenja kliničkih ispitivanja. (8)

## 5.2. Imunomodulacijsko liječenje

### 5.2.1. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su se pokazali korisnima u liječenju teškog i kritično teškog oblika COVID-19. Uvode se u terapiju nakon sedmog dana bolesti, dok je ranija primjena kontraindicirana. Prema preporuci primjenjuju se deksametazon ili metilprednizolon. Doza u kojoj se aplicira deksametazon je 6-8 mg/dan i.v. jednom dnevno u odraslih, a u djece 0,15 mg/kg tjelesne mase i.v. (najviše 8 mg/dan) jednom dnevno. Primjena traje deset dana ili do otpusta ako hospitalizacija traje kraće te pritom nije potrebno postupno smanjivati dozu, no u slučaju duže primjene (duže od 2 tjedna) nužno je postupno smanjivanje doze tijekom jednog do dva tjedna. (8)

Kod bolesnika s ARDS-om koji su na mehaničkoj ventilaciji ili primaju kisik putem HFNC-a (od engl. *high flow nasal cannula*) preporučljiva je viša doza steroida (metilprednizolon 1-2 mg/kg tjelesne mase i.v. ili ekvivalenta doza deksametazona). Kortikosteroidi se mogu nastaviti primjenjivati kao stalna terapija u kroničnim stanjima kad postoji indikacija za njihovu primjenu. a dozvoljena je i njihova lokalna primjena, primjerice inhalacije kortikosteroida u bolesnika s astmom.

Trenutno ne postoji preporuka za imunomodulacijsku terapiju kortikosteroidima u blažim i srednje teškim slučajevima COVID-19.

### 5.2.2. Antagonisti IL-6

Antagonisti IL-6 su sarilumab, siltuksimab i tocilizumab. Tocilizumab je humano monoklonalno protutijelo na receptor za IL-6. Primjena tocilizumaba može se razmotriti u oboljelih od COVID-19 s vidljivim pogoršanjem kliničkog stanja, napredovanjem hipoksemije te s kriterijima za sindrom prekomjernog lučenja citokina (obično između 8. i 15. dana bolesti). U bolesnika koji su podvrgnuti mehaničkoj ventilaciji ne preporučuje se liječenje tocilizumabom. Preporučena doza tocilizumaba je 8 mg/kg tjelesne mase i.v. (najviša doza 800 mg) jednokratno uz moguće ponavljanje još jedne doze nakon što prođe 12 sati. (8)

Kriteriji za liječenje tocilizumabom još uvijek nisu u potpunosti precizno definirani, ali se za sada primjenjuju sljedeći kriteriji:

- vrućica (tjelesna temperatura > 38,3°C) uz jedan ili više od sljedećih kriterija:
  - CRP  $\geq$ 150 mg/L
  - IL-6 >40 pg/mL (ng/L)
  - feritin >1 500 ng/mL

Liječenje tocilizumabom kontraindicirano u slučajevima kad je bolesnik alergičan na tocilizumab ili druga monoklonska protutijela, kad se provodi terapija drugim biologicima, kad potvrđena druga infekcija (bakterijska, gljivična, parazitarina ili druga virusna), kad su koncentracije jetrenih enzima povišene više od deset puta iznad granice normale te u slučaju trudnoće. (8)

### 5.2.3. Baricitinib

Baricitinib je lijek koji djeluje kao inhibitor Janus kinaze (JAK), JAK1 i JAK2. Djelotvoran je u liječenju teškog oblika COVID-19 nakon sedmog dana od početka bolesti, a ponajviše se koristi kao zamjena za terapiju kortikosteroidima u bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za primjenu kortikosteroida. Uz to, baricitinib se može primjenjivati i uz kortikosteroide ili remdesivir, i to u težih pacijenata koji već po dolasku u bolnicu zahtijevaju nadomještanje kisika mehaničkom ventilacijom ili HFNC-om. Dnevna doza baricitiniba iznosi 4 mg, a uzima se peroralno tijekom 14 dana (ili manje ako bolesnik kraće boravi u bolnici). (8) Kontraindikacije su liječenje tocilizumabom ili drugim antagonistima IL-6, zatim preosjetljivost i alergija na baricitinib, trudnoća i dojenje.

