**COVID-19**

**Кратко упътване към**

**Клиничен протокол**

**За диагностика и лечение на болни с COVID-19**

**Съставен от д-р Румен Хичев на основата на препоръките на групата към Университета Джонс Хопкинс и Университетската клиника в Масачузетс, САЩ**

**Дисклеймър: Настоящото кратко упътване няма претенциите да бъде изчерпателно и окончателно ръководство за диагностика и лечение на болни с COVID-19 , тъй като е изготвено на основата на данни, които са актуални към месец март, 2020 г, и които подлежат на по-нататъшна актуализация в съответствие с големия обем новопостъпваща информация в хода на пандемията от COVID-19. Някои от параметрите са представени в империални метрични единици, каквито се ползват в САЩ, но могат лесно да бъдат конвертирани в SI- единици, каквито се ползват в европейската здравна система. Целта на това кратко упътване е да даде само общи насоки относно диагностичната и лечебна концепция, но детайлните и окончателни клинични решения принадлежат и са отговорност на конкретния лекуващ лекар. В хода на подготовката на това упътване, на 12-ти април 2020 г, бяха публикувани нови данни, които променят интерпретацията на някои от показателите. Тези дани са представени в ЧАСТ 2 на този документ.**

**ЧАСТ 1**

**I. Патофизиологични и диагностични съображения**

Ранната диагностика на COVID-19 е свързана със значителни трудности поради изключително широкия спектър от неспецифични симптоми и синдроми, които биха могли да бъдат свързани с редица други заболявания. Това се дължи до голяма степен на широката експресия на АСЕ-2 рецепторния комплекс, използван от вируса за проникване в клетките. ATR-1/АСЕ-2 рецепторният комплекс се намира по клетъчните мембрани на клетки в епителните, ендотелните и гладкомускулните структури на алвеоларния апарат на белия дроб, горните дихателни пътища, резорбтивния апарат на дуоденума и илеума, екстрахепаталните жлъчни пътища, миокарда, кръвоносните съдове, и други, което предопределя големия брой органи и системи уязвими от въздейстието на вируса SARS-CoV-2. Това обяснява и неспецифичната симптоматика на COVID-19. При нормални нива на ангиотензин-2, рецепторният комплекс ATR-1/ACE-2 e в свързано състояние, при което ATR-1 е свързан с каталитичната зона на АСЕ2, използвана от вируса за проникване в клетката. Това не само блокира достъпа на вируса до клетъчната мембрана, но и насочва ренин-ангиотензиновата каскада през АСЕ2 с краен продукт ангиотензин 1-7 с противовъзпалителен и хипотензивен ефект. Това състояние се стабилизра от медикаменти от групата на АСЕ2-блокерите, а групата на АСЕ-инхибиторите поддържа тази конфигурация чрез намаляване на нивото на ангиотензин-2. При високи нива на ангиотензин-2 конфигурацията ART-1/ACE2 се разцепва и това дава възможност на вирусния S-протеин да се свърже с АСЕ2-рецептора и да проникне в клетката, а освен това ренин-ангиотензиновият каскаден процес преминава през освободения ART-1 с краен ефект увеличаване на капилярния пермеабилитет на алвеолите, вазоконстрикция, хипертония, белодробен оток и в крайна сметка – остър респираторен дистрес синдром.

Тези патофизиологични процеси обясняват както разнообразната клинична картина, с която се представя COVID-19, така и тежките и често летални усложнения при пациенти с предлежаща хипертония, при които се очаква повишена експресия на АСЕ2 рецепторите в резултат на дългогодишна терапия с АСЕ-инхибитори и АТР-блокери. Протективният ефект обаче на тези медикаменти е причината, поради която Европейското общество по кардиология не препоръчва спирането им при коронавирусна инфекция.

Освен разнообразната клинична картина, когато се добави и сравнително ниската чувствителност (около 75%) на приетите за диагностични цели молекулярни тестове (основно RT-PCR) се налага необходимостта диагностичният протокол да бъде базиран освен на клиничната картина и диагностичните тестове за установяване на вирусния геном, и на утвърдените с по-висока чувствителност (95%) образно-диагностични изследвания, вкл. компютърна томография и/или рентгенография, както и лабораторни изследвания с фокус върху определни маркери характерни за COVID-19.

1. **Преценка на инкубационния период.**

А) средно 5-6 дни; най-краткият описан инкубационен период е 2 дни, а най-продължителният е 27 дни;

б) влошаването обикновенo започва около 10-тия ден от инфекцията.

