

C.Z.U.: [616.98:616-036.21] / 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.13>

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT A PACIENȚILOR CU COVID-19 INTERNAȚI ÎN UNITATEA DE TERAPIE INTENSIVĂ

Natalia CERNEI, asist. univer., doctorandă

IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nataliacernei@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evidențierea particularităților parametrilor clinici, de laborator și rezultatele tratamentului a pacienților critici cu COVID-19 din Unitatea de Terapie Intensivă.

Material și metode. Au fost evaluați 100 de pacienți cu COVID-19 internați în unitatea de terapie intensivă COVID-19 a Institutului de Medicină Urgentă.

Rezultate. Hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și obezitatea au fost cele mai frecvente comorbidități depistate. Frecvența aplicării oxigenoterapiei a constituit 74,0% din pacienți, a ventilația non-invazivă- 73,0% iar frecvența ventilația mecanică invazivă- 30,0%.

Concluzii. Tratamentul aplicat a dus la: reducerea nivelurilor Proteinei C reactive, hemoglobinei și albuminei și la creștere semnificativă a D-Dimerilor, leucocitelor, trombocitelor, VSH și ALAT.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, scor Brixia, D-dimeri, ARDS.

Summary. Clinical-evolutionary and treatment aspects of patients with COVID-19 admitted in the intensive therapy unit.

Aim. Emphasising the particularities of clinical, laboratory parameters, and the treatment results of critical patients with COVID-19 in the Intensive Care Unit.

Material and methods. Totally 100 patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit of the Institute of Emergency Medicine

Results. The most common comorbidities were hypertension, diabetes mellitus and obesity. The frequency of application of Oxygen therapy was 74.0% of patients; of non-invasive ventilation was 73.0% while frequency of invasive mechanical ventilation was 30.0% of patients.

Conclusions. The treatment protocols led to a significant reduction in CRP, hemoglobin and albumin levels and statistically increase of D-dimer, leukocyte, platelet, ESR, and ALT levels.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Brixia score, D-dimers, ARDS.

Резюме. Клинико-эволюционные и лечебные аспекты пациентов с COVID-19 госпитализированных в отделении интенсивной терапии.

Цель. Оценка особенностей клинико-лабораторных показателей, а также результатов лечения критические пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии.

Материал и методы. Были обследованы 100 пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии Института неотложной медицины.

Результаты. Наиболее часто встречались следующие сопутствующие заболевания: гипертония, сахарный диабет и ожирение. Частота применения оксигенотерапии была в 74,0% пациентов; неинвазивная вентиляция легких в 73,0% случаев, тогда как частота применения инвазивная искусственная вентиляция легких потребовалась в 30,0%.

Выводы. Соблюдение протоколов лечения привело к снижению показателей уровня СРБ, гемоглобина и альбумина и увеличение уровнях D-димера, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ и АЛТ.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, показатель Брикса, D-димеры, ОРДС.

Introducere.

Pandemia COVID-19 a declanșat o criză globală fără precedent în sistemele de sănătate din întreaga lume. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, COVID-19 a provocat până la sfârșitul anului 2023 peste 6,9 milioane de decese. Managementul

acestor pacienți a devenit o provocare majoră pentru sistemele de sănătate, în special datorită necesității de tratament intensiv și ventilație mecanică. [1, 2].

Potrivit studiilor, aproximativ 5% dintre pacienții infectați dezvoltă forme critice ale bolii, necesitând internare în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI).

Mortalitatea acestor pacienți variază între 30% și 50%, iar la pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) sever, mortalitatea poate depăși 60%. [3, 4].

Cazurile ușoare și moderate includ majoritatea pacienților afectați (81%), cazurile severe – 14% și cazurile critice – 5% din toate persoanele infectate. Până la 30% dintre pacienți necesită spitalizare, iar circa 17-20% dintre aceștia sunt internați în UTI. [5, 6].

Astfel, **scopul studiului** efectuat a fost descrierea particularităților clinice și paraclinice cât și rezultatele tratamentului aplicat pacienților confirmați cu COVID-19 și internați în UTI COVID-19 a Institutului de Medicină Urgentă (IMU).

Material și metode.

Studiul curent a fost efectuat la Catedra Anesteziologie și Terapie Intensivă Nr. 1 „Valeriu Ghereg” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Pentru a estima aspectele clinico-evolutive și efectele tratamentului am efectuat un studiu clinic pilot prospectiv randomizat. Obiectul de studiu îl reprezintă pacienții în vârstă de 18 ani și peste cu COVID-19 internați în UTI COVID-19 a IMU în perioada iulie 2020 - februarie 2021. Eșantionul de studiu a inclus 100 de pacienți consecutivi.