#### 5.2.4. Monoklonska protutijela

Za liječenje blažih do srednje teških oblika COVID-19 u pacijenata koji imaju jedno ili više medicinskih stanja navedenih u Tablici 3. preporučena je kombinacija monoklonskih protutijela casirivimab/imdevimab (oba po 600 mg i.v. jednokratno) te monoterapija ragdanvimabom (40 mg/kg tjelesne mase i.v.) ili sotrovimabom (500 mg i.v. jednokratno). Monoklonska se protutijela primjenjuju u liječenju tijekom prvih sedam dana trajanja bolesti. (8)

### 5.3. Simptomatsko liječenje

#### 5.3.1. Nadomjesna terapija kisikom

Nadomjesna terapija kisikom može se provoditi na nosni kateter ili preko maske, ovisno o potrebama kisika.

Nadomještanje kisika putem HFNC-a provodi se u bolesnika s teškom hipoksemijom u kojih je saturacija kisikom i uz protok kisika od 16 L/min na masku niža od 90%, a nemaju značajniju zaduhu niti zamor dišne muskulature. Na taj se način u velikog broja pacijenata izbjegava ili barem odgodi potreba za invazivnom, mehaničkom ventilacijom. Za korištenje HFNC-a uvjet je da bolesnik samostalno diše na nos te ne smije imati simptome encefalopatije ili biti hemodinamski nestabilan. Ciljne vrijednosti SpO<sub>2</sub> su one iznad 90%, a postižu se kombinacijom protoka vrijednosti od 25 do 60 L/min i FiO<sub>2</sub> između 50 i 100%. Ukoliko dođe do poboljšanja SpO<sub>2</sub>, najprije se smanjuje vrijednost FiO<sub>2</sub>, a potom i brzina protoka. Ako se zadovoljavajuća oksigenacije postiže uz manje od 25 L/min protoka i FiO<sub>2</sub> manji od 50%, smatra se da primjena kisika putem HFNC-a više nije potrebna. (8) Kako bi se na vrijeme primijenila mehanička ventilacija ako bude potrebna, u pacijenata koji primaju kisik putem HFNC korisno je praćenje ROX (od engl. *the ratio of oxygen saturation*) indeksa koji se izračunava dijeljenjem omjera SpO<sub>2</sub> i FiO<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) s frekvencijom udisaja u minuti. Vrijednost SpO<sub>2</sub> uobičajeno fluktuiraju tijekom dana bez značajnijih subjektivnih tegoba, stoga je važno pratiti kretanje vrijednosti SpO<sub>2</sub>, odnosno izračunati ROX indeks u kraćim vremenskim razmacima. Kod postojanja graničnih vrijednosti ROX indeksa uz novonastalu encefalopatiju bolesnike treba intubirati.

#### 5.3.2. Mehanička ventilacija

U bolesnika s COVID-19 koji razviju sliku klasičnog ARDS-a i u kojih je narušena respiratorna mehanika, dišni se put održava endotrahealnom intubacijom, a terapija izbora je mehanička ventilacija uz više vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP, od engl. *positive end expiratory pressure*). Na taj se način sprječava nastanak atelektaze. U tih je

bolesnika bitno na vrijeme prepoznati kliničke znakove ARDS-a te značajke slikovnih pretraga (od kojih je zlatni standard CT) i na vrijeme postaviti indikaciju za mehaničku ventilaciju jer se pokazalo da u slučaju prekasnog započinjanja mehaničkog ventiliranja dolazi do samoinducirane ozljede pluća koja nastaje uslijed visokih transpulmonarnih tlakova. (98)

Preporučuje se da se mehanička ventilacija započne uz  $\text{FiO}_2$  100% pa do najniže vrijednosti pri kojoj je  $\text{SpO}_2$  iznad 90%. Od modaliteta ventilacije u inicijalnoj se fazi koriste kontrolirani modaliteti uz adekvatnu sedaciju i relaksaciju, dok je u kasnijoj fazi preporučljiva upotreba modaliteta kod kojih su mogući spontani udisaji s tlačnom potporom jer se na taj način potiče spontano disanje i sprječava atrofija dijafragme. (99) Opisano je da se korištenjem manjih respiracijskih volumena u bolesnika s ARDS-om smanjuje smrtnost.