В) в началото вирусният товар е концентриран предимно в назофарингеалната мукоза и е по-висок преди появата на симптоми, т.е. инфектираният е най-заразен за околните в периода преди клиничната проява на инфекцията;

г) както симптоматични, така и асимптоматични пациенти могат да разпространяват вируса;

1. **Клинични признаци.**

А) 80% от инфектираните развиват леките форми на заболяването, 15% - тежките, които налагат хоспитализация. Болничната инфраструктура трябва да има готовност да осигури интензивно лечение на 25% от хоспитализирнаите болни, като от 2.3 % до 3% от преведените в интензивните клиники може да се очаква че ще се нуждаят от респираторна реанимация на командно дишане.

Б) Водещата симптоматика включва умерен фебрилитет при 80% от пациентите с грипо-подобен синдром, признаци на възпаление на горните дихателни пътища, суха кашлица (67.8%), продуктивна кашлица при 37.8%, задух, миалгия, обща отпадналост, но може да бъде представена и с други водещи синдроми, вкл. кардио-циркулаторен – аритмия, резки флуктуации на артериалното налягане с изразена хипертония, задух при усилие, или гастро-интестинален при около 5% от случаите – гадене, повръщане, разстройство, дехидратация, и др.

в) При деца симптоматиката е по-завоалирана и налага при всички случаи потвърждение чрез образна диагностика – рентгенография на гр.кош или компютърна томография за изключване на нискосимптомна интерстициална пневмония.

Г) Важно е да се знае, че според натрупания опит при сортировката и лечението на пациенти с COVID-19, първоначално леката клинична симптоматика може много бързо (за часове) да прогресира до критично състояние налагащо респираторна или кардиоциркулаторна реанимация.

1. **Препоръчителни изследвания.**

* Пулсова оксиметрия;
* Артериални кръвни газове;
* Пълна кръвна картина;
* Коагулационен статус, вкл. РТТ, D-dimers – пациенти с удължено протромбиново време и увеличени D-димери са с по-лоша прогноза;
* Метаболитен профил – с внимание за повишени чернодробни ензими, нисък албумин и маркери за бъбречна недостатъчност;
* Серумен прокалцитонин – индикация за вторична бактериална инфекция при повишени стойности;
* CRP – повишените стойности са индикатор за тежестта на COVID-19;
* Серумна LDH – повишена е при 73 – 76% от болните – показва хемолиза или ангажиране на ч. дроб.
* Серумен тропонин – алармен маркер за ангажиране на миокарда – COVID-19 миокардит – лоша прогноза – над 50% от починалите имат коронавирусен миокардит;
* Хемокултури и микробиология на спутум (преди стартиране на антибиотици);
* RT-PCR изследване на тампонни натривки от дълбоките отдели на назофарингеална мукоза (от всяка ноздра на отделен тампон) и орофарингеална мукоза – дълбоките натривки са критично важни за чувствителността на теста, но трябва да се правят от персонал в лично защитно облекло, вкл. маска поне от клас N95 и очила поради риска от въздушно-капково предаване чрез кашлица или кихане по време на вземането на пробите предизвикано от кашличния рефлекс на пациента. Трябва да се има пред вид че чувствителността на RT-PCR е между 70-75%, което налага преценка в комбинация с образна диагностика (вж. по-долу);
* Рентгенография на гр.кош – 60% чувствителност но по-ниска специфичност. Показва двустранни инфилтрати при 75%, и едностранни инфилтрати при 25% от болните;
* Компютърна томография на гр.кош – има много висока чувствителност (97%) макар и ниска специфичност. Прави се при пациенти със съмнение за пневмония и нормална рентгенография. КТ-находките могат да предхождат позитивирането на RT-PCR изследването на назофарингеални натривки. Търси се симптома на пасификация тип „матово стъкло“ (има го при 56% от болните), множествени кръпковидни петна двустранно има при 52% от случите, а едностранно при 42% от случаите, признак на изкривената решетка (crazy-paving), и дребно-възлеста нодуларна пасификация тип „натрошено стъкло“ (при деца). Видими интерстициални промени има при 15% от случаите.

**Заб. Не** са характерни за COVID-19: белодробната кавитация, пулмонарни възли, ефузии и лимфаденопатия.

* Вирусна серология: HbsAg, HbsAb, HbcAb-total (IgM+IgG), HCV-Ab, HIV ½ -Ab+Ag. **ВНИМАНИЕ:** препаратът Kaletra (Lopinavir/Ritonawir) да не се прилага като монотерапия при болни с HIV и COVID-19.

**II. Стратификация на риска**

1. **Рискови придружаващи заболявания**

**а)** С най-висока степен на риск са пациенти с придружаващи заболявания, като между тях най-висок е рискът за летален изход при пациенти с **хипертония** като водещо придружаващо заболяване.

**б)** На следващите места в класацията на риска са другите сърдечно-съдови заболявания, белодробни заболявания, метаболитни заболявания (диабет, метаболитен синдром), онкологични заболявания във фаза на радио- или химиотерапия, както и реципиенти на трансплантирани органи, които са на имунотерапия, и пациенти във възрастовата група над 65 г. с рискови фактори и над 70 г без други рискови фактори.