Pentru o mai bună acuratețe a cercetării, au fost respectate o serie de criterii de includere și excludere, studiul fiind centrat pe un grup concret reprezentativ.

Criteriile de includere în studiu: pacienți cu COVID-19, pentru ARN-ul viral SARS-CoV-2, efectuată pe exsudatul nazofaringian (tehnică de biologie moleculară); pacienți cu COVID-19 cu vârsta ≥ 18 ani; pacienți cu COVID-19 cu indicele de oxigenare (PaO_2/FiO_2) ușor ($>200 \leq 300$ mmHg) și SpO_2 88-96%; pacienți cu COVID-19 cu pneumonie confirmată radiologic și scorul Brixia în limitele 6-10 puncte; pacienții care au citit și semnat acordul informat al studiului.

Criteriile de excludere din studiu: pacienți cu vârsta sub 18 ani; pacienți cu sindrom de insuficiență organică multiplă; pacienți tratați cu remedii imunosupresoare; pacienți aflați pe ventilație invazivă mecanică la momentul înrolării în studiu; refuzul pacientului de participare în studiu. Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin următoarele metode de cercetare.

Metode clinice. S-au studiat: indicatorii clinici, biochimici, imagistici, rata de ventilație mecanică invazivă, non-invazivă, rata de mortalitate, durata de spitalizare.

Metode de tratament. Tratamentul standard aplicat pacienților infectați cu virusul SARS-CoV-2 din UTI

s-a efectuat conform prevederilor Protocolului Clinic Național Provizoriu ediția III și ediția IV [8, 9] și Ghidului practic a managementului complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19) [10].

Metode biochimice. Au fost efectuate testări hematologice (hemoleucograma completă, numărul de limfocite, numărul de neutrofile, raportul neutrofile leucocite – RNL, numărul de trombocite) și biochimice (procalcitonina – PCT, proteina C reactivă – PCR, creatinina, ureea, sodiul, potasiul, bilirubina totală, aspartataminotransferaza, creatin-fosfokinaza, fibrinogenul și D-dimerii) la analizatorul biochimic automat HumaStar 300SR mindray BS-240Pro în Laboratorul Biochimie al IMU [12].

D-dimerii au fost determinați prin testul de imunofluorescență în unități echivalente cu fibrinogenul ($\mu\text{g/ml}$) [9].

Am utilizat următoarele valori ale testelor biochimice pentru nivelul normal: D-dimerii $<0,5$ mg/mL, PCR – 0,8-3,0 mg/L, PCT – $<0,5$ ng/mL, leucocitele – $4 \cdot 10^9/\text{L}$. Limfocitopenia -limfocite <1500 de celule pe milimetru cub de sânge. Trombocitopenia -trombocite <150.000 de celule pe milimetru cub de sânge [4].

Examenul radiologic. Radiografia toracică convențională a fost efectuată pentru a diagnostica și a determina extinderea, severitatea și progresarea anomaliilor pulmonare.

Pentru cuantificarea severității pneumoniei COVID-19 și pentru a ghida managementul pacienților în selectarea suportului optim de ventilație a fost folosit scorul Brixia. Scorul Brixia reprezintă o evaluare semi-cantitativă, eficientă și fiabilă a severității maladiei COVID-19, bazată pe o scală de severitate cu 18 puncte, care ierarhizează afectarea pulmonară în funcție de extinderea anomaliilor pulmonare [14].

Metode de procesare statistică a rezultatelor. A fost utilizată metoda χ^2 după Pearson, χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher; testul „t” sau testele statisticii neparametrice pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu. Statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

Rezultate și discuții.

Date socio-demografice și anamnestice. În lotul general de studiu vârsta medie a constituit $60,22 \pm 10,9$ ani (între 28 de ani și 84 ani). Repartizarea după sexe a fost următoarea: bărbați 45 (45,0%) și femei 55 (55,0%). În general, autorii multiplelor studii

efectuate au evidențiat mai multe comorbidități la pacienții cu COVID-19 spitalizați. Expunem cele mai frecvente maladii asociate în ordine descrescătoare a prevalenței: hipertensiune arterială (21,0-57,0%), obezitate (36,0-37,0%), diabet zaharat (12,5-34,0%), boli cardiovasculare (10,0-28,0%), BPOC cronică (3,8-17,1%) [15].

Similar studiilor, hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă comorbiditate la pacienții din studiul nostru (62,0%), urmată de diabet zaharat (35,0%), obezitate (32,0%), BPOC (6,0%), astm bronșic (2,0%).