### 5.3.3. Antitrombotska i antikoagulacijska terapija

S obzirom na povećanu koagulabilnost koja se pojavljuje u COVID-19, prema smjernicama je obavezno u svih hospitaliziranih odraslih bolesnika provesti antitrombotsku terapiju niskomolekularnim heparinom u profilaktičkim dozama (enoksaparin 4000 - 6000 i.j. s.c. jednom dnevno (ovisno o tjelesnoj masi i drugim rizičnim čimbenicima), dalteparin 5000 i.j. s.c. jednom dnevno). (8)

Antikoagulacijsku terapiju je preporučljivo provesti u bolesnika s dokazanom ili vrlo vjerojatnom dijagnozom venske tromboembolije. U slučaju venske tromboembolije ili plućne embolije preporučuje se desetodnevno liječenje standardnim terapijskim dozama niskomolekularnih heparina, a potom slijedi peroralna terapija varfarinom ili direktnim oralnim antikoagulansima (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban) u trajanju od najmanje tri mjeseca. (8)

### 5.3.4. Antipireza

U febrilnih bolesnika za antipirezu se upotrebljavaju paracetamol u oralnoj ili intravenskoj primjeni te ibuprofen (koji se primjenjuje i u drugim indikacijama). Preporučena doza paracetamola u visoko febrilnih odraslih bolesnika je 500 - 1000 mg do najviše 4000 mg u 24 sata. Antipiretici imaju skroman učinak u oboljelih od COVID-19 te je stoga potrebno u slučaju visokog febriliteta obratiti pažnju na mogući nastanak citokinske oluje. (8)

## 6. ZAKLJUČAK

Pandemija COVID-19 bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom predstavila je velik izazov za zdravstvenu zajednicu i globalno zdravlje. Visoka infektivnost i visoka stopa transmisije SARS-CoV-2 virusa omogućile su brz porast broja slučajeva bolesti i stvorile velik pritisak na zdravstveni sustav. Premda većina bolesnika boluje od blagog ili čak asimptomatskog oblika bolesti, u bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti ili su uznapredovale dobi postoji povećan rizik za razvoj teškog ili kritičnog oblika COVID-19 koji je obilježen nastankom atipične virusne pneumonije te ubrzanom progresijom i mogućom pojavom komplikacija koje uključuju više organskih sustava, poput ARDS-a, aritmija, akutnog bubrežnog zatajenja ili jetrene lezije. U takvih je bolesnika ishod bolesti znatno lošiji, a stopa smrtnosti je bitno povećana.

S obzirom na to da se radi o relativno novoj bolesti, u periodu od početka pandemije COVID-19 provedena su brojna istraživanja kojima se nastojalo razjasniti patogenezu bolesti, opisati rizične čimbenike i nastanak komplikacija kako bi se teški oblici uspješnije liječili, spriječio neželjan ishod bolesti i smanjila vjerojatnost nastanka komplikacija. Smjernice i preporuke za liječenje bolesnika s COVID-19 mijenjale su se s napretkom istraživanja vezanih uz SARS-CoV-2 virus i COVID-19. Trenutno je u Republici Hrvatskoj dostupna peta verzija *Smjernica za liječenje oboljelih od COVID-19*, no s obzirom da se još uvijek istražuju novi modaliteti liječenja i ispituju novi lijekovi, ove će se *Smjernice* zasigurno u nekoj mjeri izmijeniti.

O infekciji SARS-CoV-2 virusom iz dosadašnjih se istraživanja mnogo saznalo, no unatoč tome još uvijek postoje brojna neodgovorena pitanja poput dugoročnih posljedica infekcije SARS-CoV-2 virusom i preboljenja COVID-19 pneumonije, utjecaju različitih oblika liječenja na dugoročni ishod pacijenata, učinkovitosti profilakse cjepivom itd. Stoga je u liječenju i pristupu pacijentima s teškim oblikom COVID-19 i znakovima pneumonije važno redovito informiranje i praćenje najnovijih smjernica i uputa.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Gomerčić Palčić na strpljenju, korisnim savjetima, uloženom trudu i vremenu te velikoj pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Vaša ljubaznost, entuzijazam i predanost radu velika su mi inspiracija.