**в)** Пациенти на терапия с биологични препарати, в т.ч. ваксини, кръвни продукти, клетки, гени, рекомбинантни протеини и др. също попадат в рисковата група по отношение на COVID-19.

**г)** Доуточняването на диагнозата и вторичната сортировка относно избора на лечебен протокол при рискови пациенти трябва да става в болнични условия дори при първоначално лека симптоматика поради риска от внезапно влошаване и кардио-респираторен срив.

**д)** Прогнозни фактори в момента на първичния преглед, които индицират риск за по-тежко протичане са:

* дихателна честота над 24/мин;
* пулсова честота над 125/мин;
* периферна капилярна кислородна сатурация SpO2<90% при стаен въздух;
* от лабораторията: D-dimers > 1000 ng/ml
* CPK над 2х горната граница;
* CRP над 100;
* LDH над 245 U/L
* Troponin – повишен;
* Абсолютни Лимфоцити под 800 U/L при приемането;
* Ferritin над 300 Ug/L;
* Възраст над 70 г в комбинация с рискови фактори;
* ЕКГ – базисно: да се следи за Q-T интервала; при удължен Q-T интервал над 500 милисекунди да не се включва терапия с Hidroxychloroquine/Azithromyicine
* IL-6 – нива на Интерлевкин-6 се пускат при риск от цитокинова буря преди първата доза Tocilizumab за да се прецени базалното ниво, тъй като Tocilizumab блокира IL-6.
* Прокалцитонин – индикатор за вторична бактериална инфекция.

**III. Триаж по групи**

**1. Група за извънболнично наблюдение.**

* Превантивни неспецифични поддържащи грижи (Supportive care) в домашни или други извънболнични контролирани условия, в т.ч. център за изолация и карантина.
* Мониториране на състоянието чрез ежедневни теле-визитации и при нужда – визитации и прегледи на място.

1. **Група за хоспитализация в обособено COVID-19 отделение/клиника.**

**Терапевтични протоколи:**

**а) Възраст под 55 г без придружаващи рискови фактори.**

* Превантивни неспецифични поддържащи грижи (Supportive care)
* Мониториране на състоянието.
* Повторение на лабораторните изследвания на определн период определен от лекуващия лекар.

**б) Възраст над 55 г или под 55 г но с поне един придружаващ рисков фактор от 2-ра и/или 3-та категория и умерена или прогресираща симптоматика:**

* Започва се статин (**Crestor** x20mg). Тъй като статините имат инхибиращ ефект върху ензимното разграждане на Remdesivir в черния дроб е добре да се следят чернодробните трансаминази по време на лечението.
* Започва се **Remdesivir** в следните дозировки: **200** **mg** интравенозно в ударна доза за бързо достигане на серумна концентрация, последвано от: **100 mg** интравенозно **х1** на ден за **10 дни**. Remdesivir може да се получи или чрез включване в клинично проучване (clinical trial) или чрез изписване на медикамента по програмата на FDA за разширен достъп (Expanded Access Program) за индивидуално приложение по хуманни съображения. За да отговори на изискванията по тази програма (Compassionate use) пациентът трябва да е (а) хоспитализиран, (б) с потвърдена инфекция от SARS-CoV-2 чрез PCR, и (в) да е на командно дишане. Следните групи пациенти са изключени от програмата за разширен достъп до remdesivir“: (i) Пациенти с мултиорганна недостатъчност; (ii) Хипотензивни пациенти изискващи вазопресорна терапия; (iii) Пациенти с ALT > от 5 пъти над горната граница на нормата; (iv) Пациенти с креатининов клиърънс CrCl < 30 ml/min, или на хемодиализа, или на продължителна вено-венозна хемофилтрация (CVVH). Кандидатстване по програмата за разширен достъп може да се направи онлайн: <https://rdvcu>.gilead.com/