Spitalizarea și tratamentul. Valoarea medie a duratei totale de spitalizare – 17,43±9,8 zile (de la 2 zile până la 48 de zile) și valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI – 9,39±7,4 zile (de la 2 zile până la 46 de zile).

Într-o cohortă din 1591 de pacienți cu COVID-19 în stare critică, suport de oxigen a fost necesar în 99,0% din cazuri, inclusiv oxigenoterapie în 1,0% din cazuri, ventilație non-invazivă – în 11,0% cazuri și ventilației mecanice invazive – în 88,0% cazuri [2].

Analiza necesității suportului de oxigen printre 681 de pacienți adulți (≥ 18 ani) spitalizați în UTI cu COVID-19 sever a constatat administrarea oxigenoterapiei în 70,1% cazuri, ventilației non-invazive – în 24,2% cazuri și ventilației mecanice invazive – în 5,6% cazuri [13].

În alt studiu, din 138 de pacienți cu COVID-19 spitalizați, oxigenoterapie au necesitat 76,81%, ventilație non-invazivă – 10,9% și ventilație mecanică invazivă – 12,32% pacienți. Printre pacienții spitalizați în UTI crește semnificativ rata aplicării ventilației non-invazive și ventilației mecanice invazive. Astfel, printre 36 de pacienți cu COVID-19

spitalizați în UTI, oxigenoterapie au necesitat doar 11,1%, ventilație non-invazivă – 41,7% și ventilație mecanică invazivă – 47,2% pacienți [12].

În funcție de eșantionul studiat și severitatea maladiei, mortalitatea printre pacienții cu COVID-19 a variat de la 3,6% până la 26,0%. Investigațiile anterioare au constatat diverse rate de mortalitate la pacienți din UTI: de la 16% la 38%, 62%, 67% și 78% [2, 13]. În lotul general din studiul nostru au decedat 29 (29,0%) de pacienți cu COVID-19, inclusiv 11 (11,0%) bărbați și 18 (18,0%) femei.

În studiul nostru, oxigenoterapia a fost administrată la 74 (74,0%) de pacienți cu COVID-19 pe o perioadă medie de 9,03±7,3 zile (de la 1 zi până la 39 de zile). Ventilația non-invazivă a fost aplicată la 73 (73,0%) de pacienți cu COVID-19 pe o perioadă medie de 6,18±5,6 zile (de la 1 zi până la 33 de zile). Ventilație mecanică invazivă au necesitat 30 (30,0%) de pacienți cu COVID-19, aplicată pe o perioadă medie de 7,23±6,3 zile (de la 1 zi până la 29 de zile) (figura 1).

Durata oxigenoterapiei (12,38±8,2 zile și 6,87±5,8 zile, respectiv; $p < 0,001$) a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați cu forme grave de ARDS. Oxigenoterapia (29 – 100,0% și 45 – 63,5%, respectiv; $p < 0,001$), ventilația non-invazivă (29 – 100,0% și 44 – 62,0%, respectiv; $p < 0,001$) și ventilația mecanică invazivă (28 – 96,6% și 2 – 2,8%, respectiv; $p < 0,001$) au fost aplicate semnificativ statistic mai frecvent pacienților decedați, posibil, din cauza formei critice.

Rezultatele clinice și paraclinice. Conform datelor unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analiză și altor studii, cele mai frecvente anomalii de laborator la pacienții cu COVID-19