Neizmjereno se zahvaljujem svojoj obitelji što su mi uvijek pružali ljubavi, imali veliko razumijevanje i bili mi beskrajna podrška i vjetar u leđa tijekom cijelog mog školovanja.

Zahvaljujem i dečku i svim prijateljima koji su bili uz mene tijekom posljednjih šest godina, pružali mi podršku i pomoć svaki put kad je to bilo potrebno te mi uljepšali studentske dane i učinili ih jednim nezaboravnim iskustvom.



## 8. LITERATURA

1. Ivančević Ž. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo d.o.o.; 2010.
2. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *The Lancet*. 09. travanj 2011.;377(9773):1264–75.
3. Brittain-Long R, Nord S, Olofsson S, Westin J, Anderson LM, Lindh M. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 01. siječanj 2008.;41(1):53–6.
4. Almeida A, Boattini M, Christaki E, Moreira Marques T, Moreira I, Cruz L, i ostali. Comparative virulence of seasonal viruses responsible for lower respiratory tract infections: a southern European multi-centre cohort study of hospital admissions. *Infection*. lipanj 2021.;49(3):483–90.
5. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citirano 18. ožujak 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
6. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 March 2022 [Internet]. [citirano 18. ožujak 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-march-2022>
7. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citirano 03. travanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
8. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 5 [Internet]. Zagreb; 2022 velj. Dostupno na: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronavirusne\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_5\\_od\\_08\\_veljace\\_2022\\_edb7d62da1.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_5_od_08_veljace_2022_edb7d62da1.pdf)
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, i ostali. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020.;395(10223):507–13.
10. Guisado-Clavero M, Herrero Gil A, Pérez Álvarez M, Castelo Jurado M, Herrera Marinas A, Aguilar Ruiz V, i ostali. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia diagnosed in a primary care practice in Madrid (Spain). *BMC Fam Pract*. 29. travanj 2021.;22(1):83.
11. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, i ostali. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. travanj 2020.;295(1):210–7.
12. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020.;5(4):536–44.
13. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. veljača 2020.;12(2):135.
14. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, i ostali. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*. 05. ožujak 2020.;25(9):2000178.

15. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citirano 18. ožujak 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
16. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, i ostali. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 15. svibanj 2003.;348(20):1953–66.
17. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 08. studeni 2012.;367(19):1814–20.
18. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, i ostali. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 05. svibanj 2020.;133(9):1015–24.
19. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 16. travanj 2020.;181(2):223–7.
20. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021.;19(3):155–70.
21. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, i ostali. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 07. kolovoz 2020.;369(6504):718–24.
22. Yamamoto V, Bolanos JF, Fiallos J, Strand SE, Morris K, Shahrokhinia S, i ostali. COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020.;77(2):459–504.
23. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. svibanj 2022.;20(5):270–84.
24. Peng R, Wu LA, Wang Q, Qi J, Gao GF. Cell entry by SARS-CoV-2. *Trends Biochem Sci*. listopad 2021.;46(10):848–60.
25. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 01. srpanj 2020.;16(7):e9610.
26. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, i ostali. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. svibanj 2020.;26(5):681–7.
27. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, i ostali. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 28. svibanj 2020.;181(5):1016-1035.e19.
28. Ahn JH, Kim J, Hong SP, Choi SY, Yang MJ, Ju YS, i ostali. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *J Clin Invest* [Internet]. 01. srpanj 2021. [citirano 11. svibanj 2022.];131(13). Dostupno na: <https://www.jci.org/articles/view/148517>

