

Perzistujúce intersticiálne zápalové postihnutie pľúc po prekonanom Covid-19

MUDr. Radovan Košturiak, PhD¹

MUDr. Gabriela Košturiaková, MPH²

MUDr. Anna Bobčáková³

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI^{3,4,5}

¹ Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

² Oddelenie pneumológie a fúzeológie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada, Nitra-Zobor

³ Klinika pneumológie a fúzeológie JLF UK a UN Martin

⁴ Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

⁵ Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

- Pneumónia vyvolaná vírusom SARS-CoV-2 patrí k najčastejším príčinám hospitalizácie osôb s ochorením Covid-19¹.
- Asi u 40 % hospitalizovaných pacientov s pneumóniou sa rozvinul syndróm akútnej dychovej tiesne (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*), z toho u 20 % ťažkého stupňa.²
- Cytokínová búrka a priamy cytopatický účinok vírusu v bunkách respiračného systému, vrátane pneumocytov II. typu, môžu viesť k **difúznemu alveolárnemu poškodeniu – DAD** (*diffuse alveolar damage*), ktorého klinickým korelátom je ARDS.^{3,4}
- Obraz pľúcnej lézie je dynamický a zahŕňa okrem DAD aj organizujúcu sa pneumóniu.⁴ Súčasťou poškodenia je aj mikroangiopatia s mikrotrombotizáciou a trombóza stredných a veľkých ciev, čo participuje na hypoxémii. U vnímavých osôb dochádza k včasnej **fibrotickej remodelácii pľúcneho parenchýmu** už v 1. mesiaci od poškodenia.⁵
- Pri koronavírusoch vyvolávajúcich SARS a MERS je fibrotická reakcia počas reparačno-remodelačnej fázy častejšia, ako pri iných vírusoch.⁶ Analýza transkriptómu respiračného epitelu dokázala, že interakcia povrchového vírusového proteínu S (*spike*) s ľudským ACE-2 receptorom vyvoláva podobné zmeny expresie génov, aké pozorujeme pri idiopatickej pľúcnej fibróze (IPF).⁷
- Rizikovým faktorom rozvoja fibrózy je dĺžka trvania ARDS ako aj dĺžka invazívnej ventilácie. Pri trvaní do 1 týždňa, reaguje fibrózou asi 4 % pacientov, do 3 týždňov už 24 % pacientov a po presiahnutí 3 týždňov až 61 % pacientov.⁸
- Ďalším rizikovým faktorom je nízka koncentrácia interferónu- γ (IFN- γ) v čase príjmu do nemocnice. Pacienti s následnou fibrózou majú až 2x nižšie priemerné koncentrácie IFN- γ v plazme, ako pacienti s normálnou reparačnou reakciou.⁹
- LDH ako indikátor poškodenia pľúcneho tkaniva koreluje so závažnosťou Covid-19. Odpoveď fibroblastov v reparačnej fáze je úmerná rozsahu poškodenia parenchýmu. U pacientov so SARS a MERS korelovali hodnoty LDH s rozvojom pľúcnej fibrózy.^{10,11} Ďalším markerom fibrotickej reakcie je sérový KL-6.¹²
- U časti pacientov po Covid-19 pozorujeme perzistujúce RTG zmeny v pľúcnom parenchýme ako aj perzistujúci funkčný deficit. Pri prepustení z nemocnice môže mať až 33 % pacientov CT obraz retikulárnych fibrotických pľúcnych lézií, takmer **polovica pacientov (47 %) má poruchu difúznej kapacity pľúc a 25 % redukovanú celkovú pľúcnu kapacitu (TLC)**.¹³ Iba dlhodobým sledovaním môžeme zistiť, aké percento týchto pacientov prejde do pľúcnej fibrózy.
- Krátkodobé údaje (800 pacientov s prekonanou pneumóniou Covid-19) naznačujú, že 4 týždne od prepustenia má stále 39 % pacientov respiračné ťažkosti. V 6. týždni má 4,8 % pacientov