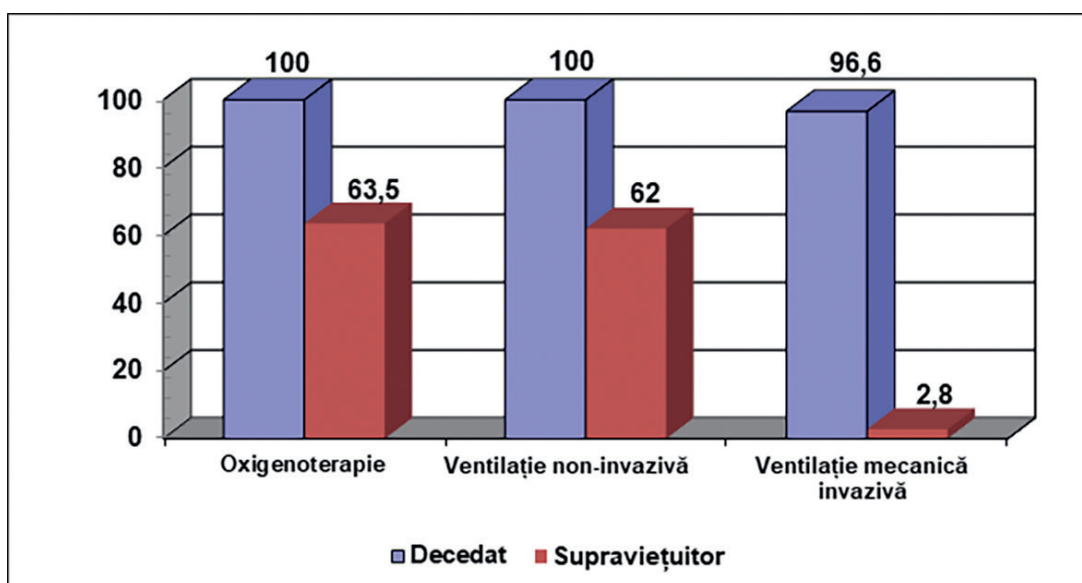


Figura 1. Administrarea suportului respirator la pacienții cu COVID-19 decedați și care au supraviețuit (%).

au fost nivelurile crescute de PCR, neutrofile, PCT, D-dimeri, creatinină, lactat dehidrogenază și limfocitopenie [13].

Aceste rezultate sunt parțial în concordanță cu datele obținute în studiul nostru.

În 1-a zi de spitalizare, la pacienții cu COVID-19 moderat erau crescute valorile medii ale PCR ($78,85 \pm 56,8$ mg/L) și D-dimerilor ($1,48 \pm 1,9$ μg/mL), redusă valoarea medie a limfocitelor ($11,15 \pm 6,8\%$), însă valorile medii ale PCT ($0,16 \pm 0,2$ ng/mL), neutrofilelor ($71,76 \pm 12,0\%$) și creatininei ($104,29 \pm 58,5$ mmol/l) erau în limitele normei.

Tratamentul a contribuit la creșterea valorilor medii a indicelui de oxigenare – PaO₂/FiO₂ ($241,36 \pm 32,2$ mm Hg în 1-a zi și $264,13 \pm 112,1$ în ziua a 7-a ($p < 0,001$) și a scorului Brixia ($8,34 \pm 1,5$ puncte în 1-a zi și $8,48 \pm 4,2$ puncte în ziua a 7-a, $p < 0,05$) au avut doar o tendință de creștere. La a 7-a zi de tratament, raportul PaO₂/FiO₂ s-a normalizat (< 300 mm Hg) în 35 (35,7%) de cazuri și nu s-a modificat comparativ cu 1-a zi (< 200 – ≤ 300 mm Hg) în 33 (33,7%) de cazuri. Indicele de oxigenare s-a agravat (≤ 200 mm Hg) la 30 (30,6%) de pacienți, inclusiv a devenit moderat (100 – ≤ 200 mm Hg) în 22 (22,4%) de cazuri și a devenit sever (≤ 100 mm Hg) – în 8 (8,2%) cazuri.

Analizarea marcherilor inflamației și infecției a evidențiat o reducere semnificativ statistică a valorii PCR ($78,85 \pm 56,8$ mg/L în 1-a zi și $44,87 \pm 55,3$ mg/L în ziua a 7-a, $p < 0,001$) și o tendință de micșorare a valorii a PCT ($0,16 \pm 0,2$ ng/mL în 1-a zi și $0,15 \pm 0,2$ ng/mL în ziua a 7-a, $p > 0,05$). S-a redus semnificativ statistic valoarea medie a hemoglobinei ($128,01 \pm 15,5$ g/L în 1-a zi și $119,90 \pm 17,6$ g/L în ziua a 7-a, $p < 0,001$) și a crescut semnificativ statistic valoarea medie a leucocitelor ($9,67 \pm 4,9 \times 10^9/L$ în 1-a zi și $10,82 \pm 6,4 \times 10^9/L$ în ziua a 7-a, $p < 0,05$). Deși au avut o tendință de creștere, valorile medii a neutrofilelor ($71,76 \pm 12,0\%$ în 1-a zi și $73,08 \pm 12,1\%$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) și a limfocitelor ($11,15 \pm 6,8\%$ în 1-a zi și $11,53 \pm 7,1\%$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) nu s-au modificat statistic semnificativ. Valoarea medie a RNL ($10,4 \pm 10,3$ în 1-a zi și $10,31 \pm 8,2$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) a avut o tendință nesemnificativă de micșorare (tabelul 1).

Tabelul 1.