**в) Пациенти с разгърната и прогресираща клинична картина въпреки лечението с Remdesivir**.

* Превантивни неспецифични поддържащи грижи (Supportive care) в т.ч. кислород при нужда – **О2** на 5л/мин за поддържане на SpO2>90%.
* **Вливания** – много внимателно, основно при признаци на дехидратация поради гастроинтестинална симптоматика или намален интейк на течности – Рингер-лактат, Физиологичен серум. Вливанията трабва да се калкулират и мониторират много внимателно поради риск от алвеоларен излив и влошаване на газовия обмен.
* **Антипиретици** при болка и температура, но при избягване на НСПВС (особено ибупрофен)
* **Антибиотици** според нуждите при риск от сепсис или бактериална инфекция по емпирична и/или лабораторна преценка.
* Ако грип не е изрично изключен като придружаващо заболяване, може да се започнат **невроаминидазни** инхибитори – **Oseltamivir**, **Zanamivir**.
* **Статинов** препарат (**Crestor** x20mg).
* **Hydroxychloroquine** **400 mg х2 дневно в 1-вия ден**, последвано от **200 mg х2 дневно** в продължение на **4 дни** в комбинация с **Azithromycin** – **500 mg х2 дневно за 5 дни**. Тъй като и двата препарата **удължават QT – интервала**, тази комбинация трябва да се прилага с особено внимание. **Ежедневно** трябва да се прави **baseline ECG**. При пациенти с **QT-интервал =/> 500 msec** би трябвало **да се избягва комбинираната терапия с** **Аzithromycin и Нydroxychloroquine**, като в такъв случай **алтернативен** **вариант** е (вж. следващата точка):
* **Chloroquine phosphate** (**Resochin**) **500 mg х2 дневно за 5 дни**; или
* **Lopinavir/ Ritonavir** (**Kaletra**) **400/100 mg х2 дневно за 10 дни**. Този HIV-1 протокол трябва да се избягва ако пациентът е потенциален кандидат за клинично проучване с Ремдесивир.
* **Мониторинг** за лекарствени взаимодействия – специално внимание при едновременно приложение на **имуносупресори** – calcineurin inhibitors (Циклоспорин, Такролим) и периодични чернодробни функционални изследвания.
* Лечението трябва да бъде **прекратено при изписването** на пациента независимо от продължителността на приложението на съответния протокол; или
* Ако **Kaletra** не може да бъде осигурена, може да се обсъди приложението на **Darunavir/cobicistat** (**DRV/c** или **Prezcobix**) **800/150 mg дневно**.

1. **Група за интензивно лечение – протокол.**

**а) Пациенти на интензивна терапия – но не на командно дишане.**

* Започва се **статинов** препарат при липса на противопоказания.
* **Hydroxychloroquine** **400 mg х2 дневно в 1-вия ден**, последвано от **200 mg х2 дневно** в продължение на **4 дни в комбинация с Azithromycin – 500 mg х2 дневно за 5 дни**. Тъй като и двата препарата **удължават** **QT – интервала**, тази комбинация трябва да се прилага с особено внимание. Ежедневно трябва да се прави baseline ECG. При пациенти с QT-интервал =/> 500 msec би трябвало да се избягва комбинираната терапия с Аzithromycin и Нydroxychloroquine, като в такъв случай алтернативен вариант е (вж. следващата точка):
* **Chloroquine phosphate** (**Resochin**) **500** **mg х2 дневно за 5 дни**; или
* **Lopinavir/ Ritonavir** (**Kaletra**) **400/100 mg х2 дневно за 10 дни**. Този HIV-1 протокол трябва да се избягва ако пациентът е потенциален кандидат за клинично проучване с Ремдесивир.
* **Мониторинг** за лекарствени взаимодействия – специално внимание при едновременно приожение на имуносупресори – calcineurin inhibitors (Циклоспорин, Такролим) и периодични чернодробни функционални изследвания; или
* Ако **Kaletra** не може да бъде осигурена, може да се обсъди приложението на **Darunavir/cobicistat** (**DRV/c** или **Prezcobix**) **800/150 mg дневно**.
* Може да се приложат **4-Тиоксипиримидинови** производни като **RDV-8** с противовъзпалителен и имуномодулиращ ефект.
* В случай на прогресиране на клиниката, **при рефракторни** пациенти или неприложимост на **RDV-8**, може да се приложи бета-интерферонова терапия с **Interferon-beta В1 (Betaseron)** в комбинация с **Hydroxychloroquine** или **Kaletra** (**Lopinavir/ ritonavir**).
* При кардио-ренален синдром, може да се включи **Tocilizumab**, като преди това се пусне лабораторно изследване за **IL-6**.
* При развитие на **цитокинова буря** (**Cytokine Storm**): се назначава **изследване на нива на IL-6** и се стартира **Tocilizumab** (**Actemra**) – човешки моноклонални антитела срещу свързващия капацитет на Interleukin 6 към неговите рецептори, като по този начин се притъпява възпалителния отговор. Цитокиновата буря се изразява в свръхреактивност на имунната система срещу SARS-CoV-2 с резултат остро структурно и функционално увреждане на белия дроб, остър респираторен дистрес синдром (ARDS), рефракторна хипотензия и полиорганна недостатъчност.

**б) Пациенти на интензивно лечение чрез командно дишане.**

**ВНИМАНИЕ: ПОРАДИ РИСК ОТ АЕРОЗОЛИЗАЦИЯ (освен при приложение на изолиращ тент или скафандър с отрицателно налягане на пациента) НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ СЛЕДНИТЕ МЕТОДИ:**

* **Не се препоръчва назална канюла**
* **Не се препоръчва неинвазивна вентилация с позитивно налягане (NIPPV – non-invasive positive pressure ventilation)**
* **Интубация – при AC Volume Control – трябва ръчно да се следят и коригират показателите; при Automatic Pressure Control - да се следи синхронизацията.**

**a) Bilevel – синхронизацията не е проблем защото дава възможност за спонтанно дишане с допълнителна асистенция с налягане от апарата.**

**b) APRV – възможност за спонтанно дишане „over the ventilator” но без асистенция с налягане на PEEP.**

* **Протективна вентилация** **с** **особено внимание към налягането** за **избягване на барично** **увреждане на белия дроб** поради феномена на компресионното открадване – пренасочване и концентрация на баричното въздействие върху функционалните (здравите) алвеоли поради изключване на ателектатичните консолидирани участъци на белия дроб с последващо увреждане на здравите алвеоли. Поради това:
* **Нисък дихателен обем - TV** (Tidal Volume) **4-6 ml/kg**, в условията на **пермисивна хиперкапния** и **контрол над респираторната ацидоза** чрез:
* **Повишаване на респираторната честота** **RR>20/ min**, за поддържане на **<PaCO2** с цел **pH>7.25**
* **Изключително внимание при поддържане на повишено РЕЕР с цел разгъване на**  колабиралите алвеоли: **РЕЕР>5 см/Н2О (8-16 cm/H2O) поради риска от барично увреждане на здравите сегменти на белия дроб. Новите препоръки, които макар още да са във фаза на обсъждане, са за консервативен подход спрямо поддържането на повишено РЕЕР. Ако се прецени че повишено РЕЕР е показано при наличен рекрутмънт потенциал, да се цели FiO2<60% преди да се намали РЕЕР и увеличи ТV.**
* В случай на **рефрактерно състояние** въпреки гореописаните мерки, **инхалации с Простациклин и Нитритен оксид (NO):** ихалираният NO достига само вентилираните алвеоли и по този начин вазодилатира само вентилираните белодробни съдове, с което се подобрява **вентилационно-перфузионния индекс (V̇/Q̇).** Така таргетно се ангажират функционалните отдели на белия дроб, където **поточната вентилация (Tidal Ventilation) се** насочва избирателно с цел индуциране на **локална белодробна вазодилатация** и подобряване на **Вентилационно-Перфузионния Индекс (V/Q Ratio – Ventilation/Perfusion=4L/min:5L/min (normal).**
* В съображение влизат и **паралитици**, както и **позициониране на болния в пронирана позиция (по лице).**
* При липса на подобрение се прилага **ECMO (екстракорпорална мембранна оксигенация)**: Кръвта се извежда от феморалната вена, изпомпва се през силиконов мембранен оксигенатор и топлинен обменник, и се връща в дясното кръвообращение през субклавната вена и дясното предсърдие.

**ЧАСТ 2**

**Съображения по предложената Ню Йоркска актуализация на протокола за респираторна реанимация относно протективната белодробна вентилация**

**Острият респираторен дистрес синдром (ARDS) се представя с понижено съотношение между парциалното налягане на артериалния кислород (РаО2), който в нормално състояние би трябвало да е 80-100 mmHg, и процентното съдържание на кислорода във вдишания въздух, което в стайни условия е 0.21 или 21%. При съотношение под 200 (което при нормални други условия означава РаО2 под 42** **ммHg), състоянието се дефинира като остър респираторен дистрес синдром. При съотношение под 300, състоянието се дефинира като остра белодробна недостатъчност.**

**PaO2 < 300 = остра белодробна недостатъчност**

**FiO2**

**PaO2 < 200 = остър респираторен дистрес синдром**

**FiO2**

**Kлиничната картина при COVID-19 ARDS прилича повече на височинен белодробен оток (High-Altitude Pulmonary Edema – HAPE).**

**Ако това се потвърди в патофизиологичен аспект, може да се окаже че общоприетият към момента протокол базиран на вентилация с по-високо позитивно крайно експираторно налягане (Positive End-Expiratory Pressure – PEEP) нанася допълнително увреждане на белия дроб. Поради това група от специалисти по респираторна реанимация в Ню Йорк препоръчва промяна на протокола в посока към пулмонарно-протективна стратегия с приложение на по-ниско, а не по-високо крайно-експираторно налягане (РЕЕР).**

**Клинични наблюдения на екипи от Медицинския унверситет в Гьотинген, Германия и северна Италия публикуваха клинични наблюдения на пациенти в интензивни клиники с COVID-19 в северна Италия, които развиват нетипична за ARDS клинична картина и по-точно презентират добре-запазен белодробен газов обем на фона на тежка хипоксемия. При такава картина препоръките са вместо повишен РЕЕР, да се търси най-ниския възможен РЕЕР и възможно най-щадяща вентилация.**

**Този подход, прилаган във ВМА от самото начало на пандемията, произвежда много добри резултати при нулев леталитет спрямо днешна дата – 11 април 2020.**

**Допълнителни данни в полза на предложението за актуализация на респираторната реанимация при COVID-19**

**Обобщени препоръки на основата на опита на клиниките за интензивно лечение в Северна Италия, Германия, Великобритания и САЩ**

**(Обобщението е направено по актуални данни към 12-ти април, 2020 г)**

**Все повече се налага становището, че практиката на автоматично прилагане на стандартните протоколи за лечение на острия респираторен дистрес синдром (ARDS) при болни с COVID-19 чрез ранна механична вентилация подлежи на актуализация. Обобщените данни показват, че трябва да се търси индивидуален подход към конкретния болен и вентилационният протокол да се оптимизира на базата на конкретната патофизиологична картина при конкретния болен.**

След анализа на натрупаните към този момент данни можем да заключим че патофизиологията при COVID-19 се различава от първоначално приетия модел при обявяването на пандемията, поради което респираторната реанимация на основата на предварително фиксирани протоколи за класическата форма на ARDS не само че може да се окаже неподходяща, но би могла да нанесе вреда на болния с COVID-19. Много от пациентите на интензивна терапия с COVID-19 развиват **нетипични форми на ARDS** с **тежка хипоксемия** на фона на **запазен белодробен газов обем**. При тези болни, вместо високо положително крайно-експираторно налягане (РЕЕР), би трябвало да се прилага **възможно най-ниското РЕЕР** и максимално **щадяща вентилация** за печелене на време в условията на минимален стрес върху белия дроб.

**При постъпване на пациент по спешност с картина на респираторна недостатъчност с неизяснена етиология:**

Първо трабва да се изясни етиологията и придружаващите заболявания, особено тези попадащи в рисковите категории. В условията на обявената COVID-19 пандемия се използват ЛПС и се прилагат мерки против аерозолизация и трансмисия на вируса, вкл. избягване на назални канюли с висок поточен обем кислород - High-flow Nasal Canula (HFNC), които освен риск от аерозолизация, натоварват болничната система за осигуряване на кислород.

Повечето пациенти с COVID-19 се представят с **хипоксемия** и **респираторна недостатъчност от 1-ви** **тип**, т.е. с PaO2 < 55 mmHg (7kPa) и нормален или нисък СО2 (при 2-ри тип се добавя и хиперкапния). Поради това приложението на **кислород и белодробен рекрутмънт** се смята за най-добрия подход при тези пациенти. Администрацията на **кислород** чрез по-ниско-инвазивни методи като продължаващо позитивно налягане на дихателните пътища – **continuous positive airway pressure (CPAP)** е част от този подход. Ако обаче пациентът започне да се уморява и да губи сили, или симптоматиката да се увеличава, само оксигенацията и конвенционалната вентилация няма да решат проблема и в съображение влиза механичната вентилация.

1. В много случаи постъпващите в реанимация пациенти са всъщност преведени от инфекциозните клиники и при вентилацията се оказва че те са с **висок къмплайънс**, **нисък еластънс**, **нисък вентилационно-перфузионен индекс** (в норма би трябвало да бъде: V/Q Ratio, Ventilation/Perfusion = 4L/min:5L/min), **ниско** **белодробно тегло**, и **нисък рекрутмънт потенциал** (фенотип **Type L** по Гатиноли).
2. В други случаи - при постъпване в реанимация от приемно-спешно отделение, пациентите са в критично състояние и презентират с по-близка до ARDS клинична картина, т.е. с **висок еластънс**, **висок дясно-ляв шънт**, **високо белодробно тегло**, и **висок рекрутмънт потенциал** (фенотип **Type H** по Гатиноли). Пациенти, които са престояли повече време на командно дишане и са влезли в по-типична за ARDS клинична картина с **нисък къмплайънс** могат също да презентират в този фенотип Н. Други пациенти могат да са някъде по средата между тези два фенотипа с множествени рентгенографски белодробни промени.

Преценката към кой фенотип принадлежи пациентът може да оптимизира подхода при избора на реанимационна стратегия. Опитът от началния период на пандемията показа че **преживяемостта** на пециентите значително **спада при интубация** и поставяне на механична вентилация, което наложи **преосмисляне на подхода** и търсене на възможности за подобряване на преживяемостта при пациенти, при които може да се избегне интубацията чрез приложение на по-малко-инвазивна респираторна асистенция като **СРАР**. В началото подходът беше за ранна интубация, защото механично се копираше протокола прилаган в Китай, по който всеки постъпващ в реанимация с ниска кислородна сатурация е бил интубиран и поставян на механична вентилация в ранна фаза.

Сега вече се установява, че **клиничната картина на COVID-19 не съответства** **огледално на типичната клинична картина при ARDS**, особено в ранните фази на болестта, макар че развитие на ARDS е напълно възможно и тогава реанимационният протокол за ARDS би бил приложим и необходим. Автоматичното приложение на ARDS протоколите обаче при всички с COVID-19 не е добра практика. Например, **при ARDS** може да се цели приложението на дихателен обем (tidal volume, **TV**) **не повече от 6 ml/kg** с цел да се предотврати белодробна травма, но според вече натрупания опит **повечето от пациентите с COVID-19 имат висок белодробен къмплайънс** при приемането си в клиниката и приложението на **нисък дихателен обем при тях би довело до по-изразено алвеоларно колабиране и ателектаза** и от там до влошена оксигенация и вентилация.

По същата логика, приложението на много **високи стойности на PEEP (>15 cmH2O)** може да **не се налага в ранна фаза при болните с COVID-19** защото би причинило **повече вреда от колкото полза** поради белодробна травма и хемодинамична нестабилност.

Макар че обикновено се прилага поставяне в **пронирана позиция** само при пациенти на механична вентилация, същият метод би могъл да се прилага и при пациенти във фенотипната група **Type L**, които са будни и със спонтанно дишане, тъй като при тях се наблюдава **подобряване на оксигенацията** когато се самопронират в резултат на **подобряване на VQ - вентилационно-перфузионното съотношение**. При пациенти на механична вентилация във фенотипната група от **Type H**, този метод има същия положителен ефект.

Преценка на [белодробния рекрутмънт потенциал](https://www.hamilton-medical.com/tr/News/Newsletter-articles/Article~2018-08-08~Bedside-tip:-Assessing-lung-recruitability~9219b3c5-9ab1-4b38-8a34-81721ad6461d~.html)

Трябва да се отчете, че **процентът от белия дроб, който има рекрутмънт потенциал** е важен елемент от подбора на реанимационна стратегия. Този процент **варира** в широки граници при пациенти с класическата картина на **ARDS**. **Зоните на колабирали и консолидирани алвеоли в най-ниските части на белия дроб (most dependent lung) често изискват налягане за разгъването им** от порядъка на **35–40 cmH2O** и повече **за да се постигне необходимия рекрутмънт**. Поради това е **важно да се знае какъв процент от белия дроб има потенциал за рекрутмънт за да може да се установи ефективно РЕЕР**. Ако нивото на РЕЕР се въведе на сляпо без тази преценка, може не само да не се постигне желания ефект, но и да се въведат прекалено високи нива на РЕЕР, които не съответстват на рекрутмънт потенциала на белия дроб и да се нанесе вреда.

Освен това, преценката на рекрутмънт потенциала преди да се смени позицията на пациента от супинална в пронирана дава възможност да се прогнозира ефекта от такава смяна и да се определи стратегията. **Ако преценката покаже нисък потенциал за рекрутмънт**, пациентът може да бъде **поставен в пронирана позиция и да не се предприема процедура за рекрутмънт**. А ако преценката покаже **висок потенциал за рекрутмънт**, пациентът **остава в супинална позиция** и се **провежда процедура по рекрутмънт**.

Друг елемент в реанимационното лечение **при** **ARDS** е **ограничението на вливанията**, но при болните с **COVID-19** се наблюдава често развитие на **остра бъбречна недостатъчност** и необходимост от съответната ренално-заместителна терапия. Етиологията най-вероятно е многофакторна, но рестриктивният подход, който в определени фази е приложим при ARDS, не е от полза в ранните фази на COVID-19.

Основанието за приложението на **CPAP** **за по-продължителен период** от време е, че опитът до сега показва че пациентите поставени на CPAP в ранна фаза и поддържани на CPAP имат **по-добро** **развитие** **в сравнение с тези, които биват интубирани в ранна фаза**. Преживяемостта след интубация е значително по-ниска. Поради това сега се препоръчва приложението на **CPAP още в началото** на презентацията на пациента, макар че този подход би могъл да бъде ограничен поради чисто логистични съображения – напр. **възможността на лечебното заведение да осигури достатъчно и адекватно снабдяване с кислород**, тъй като СРАР консумира значитено повече кислород. Не без значение е и наличието на адекватни стандартни оперативни процедури за пожарна безопасност предвид неотдавнашния инцидент в УМБСНМП „Пирогов“. Освен това, необходимо е да се осигурят помещения с **отрицателно стайно налягане** и **филтрация** предвид риска от аерозолизация на вируса и разпространение на инфекцията в цялото лечебно заведение. За сега е трудно да се прецени дали CPAP помага повече от приложението на назална канюла с висок кислороден поток. Това е преценка на лекуващия лекар в зависимост от индивидуалните обстоятелства. При пациенти с **висок белодробен къмплайънс** поставени **на CPAP**, съществува **опасност от белодробна свръхинфлация**, но от друга страна измерването на белодробния къмплайънс е невъзможно ако пациентът не е интубиран, поради което се препоръчва насочено внимание от страна на лекуващия лекар.