HRCT príznaky **perzistujúceho post-covidového intersticiálneho zápalového postihnutia pľúc**, zväčša charakteru organizujúcej sa pneumónie s dobrým efektom orálnej kortikoterapie. Rozvoj ILD po Covid-19 bol v tejto kohorte častejšie pozorovaný u mužov, najčastejšími komorbiditami bol diabetes mellitus a astma.¹⁴

- Viacročné skúsenosti z obdobia SARS/MERS naznačujú, že hoci **väčšina vyššie uvedených nálezov je prechodná** a môže ustúpiť do 2 rokov, až u 5 % pacientov pretrvávajú fibrotické lézie aj 15 rokov po prekonanom SARS.²
- Vysoký vek, vybrané komorbidity, chronický nikotinizmus a abúzus alkoholu sú taktiež rizikovým faktorom vzniku fibrózy.
- Výskyt dlhodobých pľúcnych následkov Covid-19 zatiaľ nie je presne kvantifikovaný a bude si vyžadovať prospektívne sledovanie. Vzhľadom na veľký počet jedincov postihnutých Covid-19 môžeme predpokladať, že aj zriedkavé komplikácie môžu mať relatívne veľký zdravotný dopad na populáciu.
- **Manažment post-covidových syndrómov si vyžaduje multidisciplinárny prístup.** Jedným z nástrojov je aj dispenzarizácia pacientov s post-covidovými pľúcnymi rezíduami na pneumoftizeologických ambulanciách vzhľadom k potrebe opakovanej komplexnej funkčnej diagnostiky vrátane difúznej kapacity pľúc á 3 mesiace.
- V súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie, ktoré zisťujú možnosti včasného farmakologického zásahu do fibrotického procesu po Covid-19. Možno predpokladať, že zmeny terapeutického prístupu v akútnom štádiu Covid-19 (napr. dexametazón, použitie JAK inhibítorov a pod.) budú modifikovať post-Covid-19 riziko rozvoja ILD a perzistencie respiračných ťažkostí.
- **Všeobecný konsenzus platí pre použitie systémovej kortikoterapie v akútnych i chronických fázach ochorenia.**
- Experimentálne sa skúmajú (okrem iného) aj antifibrotické liečivá používané pri liečbe IPF (pirfenidon, nintedanib)¹⁵. Jednoznačné usmernenia však zatiaľ chýbajú.

Literatúra:

- 1 Gentile F, Aimo A, Forfori F, *et al.* COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol* 2020; **27**: 1442–6.
- 2 Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, *et al.* Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 750–2.
- 3 Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 1135–40.
- 4 Sanguedolce F, Zanelli M, Ascani S, *et al.* SARS-CoV-2-related lung pathology: macroscopic and histologic features and their clinical implications. *Panminerva Med* 2020. DOI:10.23736/S0031-0808.20.04157-9.
- 5 Grillo F, Barisione E, Ball L, Mastracci L, Fiocca R. Lung fibrosis: an undervalued finding in COVID-19 pathological series. *Lancet Infect. Dis.* 2020; **0**. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30582-X.
- 6 Atabati E, Dehghani-Samani A, Mortazavimoghaddam SG. Association of COVID-19 and other viral infections with interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension: A narrative review. *Can. J. Respir. Ther.* 2020; **56**: 70–8.
- 7 Xu J, Xu X, Jiang L, Dua K, Hansbro PM, Liu G. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res* 2020; **21**: 182.
- 8 Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, *et al.* Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013; **1**: 395–401.
- 9 Hu Z-J, Xu J, Yin J-M, *et al.* Lower Circulating Interferon-Gamma Is a Risk Factor for Lung Fibrosis in COVID-19 Patients. *Front Immunol* 2020; **11**: 585647.
- 10 Das K, Lee E, Singh R, *et al.* Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017; **27**: 342.
- 11 Wong K, Antonio GE, Hui DSC, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2004; **28**: 790–5.
- 12 d’Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, *et al.* Serial KL-6 measurements in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med* 2021; published online Jan 16. DOI:10.1007/s11739-020-02614-7.
- 13 Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D, Tzanakis N, Antoniou K. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). *Exp Ther Med* 2020; : 2557–60.
- 14 Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, *et al.* Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021; : AnnalsATS.202008-1002OC.
- 15 George PM *et al.* Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 807–15.