Parametrii clinici, de laborator și imagistici (X $\pm$ DS) la pacienții cu COVID-19 din lotul general de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	1-a zi	7-a zi	p
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	241,36 $\pm$ 32,2	264,13 $\pm$ 112,1	NS
PCR (mg/L)	78,85 $\pm$ 56,8	44,87 $\pm$ 55,3	<0,001
PCT (ng/mL)	0,16 $\pm$ 0,2	0,15 $\pm$ 0,2	NS

Scor Brixia (puncte)	8,34 $\pm$ 1,5	8,48 $\pm$ 4,2	NS
D-Dimerii (μg/mL)	1,48 $\pm$ 1,9	2,78 $\pm$ 2,9	<0,001
Fibrinogen (g/L)	4,36 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 2,3	NS
Leucocite (x10 ⁹ /L)	9,67 $\pm$ 4,9	10,82 $\pm$ 6,4	<0,05
Neutrofile (%)	71,76 $\pm$ 12,0	73,08 $\pm$ 12,1	NS
Limfocite (%)	11,15 $\pm$ 6,8	11,53 $\pm$ 7,1	NS
RNL	10,40 $\pm$ 10,3	10,31 $\pm$ 8,2	NS
Trombocite (x10 ⁹ /L)	230,71 $\pm$ 86,0	280,27 $\pm$ 106,4	<0,001
Hemoglobina (g/L)	128,01 $\pm$ 15,5	119,90 $\pm$ 17,6	<0,001
Ureea (mmol/L)	7,74 $\pm$ 4,6	8,35 $\pm$ 5,9	NS
Creatinina (mmol/l)	104,29 $\pm$ 58,5	96,22 $\pm$ 57,3	NS
ALAT (U/l)	50,19 $\pm$ 49,4	68,10 $\pm$ 55,8	<0,001
ASAT (U/l)	49,17 $\pm$ 37,4	42,67 $\pm$ 36,6	NS

Notă: NS – nesemnificativ.

Au crescut semnificativ statistic valorile medii ale trombocitelor ($230,71 \pm 86,0 \times 10^9/L$ în 1-a zi și $280,27 \pm 106,4 \times 10^9/L$ în ziua a 7-a, $p < 0,001$) și D-Dimerilor ($1,48 \pm 1,9$ μg/mL în 1-a zi și $2,78 \pm 2,9$ μg/mL în ziua a 7-a, $p < 0,001$).

S-a redus semnificativ statistic valoarea medie a albuminei ($35,66 \pm 5,0$ g/L în 1-a zi și $31,21 \pm 5,0$ g/L în ziua a 7-a, $p < 0,001$), au crescut semnificativ statistic valorile medii a VSH ($26,18 \pm 15,6$ mm/h în 1-a zi și $30,65 \pm 16,4$ mm/h în ziua a 7-a, $p < 0,05$) și a ALAT ($50,19 \pm 49,4$ U/l în 1-a zi și $68,10 \pm 55,8$ U/l în ziua a 7-a, $p < 0,001$).

Concluzii.

1. Cele mai frecvente comorbidități la pacienții cu COVID-19 din studiul nostru sunt hipertensiunea arterială (62,0%), diabetul zaharat (35,0%) și obezitatea (32,0%).

2. Frecvențele utilizării oxigenoterapiei a constituit 74,0% pacienți cu COVID-19, a ventilația non-invazivă 73,0% din pacienți, pe când ventilația mecanică invazivă 30,0% pacienți.

3. Durata oxigenoterapiei a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați, din cauza dezvoltării formei critice de ARDS.

4. Tratamentul conform protocolului național a contribuit la o reducere semnificativ statistică a valorilor medii a PCR și a hemoglobinei, o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a leucocitelor, a trombocitelor și a D-Dimerilor.

Bibliografie.

1. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. *Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response*. JAMA. 2020; 323(16): 1545-1546.
2. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy*. JAMA. 2020; 323(16): 1574-1581.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-1720.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*. J Heart Lung Transplant. 2020; 39(5): 405-407.
6. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani K, Kashani S, Rezaei S, Zeidi N et al. *Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Med Res. 2020; 25(1): 30.
7. Keddie S, Ziff O, Chou M, Taylor R, Heslegrave A, Garr E et al. *Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management*. Clin Immunol. 2020; 221: 108614.
8. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). *Protocol clinic național provizoriu (ediția III)*. PCN-371. Chișinău, 2020. 65 p.
9. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). *Protocol clinic național provizoriu (ediția IV)*. PCN-371. Chișinău, 2020. 78 p.
10. *Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19)*. Ghid practic. Chișinău, 2020. 67 p.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. *Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. Lancet. 2020; 395(10236): 1569-1578.
12. Fogante M, Cavagna E, Rinaldi G. *Chest X-Ray Scoring System in COVID-19 Pneumonia: An Added Value in the Evaluation of the Disease Severity*. EJMO. 2021; 5(4): 305-310.
13. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. JAMA. 2020; 324(8): 782-793.