За да се прецени кой пациент е показан за съответната реанимационна стратегия, би трябвало първо да се направи **преценка в коя фенотипна група попада** – **Type L** или **Type H** (вж. по-горе). Първоначалната категоризация в едната фенотипна група не изключва прекатегоризация в другата при влошаване или промяна на клиничната картина. В много случаи, закъснелият преглед в болница след продължителен престой в къщи води до презентация на пациента с тежка белодробна картина и необходимост от незабавен прием в реанимация. Такива пациенти обикновено попадат във фенотипната група **Type H** по Гатиноли, с **по изразен възпалителен** процес, **висок еластънс** и **рекрутмънт потенциал**, и изразена **консолидация** на алвеоларния апарат на белите дробове. Това би могло да се дължи на **вторичен белодробен едем впоследствие на вирусната инфекция**, **или на големите разлики в инспираторно-експираторното налягане в резултат на големите дихателни усилия** на болния. При тези случаи капацитетът за спонтанно дишане вече е изчепран и е необходима вентилация. Категоризацията на тези пациенти не представлява проблем поради изразената клинична картина.

При други пациенти в резултат на продължителната **пирексия**, **хипоксемия** и завишени **метаболитни** потребности, дишането може да бъде придружено с **видими усилия**. Хипоксичните пациенти със запазен външен вид обаче, представляват дилема пред лекаря, който преценява реанимационния подход. Трябва да се реши в каква степен са натоварени белите дробове и какви са щетите върху тях, нанесени от големите инспираторно-експираторни амплитуди в дихателното налягане. Докато **при естественото дишане**, при което вдишването става чрез **отрицателното** **налягане** създадено от диафрагмално-респираторната мускулатура и **кислородът се разпределя равномерно** в белия дроб, то **при механичната вентилация** вдишването става поради **положителното налягане** упражнено върху белия дроб от **помпата** на вентилатора, в резултат на което ниско-разположената част на белия дроб (**non-dependent) бива свръх-разгъвана** докато по-високата част (**dependent) постепенно колабира**. Обръщането на болния в **пронирана позиция** (по лице) помага за реверсирането на това абнормално разпределение на разгъващия натиск и така намалява леталитета.

**Седирането** на пациентите при механична вентилация разширява кръвоносните съдове и намалява артериалното налягане, но така също седира и другите органи, вкл. чревната перисталтика. Липсата на спонтанно естествено дишане и откашляне на бронхиалните секрети, както и възможната аспирация, създават условия за **суперпонирана пневмония**, освен споменатите вентилационни диспропорции.

От друга страна обаче, **продължителният престой на пациента на CPAP в условията на завишени дихателни усилия**, може да доведе до **влошаване** на дихателната функция поради задръстване на белите дробове водещо до още по-големи дихателни усилия. **Да се прецени момента, когато трябва да се премине на механична вентилация е колкото важно, толкова и трудно**, особено на този етап на анализ на едно ново заболяване, за което набирането на клинични данни и опит тепърва предстои. При сегашните условия често е трудно да се прецени до каква степен даден негативен ефект е причинен от самия причинител на заболяването, и до каква степен от самите реанимационни процедури. За сега тази преценка трябва да бъде направена от лекуващия лекар на базата на непосредствените наблюдения на клиничните обстоятелства и реалности, за да се избере възможно най-правилния реанимационен подход.

Друг възможен проблем е свързан с образуването на **микроваскуларни тромби** в белите дробове, които водят до **влошена оксигенация** по механизъм, който е много различен от ARDS. В това направление също има много различия между COVID-19 и класическата форма на ARDS. Белодробните микротромби **променят условията за перфузия** и справянето с този проблем е още една задача пред реанимационния екип. Вместо конвенционална терапия със стандартни дози **Dalteparin**, се **препоръчва удвояване на дозите** **при пациентите с повишени D-димери**. Повечето нямат пулмонарни емболи, но се наблюдава **склонност към общо тробмообразуване**.

При малка група пациенти се наблюдава много **висока степен на възпалителните процеси** и е важно да бъдат идентифицирани на време за започване на **проактивна противовъзпалителна** терапия. Такава терапия трябва да бъде внимателно прецизирана и да не се прилага при пациенти извън таи група. Следят се нивата на **феритините** и **интерлевкините**, **C-reactive proteins**, и други клинични признаци на възпаление за определяне на прага за стартиране на такава терапия.

При определени пациенти, които за сега е невъзможно да бъдат идентифицирани предварително, се наблюдава **склонност към масивен възпалителен отговор** и развитие на **полиорганна недостатъчност** въпреки всички реанимациони и лечебни мерки.

В заключение, при лечението на критично болните с COVID-19 **задължително трябва да се прилага индивидуален подход и реанимационният протокол да се съобразява с индивидуалната патофизиология при конкретния случай**.