29. Samet JM, Prather K, Benjamin G, Lakdawala S, Lowe JM, Reingold A, i ostali. Airborne Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): What We Know. *Clin Infect Dis*. 15. studeni 2021.;73(10):1924–6.
30. Salahudeen AA, Choi SS, Rustagi A, Zhu J, van Unen V, de la O SM, i ostali. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. *Nature*. prosinac 2020.;588(7839):670–5.
31. Katsura H, Sontake V, Tata A, Kobayashi Y, Edwards CE, Heaton BE, i ostali. Human Lung Stem Cell-Based Alveolospheres Provide Insights into SARS-CoV-2-Mediated Interferon Responses and Pneumocyte Dysfunction. *Cell Stem Cell*. 03. prosinac 2020.;27(6):890-904.e8.
32. Barkauskas CE, Crouce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, i ostali. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest*. 01. srpanj 2013.;123(7):3025–36.
33. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *Eur Respir J*. 09. travanj 2020.;2000607.
34. Luks AM, Freer L, Grissom CK, McIntosh SE, Schoene RB, Swenson ER, i ostali. COVID-19 Lung Injury is Not High Altitude Pulmonary Edema. *High Alt Med Biol*. 01. lipanj 2020.;21(2):192–3.
35. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, i ostali. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med*. srpanj 2020.;8(7):687–95.
36. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 04. kolovoz 2020.;324(5):441–2.
37. Skitarelić N, Dželalija B, Skitarelić N. Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. *Medica Jadertina*. 2020.;50(1):5–8.
38. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, i ostali. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28. svibanj 2020.;181(5):1036–45.
39. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 01. lipanj 2020.;87(6):321–7.
40. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, i ostali. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 21. ožujak 2020.;310.
41. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, i ostali. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. prosinac 2020.;21(12):1506–16.
42. Ren L, Fan G, Wu W, Guo L, Wang Y, Li X, i ostali. Antibody Responses and Clinical Outcomes in Adults Hospitalized with Severe COVID-19: A Post hoc Analysis of LOTUS China Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 25. kolovoz 2020.;c1247.

43. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 14. srpanj 2020.;53(1):19–25.
44. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, i ostali. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 01. srpanj 2020.;57:102833.
45. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19. *Circulation*. 07. srpanj 2020.;142(1):68–78.
46. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, i ostali. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. listopad 2020.;20(10):1135–40.
47. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, i ostali. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. prosinac 2020.;588(7837):315–20.
48. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, i ostali. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 01. srpanj 2020.;180(7):934–43.
49. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, i ostali. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 27. ožujak 2020.;5(1):1–3.
50. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, i ostali. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26. ožujak 2020.;382(13):1199–207.
51. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020.;92(6):568–76.
52. 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*. 07. travanj 2020.;323(13):1239–42.
53. Qiu T, Liang S, Dabbous M, Wang Y, Han R, Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy*. 8(1):1818446.
54. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, i ostali. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17. ožujak 2020.;323(11):1061–9.
55. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, i ostali. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15. veljača 2020.;395(10223):497–506.
56. Begovac J, suradnici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 142–147 str.

57. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, i ostali. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 01. travanj 2020.;8(4):420–2.
58. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 01. srpanj 2017.;39(5):529–39.
59. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020. [citirano 19. svibanj 2022.]; Dostupno na: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf>
60. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. lipanj 2020.;50(4):382–3.
61. Popović-Grlje S. COVID-19 upala pluća [Internet]. *PLIVAzdravlje*. [citirano 23. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/34684/COVID-19-upala-pluca.html>
62. Cao C, He L, Ma J, Chen M, Li Y, Jiang Q, i ostali. Clinical features and predictors for patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia at the start of the pandemic: a retrospective multicenter cohort study. *BMC Infect Dis*. 08. srpanj 2021.;21(1):666.
63. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, i ostali. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28. ožujak 2020.;395(10229):1054–62.
64. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, i ostali. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol* [Internet]. 01. svibanj 2020. [citirano 24. svibanj 2022.];126. Dostupno na: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(20\)30150-9/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(20)30150-9/fulltext)
65. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 01. travanj 2020.;20(4):411–2.
66. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, i ostali. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12. svibanj 2020.;323(18):1843–4.
67. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, i ostali. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20. veljača 2020.;382(8):727–33.
68. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States | *NEJM* [Internet]. [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001191>
69. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, i ostali. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. 01. rujan 2020.;30(9):4874–82.
70. Yang Q, Liu Q, Xu H, Lu H, Liu S, Li H. Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement. *Eur J Radiol*. lipanj 2020.;127:109008.
71. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, i ostali. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20. lipanj 2012.;307(23):2526–33.

72. Zhang J, Hao Y, Ou W, Ming F, Liang G, Qian Y, i ostali. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *J Transl Med.* 29. listopada 2020.;18(1):406.
73. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* srpanj 2020.;213(2):54-56.e1.
74. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* svibanj 2020.;8(5):433–4.
75. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, i ostali. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost JTH.* srpanj 2020.;18(7):1752–5.
76. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 | NEJM [Internet]. [citirano 15. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2015432>
77. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* kolovoz 2020.;30(8):4381–9.
78. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med.* rujan 2020.;20(3):2557–60.
79. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, Mancini C, Ramponi S, Uccelli M. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.* listopada 2020.;99:485–8.
80. Wong K tak, Antonio GE, Hui DSC, Ho C, Chan P nin, Ng W hung, i ostali. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr.* prosinac 2004.;28(6):790–5.
81. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology.* siječanj 1999.;210(1):29–35.
82. 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.* 28. travanj 2020.;323(16):1545–6.
83. Thillai M, Patvardhan C, Swietlik EM, McLellan T, De Backer J, Lanclus M, i ostali. Functional respiratory imaging identifies redistribution of pulmonary blood flow in patients with COVID-19. *Thorax.* veljača 2021.;76(2):182–4.
84. de Perrot M, Granton J, Fadel E. Pulmonary hypertension after pulmonary emboli: an underrecognized condition. *CMAJ Can Med Assoc J.* 06. lipanj 2006.;174(12):1706.
85. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care Lond Engl.* 18. lipanj 2020.;24(1):360.

86. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, i ostali. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med.* kolovoz 2001.;29(8):1551–5.
87. Avellanas Chavala ML. Pulmonary arterial hypertension and COVID-19. *Med Intensiva Engl Ed.* 01. prosinac 2020.;44(9):577–9.
88. Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis.* srpanj 1993.;148(1):245–8.
89. Costumbrado J, Ghassemzadeh S. Spontaneous Pneumothorax. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 25. lipanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459302/>
90. Chen X, Zhang G, Tang Y, Peng Z, Pan H. The coronavirus diseases 2019 (COVID-19) pneumonia with spontaneous pneumothorax: a case report. *BMC Infect Dis.* 09. rujanj 2020.;20(1):662.
91. Wong K, Kim DH, Iakovou A, Khanijo S, Tsegaye A, Hahn S, i ostali. Pneumothorax in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Case Series. *Cureus.* 28. studeni 2020.;12(11):e11749.
92. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, i ostali. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 05. veljača 1998.;338(6):347–54.
93. Yamaya T, Baba T, Hagiwara E, Ikeda S, Niwa T, Kitayama T, i ostali. Pneumothorax in a COVID-19 Pneumonia Patient without Underlying Risk Factors. *Intern Med.* 15. studeni 2020.;59(22):2921–5.
94. Liu K, Zeng Y, Xie P, Ye X, Xu G, Liu J, i ostali. COVID-19 with cystic features on computed tomography. *Medicine (Baltimore).* 01. svibanj 2020.;99(18):e20175.
95. Alhakeem A, Khan MM, Al Soub H, Yousaf Z. Case Report: COVID-19-Associated Bilateral Spontaneous Pneumothorax-A Literature Review. *Am J Trop Med Hyg.* rujanj 2020.;103(3):1162–5.
96. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, i ostali. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* lipanj 2020.;201(11):1380–8.
97. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, i ostali. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 26. ožujak 2020.;368:m1091.
98. Peršec J, Šribar A. COVID-19 and Mechanical Ventilation. *Medicus.* 30. rujanj 2020.;29(2 COVID-19):161–6.
99. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel JM. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* srpanj 2017.;5(14):291.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19. lipnja 1997. godine u Čakovcu. Nakon osnovne škole upisala sam opći smjer gimnazije u Gimnaziji Josipa Slavenskog u Čakovcu gdje sam uspješno maturirala s odličnim uspjehom 2016. godine. Iste sam godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam aktivni član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske “CroMSIC” te sam kao volonter sudjelovala u brojnim radionicama, edukacijama i javnozdravstvenim akcijama. Bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju i na Katedri za internu medicinu u sklopu nastave Kliničke propedeutike.

Sudjelovala sam na kongresu CROSS 17 kao aktivni sudionik s posterom “*Evaluation of Quantiferon SARS-CoV-2 in vaccinated and recovered individuals*” koji je izabran kao najbolji poster u kategoriji “Clinical medicine”.

Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim.