SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Škopljanac, dr. med.

ULOGA ULTRAZVUKA PLUĆA U PREDVIĐANJU TEŽINE KLINIČKE SLIKE I SMRTNOSTI COVID-19 PNEUMONIJE

Doktorska disertacija

Akademska godina:
2022./2023.

Mentor:
prof. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, siječanj 2023.

Doktorska disertacija temelji se na radovima:

1. Role of Lung Ultrasound in Predicting Clinical Severity and Fatality in COVID-19 Pneumonia, Journal of Personalized Medicine (MDPI)

Skopljanac, I.; Ivelja, M.P.; Barcot, O.; Brdar, I.; Dolic, K.; Polasek, O.; Radic, M.. J. Pers. Med. 2021, 11, 757.

2. Can Lung Imaging Scores and Clinical Variables Predict Severe Course and Fatal Outcome in COVID-19 Pneumonia Patients? A Single-Center Observational Study, Life (MDPI)

Skopljanac, I.; Pavicic Ivelja, M.; Budimir Mrsic, D.; Barcot, O.; Jelicic, I.; Domjanovic, J.; Dolic, K.

POPIS POKRATA:

COVID-19	*(eng. Coronavirus disease 2019)*- koronavirusna bolest 2019
SARS-CoV-2	*(eng. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)*- teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2
MSCT	*(eng. Multi-Slice Computed Tomography)*- višeslojna kompjuterizirana tomografija
LUS	*(eng. lung ultrasound)*- ultrazvuk pluća
CoV	*(eng. CoronaVirus)*- koronavirus
RNA	*(eng. ribonucleic acid)*- ribonukleinska kiselina
MERS-CoV	*(eng. Middle East Respiratory Cyndrome Coronavirus)* - Bliskoistočni respiratorni sindrom
SARS-CoV	*(eng. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus)*- teški akutni respiratorni sindrom koronavirus
ER	*(eng. endoplasmatic reticulum)*- endoplazmatski retikulum
PCR	*(eng. polymerase chain reaction)*- lančana reakcija polimeraze
ACE2	*(eng. angiotensin-converting enzyme 2*) - angiotenzin konvertirajući enzim 2
mRNA	*(eng.* messenger *ribonucleic acid*) – glasnička ribonukleinska kiselina
RAS	*(eng.* renin-angiotensin system)- sustav renin-angiotenzin
AT2	*(eng Alveolar epithelial Type II cells)* - alveolarne stanice tip 2
IFN	*(eng. interferon*)- interferon
IL	*(eng. interleukin)*- interleukin
GM-CSF	*(eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)* - faktor stimulacije kolonije granulocita-makrofaga
TNF-α	*(eng. tumor necrosis factor-alpha)* - faktor tumorske nekroze alfa
Th17	*(eng. T helper 17 cells)* - pomagački T limfociti 17
ARDS	*(eng. acute respiratory distress syndrome)*- sindrom akutnog respiracijskog distresa
HFNC	*(eng. high flow nasal cannula)*- nosna kanila visokog protoka
NIV	*(eng. non-invasive ventilation)*- neinvazivna ventilacija
MV	*(eng. mechanical ventilation)* - mehanička ventilacija
RALE	(eng. Radiographic Assessment of Lung Edema)- radiografska procjena plućnog edema

GGO	*(eng. ground glass oppacities*) – opaciteti po tipu „mliječnog stakla“
CRP	*(eng. C-reactive protein)* - C-reaktivni protein
LDH	*(eng. lactate dehydrogenase)* - laktat dehidrogenaza
pO_2	*(eng. partial pressure of oxygen)* - parcijalni tlak kisika
ROC	*(eng. receiver operating curve)* - krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora
AUC	*(eng. area under the curve)*- površina ispod krivulje
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest

SADRŽAJ:

1. UVOD 1
1.1. Koronavirusi 1
1.2. SARS-CoV-2 2
1.3. Klinička slika COVID-19 5
1.4. Liječenje COVID-19 5
1.5. Radiološke karakteristike infekcije SARS-CoV-2 7
1.5.1. Sumacijska snimka torakalnih organa 7
1.5.2. Kompjuterizirana tomografija (CT) 9
1.5.3. Ultrazvuk pluća 10
1.6. Predviđanje ishoda COVID-19 12
2. CILJEVI I HIPOTEZE 14
2.1. Ciljevi i hipoteze 14
3. METODE 15
3.1. Dizajn studije i ispitanici 15
3.2. Postupci 15
3.3. Statistička analiza 19
4. REZULTATI 20
5. RASPRAVA 38
6. ZAKLJUČCI 45
7. LITERATURA 46
8. SAŽETAK 51
9. SUMMARY 52
10. ŽIVOTOPIS 53

1. UVOD

Koronavirusna bolest 2019. (engl. *coronavirus disease 2019* – COVID-19) je bolest uzrokovana novim sojem virusa iz porodice koronavirusa koji je otkriven krajem 2019. u Narodnoj Republici Kini (dalje u tekstu Kina), a koji prethodno nije bio uzrok bolesti u ljudi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. *World Health Organisation* – WHO) nazvala ga je teški akutni respiratorni sindrom korona 2 virus (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* – SARS-CoV-2), a uzrok je pandemije koja traje do danas (1). Većina bolesnika sa simptomima i težim kliničkim značajkama imala je jedan ili više komorbiditeta, uključujući pretilost i kardiovaskularne bolesti, dok je najveći broj smrtnih slučajeva zabilježen među starijim i krhkim bolesnicima (2). Prepoznavanje čimbenika rizika koji bi pri prijemu na bolničko liječenje mogli pomoći liječnicima u predviđanju i otkrivanju onih bolesnika koji su u riziku od teškog oblika bolesti omogućilo bi pravovremeni početak odgovarajuće terapijske intervencije. Jedan od alata koji bi mogao pomoći u detekciji bolesnika koji su u riziku loših ishoda COVID-19 je višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *multi-slice computed tomography* – MSCT). Nažalost, MSCT toraksa je ujedno nepraktičan i financijski iscrpan, osobito u pandemijskim uvjetima. Ultrazvuk pluća (engl. *lung ultrasound* – LUS), kao brza, jeftina i lako dostupna pretraga, mogao bi biti jedan od dijagnostičkih alata u procjeni rizika od lošeg ishoda u ranom stadiju ove bolesti (3-6).

1.1. Koronavirusi

Koronavirusi (CoV) pripadaju redu *Nidovirales* u obitelji *Coronaviridae*. Dijele se u podobitelji *Coronavirinae* i *Torovirinae*. *Coronavirinae* se dijeli u četiri roda: Alpha - α, Beta - β, Gamma - γ i Deltacoronavirus – δ (7). Među njima, α i β-CoV uzrokuju infekcije u sisavaca, što općenito dovodi do respiratornih bolesti u ljudi i gastroenteritisa u životinja. Druge dvije podskupine, γ i δ-CoV, uzrokuju infekcije u ptica i sisavaca. Ovi virusi imaju šiljke poput krune na svojoj vanjskoj površini (lat. *Corona* – kruna), stoga su nazvani Coronavirus (CoV) (8).

Simetrične nukleokapside u obliku zavojnice, s ribonukleinskom kiselinom (RNK, engl. *ribonucleic acid* – RNA) koja leži unutar ovojnice, čine ih najvećim genomom u skupini RNK virusa. Do sada je identificirano sedam tipova CoV koji inficiraju ljude (engl. *human*

coronavirus – HCoV), uzrokujući bolesti u rasponu od blagog oblika ili obične prehlade do teških i/ili smrtonosnih infekcija. Među njima, četiri tipa se pripisuju infekcijama sličnim običnoj prehladi. Preostala tri koronavirusa pripadaju skupini β-koronavirusa i imaju sposobnost vezanja na donje respiratorne puteve (alveolarne stanice tip 2), a uključuju mnogo poznatiji koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus* – SARS-CoV), koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus* –MERS-CoV) i SARS-CoV-2. (7-9). CoV se mogu prenijeti sa životinje na životinju (veterinarske zarazne bolesti), životinje na čovjeka (zoonoza) i čovjeka na čovjeka (antroponoze).

SARS je prvi put identificiran u studenom 2002. u južnoj Kini (provincija Guangdong) i brzo se proširio u 29 zemalja diljem svijeta (10). Infekcija se širila s čovjeka na čovjeka i među zdravstvenim osobljem uz kliničku sliku blagih respiratornih poteškoća i akutnu groznicu, koja se u roku od nekoliko dana od infekcije brzo razvila u tešku upalu pluća. Na kraju epidemije, Kina je prijavila >8.000 slučajeva bolesti i 774 smrtna slučaja uz ukupnu smrtnost od 7% (11). Nakon pojave SARS-a, sljedeća globalna javnozdravstvena kriza bila je uzrokovana MERS-om koji se prvi put pojavio 2012. u Saudijskoj Arabiji kada je 60-godišnji muškarac dobio tešku upalu pluća. Do izbijanja virusa došlo je tek 2014. godine, s ukupno 662 zaražena bolesnika i smrtnosti od 32,97% (8, 12).

1.2. SARS-CoV-2

Početkom prosinca 2019., grupa lokalnih zdravstvenih radnika prijavila je simptome nalik upali pluća nepoznatog uzroka, koji su epidemiološki bili povezani s tržištem morskih plodova u gradu Wuhan, u kineskoj provinciji Hubei (10). Dana 7. siječnja 2020., SZO je uzročnika privremeno nazvala 2019-novi Coronavirus (engl. *2019-new coronavirus*) te je naknadno preimenovan u SARS-CoV-2 od strane Studijske grupe za koronavirus (engl. Coronavirus study group – CSG) i Međunarodnog odbora za taksonomiju virusa (engl. *The International Committee on Taxonomy of Viruses* – ICTV) 11. veljače 2020. (13). Isti dan je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 nazvana COVID-19. Ova vrlo zarazna bolest proširila se na države i teritorije diljem svijeta, a do 17. listopada 2022. zabilježeno je više od 620 milijuna potvrđenih slučajeva COVID-19, uključujući više od 6 milijuna smrtnih slučajeva (13, 14).

Postoji nekoliko teorija o podrijetlu bolesti SARS-CoV-2. U samom početku pandemije vjerovalo se da zaraza potječe od šišmiša, morskih plodova i zmija s kojih su se proširile među ljudima koji posjećuju ili borave u provinciji Wuhan u Kini. Međutim, od nedavno se pretpostavlja da se SARS-CoV-2 prenio s pangolina na ljude (8).

SARS-CoV-2, kao i drugi koronavirusi, sastoji se od šiljastog glikoproteinskog sloja koji čine dvije podjedinice – S1 i S2. S1 posreduje adheziju virusa sa stanicom domaćina, a S2 pomaže njegovu fuziju sa staničnom membranom domaćina. S-protein igra glavnu ulogu u imunološkom odgovoru domaćina i uključen je u virusnu patogenezu kroz aktivaciju endoplazmatskog retikuluma (ER) (15). Stoga svaka mutacijska promjena može dovesti do promijenjene patogeneze. Također se sastoji od strukturnih proteina, integralnih membranskih proteina, malih membranskih proteina (M), proteina ovojnice (E) i nukleokapsidnog proteina (N). Geni koji kodiraju ove proteine (S, E i N) mogu se identificirati dijagnostičkim testom temeljenim na amplifikaciji nukleinske kiseline (engl. *polymerase chain reaction* – PCR) (15). M-protein je glikoprotein veličine 25-30 kDa, a posjeduje tri transmembranske domene i najzastupljeniji je među strukturnim proteinima. E-protein je najmanji strukturni proteini i igra ulogu u patogenezi, sastavljanju virusa i oslobađanju iz inficirane stanice. N-protein posjeduje tri domene: N-terminalnu domenu, RNK-vezujuću domenu ili veznu regiju i C-terminalnu domenu. Uočeno je da ove tri domene mogu zajedno omogućiti vezanje RNK. N-protein sudjeluje u pakiranju RNK, olakšava sastavljanje viriona i poboljšava učinkovitost transkripcije virusa (16). Osim gore navedenih strukturnih proteina, postoji nekoliko nestrukturnih i/ili pomoćnih proteina, koji su zajedno odgovorni za strukturne i funkcionalne aspekte virusa.

Duljina nukleotida genoma SARS-CoV-2 kreće se od 26,0 kb do 32,0 kb, a njegova je genomska organizacija slična drugim poznatim HCoV (15). Smatra se da je replikacija koronavirusa vrlo složena i počinje vezanjem virusa na stanicu domaćina preko ciljanog receptora. Vezujuća domena receptora podjedinice S1 veže se na domenu peptidaze angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2). Nakon ulaska virusa slijedi uklanjanje omotača virusne RNA. RNA predložak se prevodi kako bi se stvorila RNA-ovisna RNA polimeraza. Jedinstvene sekvence na 5' kraju glasničke RNK (engl. *messenger* RNA – mRNA) prevode se u nestrukturne i strukturne proteine. Spiralni nukleokapsidi formirani su sastavljanjem novo sintetizirane genomske molekule RNK, a nukleoproteini unutar citoplazmi pupaju kroz membrane endoplazmatskog retikuluma koji

sadrže virusne glikoproteine, nakon čega slijedi transport sazrelih viriona u vezikulama i njihovo oslobađanje fuzijom s plazma membranom (15, 17).

Patogeneza i posljedična simptomatologija primarno ovisi o ACE2, membranskom proteinu koji regulira renin-angiotenzinski sustav (engl. *renin-angiotensin system* – RAS), a djeluje kao homeostatski regulator vaskularne funkcije (18). Ima dinamičnu kontrolu nad sistemskim i lokalnim protokom krvi, krvnim tlakom, izlučivanjem natrija i trofičkim reakcijama na širok raspon podražaja. Tkiva koja sadrže stanice s visokim udjelom ekspresije ACE2 su pluća, srce, ileum, jednjak, bubrezi i mjehur. Ekspresija ACE2 u nosnom epitelu i stanicama bronhalnog epitela je ovisna o dobi te se povećava s dobi (19, 20).

Pluća su organ koji je najviše zahvaćen SARS-CoV-2 infekcijom. Nedavna istraživanja pokazuju da infekcija SARS -CoV-2 utječe na mnoge stanice duž proksimalnih (npr. cilija) i distalnih (npr. pneumociti tipa I i II) dišnih puteva, posebno na alveolarnim stanicama tipa 2 (AT2), koje pokazuju visoku stopu ekspresije ACE2 (~ 83%). Infekcija u stanicama AT2 jedan je od glavnih mehanizama koji uzrokuju teške slučajeve COVID-19, karakterizirane nakupljanjem tekućine u alveolama i posljedičnim smanjenjem razmjene plinova (18). Budući da su pluća glavno mjesto sinteze angiotenzina II, njegovi neregulirani učinci uzrokuju lokalnu vazokonstrikciju koja kulminira edemom, gubitkom funkcije pluća, difuznim oštećenjem alveola, hiperplazijom AT2 stanica, taloženjem fibrina u međustaničnom prostoru i limfocitnom upalom. Drugi patološki mehanizam SARS-CoV-2 je aktiviranje koagulacijskih putova uslijed stanične apoptoze koja je posljedica virusne replikacije. Gubitkom integriteta alveokapilarne membrane, pokrenuta je koagulacijska kaskada čime se formiraju mikrotrombi koji okludiraju krvne žile. Osim toga, infekcija respiratornog trakta utječe na vaskularni endotel i glatke mišiće plućnih arterija i arteriola, što može utjecati na plućnu perfuziju i opstruirati razmjenu plina inhibiranjem kontrakcije glatkih mišića (21, 22).

Infekcija sistemski uzrokuje produkciju faktora transkripcije (npr. NF-κB – eng. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), koji induciraju ekspresiju interferona (IFN) I i III koji ometaju virusnu replikaciju (23). IFN aktivira signalni put *Jak-stat* i inducira ekspresiju antivirusnih gena, čiji proizvodi ograničavaju replikaciju virusa unutar zaraženih stanica i induciraju "antivirusno stanje" u tkivu, regrutiranjem stanica urođenog imuniteta. Međutim, virus SARS-COV-2 učinkovit je u odgađanju ili sprječavanju proizvodnje imunoloških odgovora povezanih s interferonom, čime se omogućava daljnja virusna replikacija i odgađa aktiviranje urođenog imunološkog sustava (23).

Obrambena strategija druge linije posredovana je regrutiranjem specifičnih podtipova leukocita koji izlučuju širok izbor pro-inflamatornih citokina i kemokina kao što su IL-1β, IL-18, TNF-α (*eng. tumor necrosis factor-alpha*) (21). Oslobađanje IL-1β i TNF-α aktivira Th17 stanice koje izlučuju citokine u procesu definiranom kao "citokinska oluja". Citokini IL-17, IL-21, IL-22 i GM-CSF (*eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) odgovorni su za indukciju neutrofila i drugih imunoloških stanica kao što su makrofazi te izazivaju visoki febrilitet, groznicu i edem tkiva. Nedavna istraživanja sugeriraju da odgođeni odgovor imunološkog sustava domaćina rezultira sve intenzivnijim kasnim odgovorom rezultirajući citokinskom olujom. Ovaj odgovor je praćen širokom plućnom imunopatologijom karakteriziranom migracijom neutrofila u plućno tkivo, što je posebno izraženo u najtežim slučajevima (21-24).

1.3. Klinička slika COVID-19

Klinička slika COVID-19 varira od asimptomatske infekcije do teškog respiratornog zatajenja. SZO dijeli bolest u tri stupnja težine:

1. Blagi stupanj bolesti: karakteriziran vrućicom, slabosti, bolovima u mišićima, anosmijom, glavoboljom, proljevom.
2. Teška bolest: klinički znakovi upale pluća (groznica, kašalj, zaduha) uz jedno od navedenog: frekvencija disanja > 30/min ili SpO_2 < 90% na sobnom zraku.
3. Kritična bolest: sindrom akutnog respiratornog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) (25).

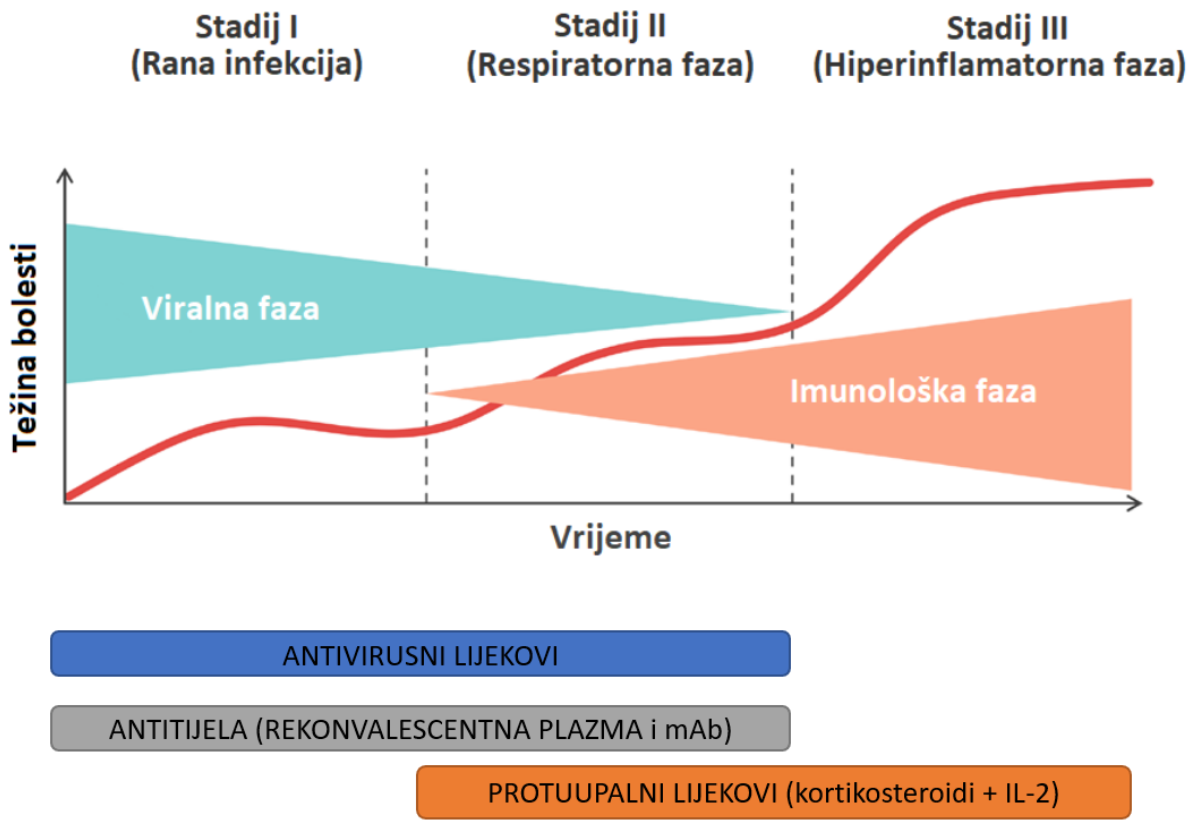
1.4. Liječenje COVID-19

U početku pandemije, razumijevanje COVID-19 i liječenje je bilo jako ograničeno što je stvorilo uvjete za opsežnu eksperimentalnu primjenu različitih lijekova. Od tada, uz intenzivan napor kliničkih istraživača na globalnoj razini, postignut je značajan napredak, što je rezultiralo i razvojem novih terapeutika i cjepiva neviđenom brzinom (25).

Trenutno su dostupne različite terapijske mogućnosti koje uključuju antivirusne lijekove (npr. remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir, ritonavir), anti-SARS-CoV-2

monoklonska protutijela (npr. bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), protuupalne lijekove (npr. metilprednizolon, deksametazon) te imunomodulatorni lijekovi (npr. tocilizumab). Korištenje navedenih lijekova uvelike ovisi o tome u kojem stadiju bolesti se bolesnik nalazi, kolika je težina bolesti i koji su njegovi rizični čimbenici (25).

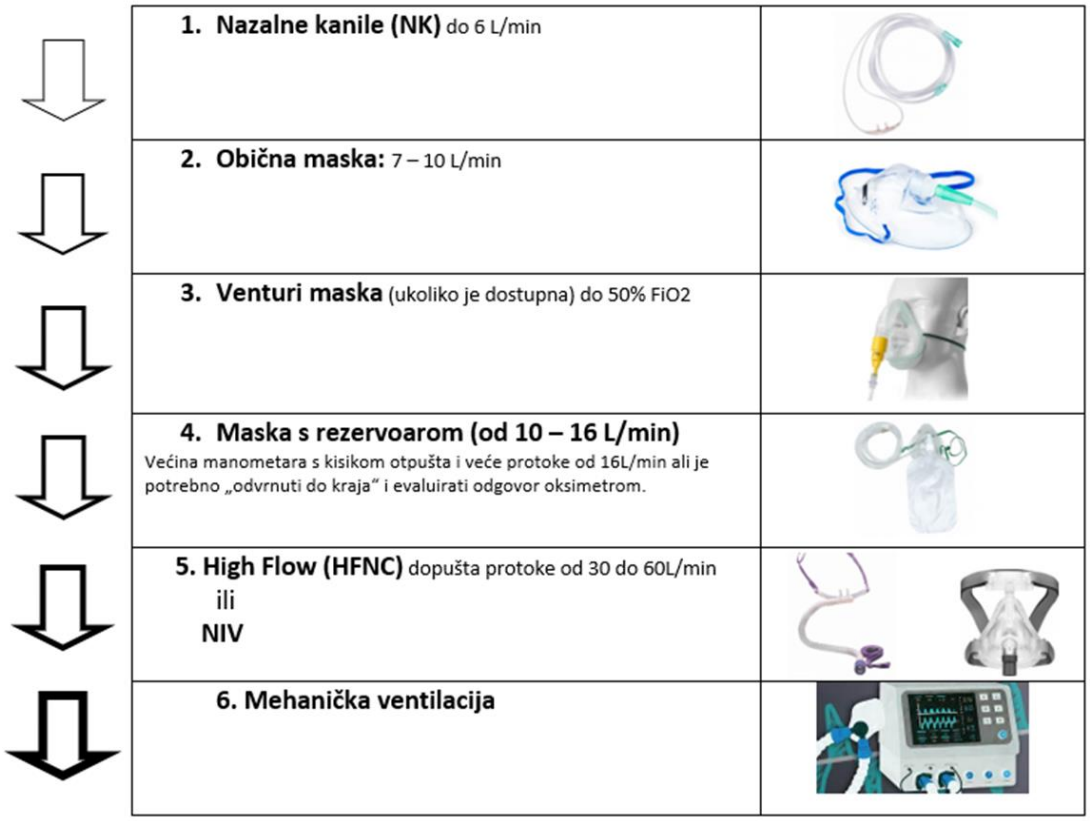
Klinički tijek bolesti očituje se u tri faze (Slika 1). U ranoj fazi replikacija SARS-CoV-2 je najveća prije ili ubrzo nakon pojave simptoma. Antivirusni lijekovi i liječenje na bazi antitijela vjerojatno će biti učinkovitiji tijekom ove faze replikacije virusa. Druga faza bolesti je tzv. respiratorna faza u kojoj dolazi do razvoja upale pluća. Počinju prevladavati imunološki mehanizmi, a virusna replikacija se smanjuje. Treća faza bolesti potaknuta je hiperinflamatornim stanjem izazvanim oslobađanjem citokina i aktivacijom koagulacijskog sustava koji uzrokuje protrombotičko stanje. Protuupalni lijekovi kao što su kortikosteroidi, imunomodulirajuće terapije ili kombinacija ovih terapija mogu pomoći u borbi protiv hiperinflamatornog stanja učinkovitije od antivirusne terapije (26, 27).



Slika 1. Klinički tijek COVID-19 bolesti i terapijske opcije. Adaptirano od Siddiqi, HK, and Mehra, MR. 2020 i Manuel A. Torres Acosta, Benjamin D. Singer, European Respiratory Journal 2020

Skraćenice: mAb – eng. monoclonal antibodies, IL-2 – interleukin 2

U slučaju respiratorne insuficijencije primjenjuje se oksigenoterapija. Ovisno o stupnju respiratornog zatajenja oksigenoterapija se prima putem nosne kanile, maske ili maske sa spremnikom, a u slučaju daljnjeg napredovanja bolesti, koriste se uređaji s visokim protokom kisika (engl. *High Flow Nasal Cannula* – HFNC), neinvazivna ventilacija (NIV) i invazivna mehanička ventilacija (MV) (1) (Slika 2).



Slika 2. Stupnjevi respiratorne potpore u liječenju COVID-19 pneumonije. Adaptirano od Whittle, JS, Pavlov, I, Sacchetti, AD, Atwood, C, Rosenberg, MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. JACEP Open 2020; 1: 95– 101.

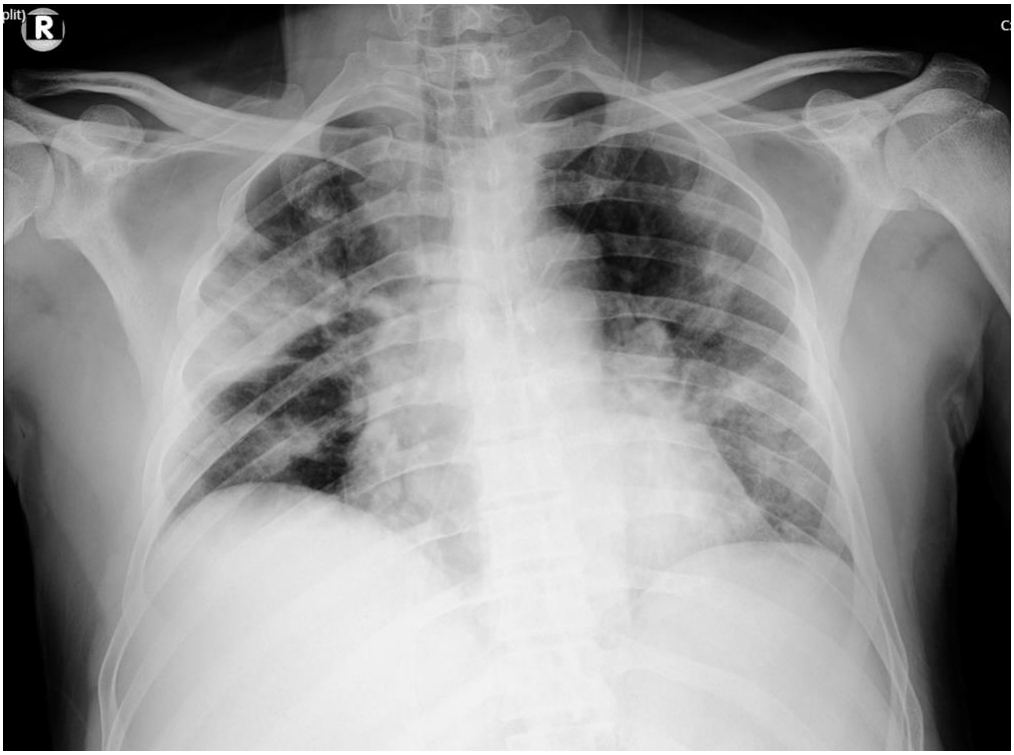
Skraćenice: HFNC- eng. High Flow Nasal Cannula, NIV – eng. non-invasive ventilation

1.5. Radiološke karakteristike infekcije SARS-CoV-2

1.5.1. Sumacijska snimka torakalnih organa

COVID-19 pneumonija spada u intersticijske upale pluća i radiološki je karakterizirana obostranim infiltratima tipa mliječnog stakla (engl. *ground glass oppacities* – GGO) u

perifernim dijelovima plućnog parenhima uz mnogobrojne konsolidacije u kasnijim stadijima (Slika 3) (28). Opisi radiografskih nalaza bolesnika s COVID-19 ograničeni su nedosljednošću i nestandardnom terminologijom u nalazima radiologa. Koriste se termini kao što su „konsolidacija“, „opacitet“, „zasjenjenja“ i „promjene“, a normalni nalazi RTG-a torakalnih organa nisu neuobičajeni za simptomatske bolesnike koji se prezentiraju u ranoj fazi bolesti (29). Radi standardizacije i bolje usporedbe nalaza koriste se različiti skorovi kao što su RALE (*eng. Radiographic Assessment of Lung Edema*) gdje su pluća podijeljena na kvadrante; s obzirom na ocjenu zahvaćenosti pluća i gustoće infiltrata, rezultati kvadranta se množe, a zatim zbrajaju i rezultiraju konačnim skorom u rasponu 0–48. Dostupna je i pojednostavljena verzija RALE skora, gdje je svakom plućnom krilu dana ocjena 0–4 proporcionalna količini zahvaćenog plućnog parenhima (29). Skor Brixia računa se podjelom pluća na 6 zona (lijeva i desna gornja, srednja i donja zona pluća) kojima se, ovisno o zahvaćenosti plućnog parenhima, pridaje ocjena 0–3 (30). Prethodne studije pokazale su da je sumacijska snimka torakalnih organa manje osjetljiva u dijagnostici COVID-19 u usporedbi s CT-om, s prijavljenom osjetljivošću od samo 51% (31, 32).

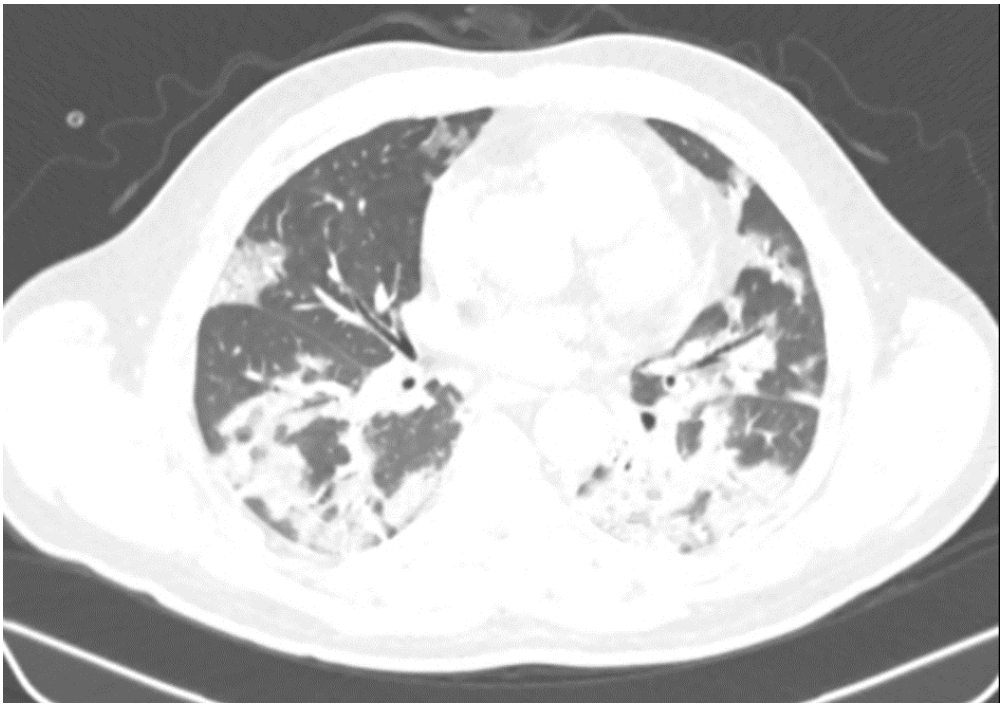


Slika 3. Sumacijska snimka torakalnih organa u bolesnika s COVID-19 pneumonijom. Izvor slikovnog materijala: arhiva Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

1.5.2. Kompjuterizirana tomografija (CT)

Osjetljivost CT-a u dijagnostici COVID-19 pneumonije je od 85 do 98%, uzimajući u obzir korelaciju s PCR testovima (31, 33, 34). CT manifestacija ove virusne pneumonije nije specifična, ali ima karakteristične značajke na temelju kojih iskusni radiolozi mogu dijagnosticirati bolest. Najčešći i najraniji nalaz je uzorak GGO koji u samom početku može biti unifokalan, ali obično je multifokalan, bilateralan i periferno raspodijeljen, dominantno u stražnjim dijelovima pluća te u donjim režnjevima. U području GGO-a uobičajeni nalazi su proširene krvne žile i trakcijske bronhiektazije (34). CT-om se mogu detektirati promjene već u ranoj fazi bolesti, uključujući nekoliko dana od početka prvog simptoma (0–4. dan). S vremenom se događaju karakteristične radiološke promjene, pa se u progresivnoj fazi bolesti (5.–8. dan), osim širenja zahvaćenih područja, unutar GGO-a pojavljuju međulobularna i intralobularna zadebljanja. Ovaj kombinirani uzorak naziva se „ludo popločanje“ (engl. *crazy paving)* što nije karakteristično za ostale virusne pneumonije, stoga može pomoći diferencijalnoj dijagnozi. Vršna faza bolesti (9.–13. dan) je otprilike deseti dan s konsolidacijama koje se često pojavljuju pomiješane s ili nakon GGO-a (Slika 4). Završnu fazu bolesti obično karakterizira ARDS, s radiološkim nalazima koji se preklapaju s organizirajućom pneumonijom. Nakon toga, u fazi apsorpcije, uzorak organizirajuće pneumonije polako regredira kroz narednih mjesec dana uz često zaostale fibrozne tračke (34, 35).

S obzirom na to da CT nije lako dostupna pretraga u uvjetima pandemije, postoji potreba za usporedivom metodom snimanja.



Slika 4. Snimka CT-a torakalnih organa bolesnika s COVID-19 pneumonijom.
Izvor slikovnog materijala: arhiva KBC-a Split.

1.5.3. Ultrazvuk pluća

LUS je korisna neinvazivna dijagnostička metoda za identifikaciju pleuralnih i plućnih lezija kojom se procjenjuje napredovanje i težina bolesti, a može se provoditi uz krevet bolesnika i bez izlaganja zračenju. Meta-analize sugeriraju da u usporedbi sa sumacijskom snimkom torakalnih organa LUS ima veću osjetljivost i sličnu specifičnost za otkrivanje pleuralnog izljeva, upale pluća, pneumotoraksa i plućnog edema (36-38). Najčešće se koristi u jedinicama intenzivnog liječenja čime se smanjila uporaba radioloških metoda, koje su povezane s povećanim troškovima i nezanemarivim kumulativnim izlaganjem zračenju (posebno u pedijatrijskih bolesnika). LUS također ima ulogu u navođenju interventnih postupaka, uključujući torakocentezu i transtorakalnu biopsiju, a dokazano smanjuje komplikacije navedenih postupaka (39). Trenutni klinički dokazi pokazuju da se LUS može koristiti za otkrivanje i praćenje različitih intersticijskih bolesti pluća (plućni kardiogeni i nekardiogeni edem i plućna fibroza) (39, 40).

Kompletni ultrazvučni pregled pluća sastoji se od skeniranja oba hemitoraksa u prednjim, bočnim i stražnjim regijama. A i B linije su jedinstveni artefakti koji nastaju pod utjecajem interakcije ultrazvučnih karakteristika stijenke prsnog koša i zraka u plućima (41). A-linije su fiziološki artefakti koji dominiraju u normalnom plućnom parenhimu i označavaju

zrak u alveolarnim prostorima. Prezentiraju se kao hiperehoični vodoravni lukovi formirani u identičnim intervalima paralelni s linijom pleure i kože (Slika 5A). Kako se pluća u patološkim stanjima pune tekućinom (gušća su), njihova impedancija je bliža mekom tkivu i pojavljuju se sonografski artefakti po tipu B-linija koje se prikazuju kao hiperehogene vertikalne linije koje (nazivaju se i „repovi kometa“) se kreću zajedno s plućnim klizanjem (disanjem). B-linije se protežu od pleuralne linije do ruba ultrazvučne slike i eliminiraju A-linije. U usporedbi s CT-om, B-linije odgovaraju subpleuralnim zadebljanim međulobularnim septama i područjima GGO (42).

B-linije označavaju stupanj plućnog oštećenja u tzv. „intersticijskom sindromu“ (43). Prisutnost do 2 B-linije po interkostalnom prostoru sugerira neznačajna oštećenja alveola dok prisutnost tri ili više širokih B-linija ukazuje na zadebljanje interlobularnih septa, promjene plućnog intersticija i smanjenu aerizaciju plućnog parenhima (Slika 5A). Neki autori koriste izraz „bijela pluća“ kada B-linije usko konfluiraju i ne mogu se međusobno razlikovati (Slika 5B) (44). Ovi se uvjeti mogu preciznije definirati kao „hiperdenzna nekonsolidativna“ stanja pluća koja s daljnjim napredovanjem prelaze u konsolidacije. Konsolidacija ukazuje na lokalizirani gubitak aerizacije plućnog parenhima, karakteriziran edemom koji je posljedica upalnog procesa i njihova je tekstura ultrazvučno slična tkivu jetre (Slika 5C). Nadalje, velike konsolidacije označavaju teško smanjenje aerizacije plućnog parenhima (44).

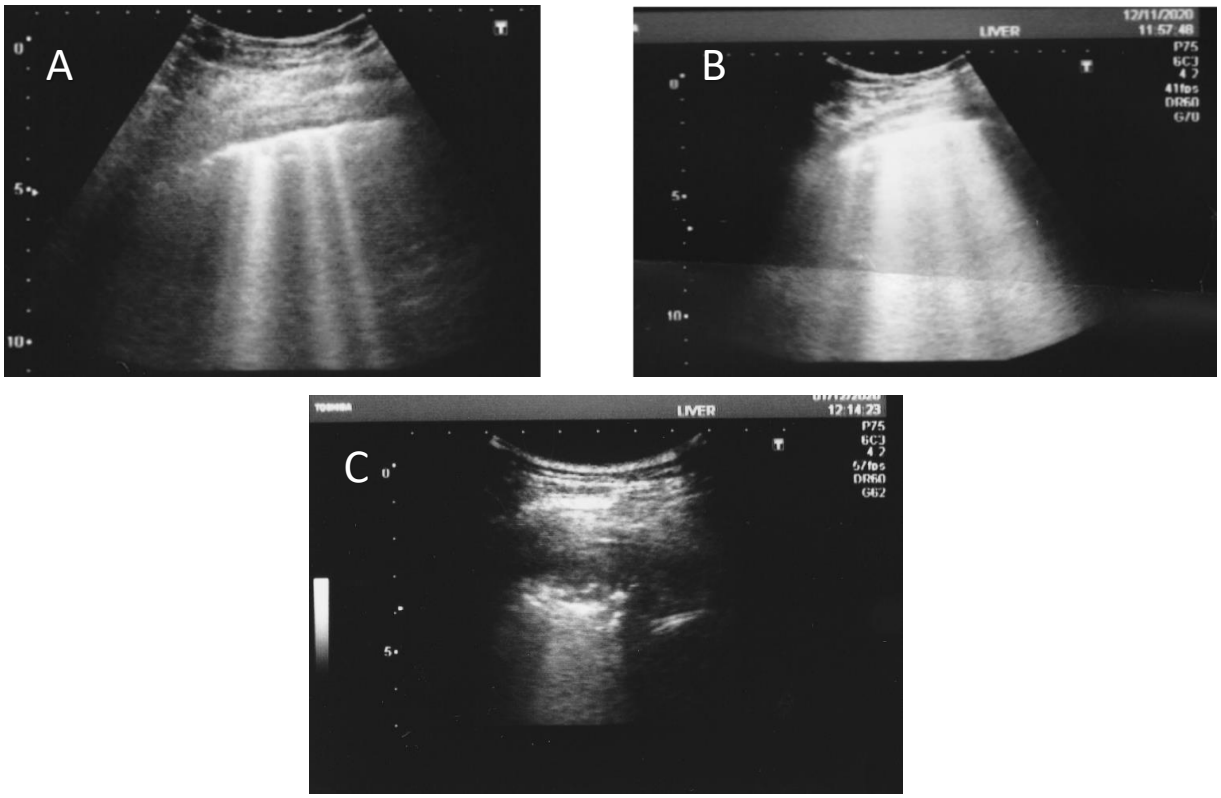
Pleuralne nepravilnosti su također jasno vidljive LUS-om, a mogu biti povezane s intersticijskim zadebljanjem kao posljedicom edematoznog oštećenja alveola (45).

Gore nabrojeni artefakti pluća, iako nisu specifični za COVID-19, prisutni su i u ovih bolesnika te pronalazak sonografskih obrazaca na obje strane pluća u prikladnom epidemiološkom kontekstu upućuje na infekciju SARS-CoV-2. Upravo stoga se na početku epidemije, kada PCR testovi nisu bili široko dostupni, otvorilo pitanje korištenja LUS-a za rano otkrivanje COVID-19 kao i pitanje predikcije sonografskih i radiografskih nalaza za kliničke ishode.

Ultrasonografski nalazi COVID-19 bolesnika karakteriziraju sljedeći uzorci prema progresiji bolesti:

1. nestanak A-linija (sugerirajući smanjenje sadržaja zraka);
2. pojavljivanje B-linija (što ukazuje na smanjenje volumena zraka i povećanje lokalne gustoće), koje se mogu razdvojiti ili konfluirati ovisno o zahvaćenosti;
3. konsolidacije u različitim područjima i mjestima u različitim fazama bolesti, što je povezano sa zračnim bronhogramima i bjelkastim plućnim uzorkom (21, 46, 47).

Čini se da bi LUS mogao biti najpouzdaniji za isključivanje značajnije zahvaćenosti plućnog parenhima u COVID-19, s obzirom na njegovu visoku osjetljivost (89,5%) i negativnu prediktivnu vrijednost (86,6%) (48). Studije pokazuju da nalazi LUS-a dobro koreliraju s CT snimkama u bolesnika s COVID-19 pneumonijom (49-51).



Slika 5. Primjer ultrazvučnog nalaza u bolesnika s COVID-19 pneumonijom. A: multiple B-linije. B: Konfluirajuće B-linije koje se međusobno ne mogu razlikovati, tzv. „bijela pluća“, C: Konsolidacije subpleuralno.
Izvor slikovnog materijala: arhiva KBC-a Split.

1.6. Predviđanje ishoda COVID-19

Prepoznavanje čimbenika rizika koji pri prijemu na bolničko liječenje mogu predvidjeti klinički tijek bolesti pomoglo bi liječnicima u pružanju odgovarajućih i pravodobnih terapijskih intervencija. Starija životna dob, popratne bolesti poput arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, limfopenija, povišene vrijednosti serumskog feritina, D-dimera, troponina I,

C-reaktivnog proteina (CRP), laktat dehidrogenaze (LDH) i IL-6 povezani su s teškom bolešću, lošijom prognozom i povećanim mortalitetom (3-5). U nekim studijama klinički simptomi groznice, kašlja, stezanja u prsištu, umora i gastrointestinalnih simptoma važni su faktori koji utječu na razvoj teške bolesti (52). U mnogim studijama podaci o prošlom i trenutnom pušenju nisu konzistentni s povezanošću s težinom bolesti (53-55).

Trenutno ne postoji „zlatni standard“ za stratifikaciju rizika u bolesnika s COVID-19, ali postoji potreba za jednostavnom metodom koja ne zahtijeva puno vremena u pandemijskim uvjetima. Veliki broj dostupnih alata za stratifikaciju rizika od razvoja teškog oblika COVID-19 bolesti odražava poteškoće u njihovoj praktičnoj primjeni, pri čemu većina u najboljem slučaju pokazuje umjerenu učinkovitost i malu korist za donošenje kliničkih odluka (56). U posljednje vrijeme objavljen je manji broj istraživanja koji sugeriraju prediktivnu vrijednost LUS-a u COVID-19 pneumoniji i procjeni potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom te riziku smrtnog ishoda. U tim istraživanjima bolesnici s višim LUS skorom imali su veću vjerojatnost da će doživjeti više štetnih kliničkih događaja, uključujući ARDS i veću smrtnost. Bolesnici s nepovoljnim ishodima imali su u LUS nalazu više B-linija, širi raspon abnormalnosti i konsolidacija. Zanimljivo je da je LUS mogao predvidjeti veći rizik od nepovoljnih ishoda u bolesnika s COVID-19, neovisno o drugim kliničkim parametrima i laboratorijskim nalazima. (57-62).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi i hipoteze

Glavni ciljevi:

1. Ispitati ulogu LUS-a u predviđanju težine COVID-19 pneumonije;
2. Ispitati ulogu LUS-a u predviđanju smrtnosti od COVID-19 pneumonije.

Sporedni ciljevi::

1. Ispitati ulogu biometrijskih, biokemijskih i radioloških čimbenika (LUS, RTG i CT skorovi) u predviđanju težine COVID-19 pneumonije;
2. Ispitati ulogu biometrijskih, biokemijskih i radioloških čimbenika (LUS, RTG i CT skorovi) u predviđanju smrtnosti od COVID-19 pneumonije;
3. Ispitati ulogu dobi i spola u predviđanju težine i smrtnosti COVID-19 pneumonije;
4. Ispitati korelaciju težine COVID-19 pneumonije procijenjene ultrazvukom pluća (LUS skor) i potrebe za oksigenoterapijom u trenutku ultrazvučnog pregleda;
5. Usporediti pouzdanost i primjenjivost triju procijenjenih radioloških skorova.

Hipoteze:

1. Ultrazvuk pluća je prediktivan za težinu bolesti u bolesnika s COVID-19 pneumonijom;

2. Ultrazvuk pluća je prediktivan za smrtni ishod u bolesnika s COVID-19 pneumonijom.

3. LUS je neinferioran CT-u u predviđanju težine bolesti u bolesnika s COVID-19 pneumonijom;

4. Kombinacija biometrijskih, biokemijskih i radioloških čimbenika ima značajnu ulogu u predviđanju težine bolesti u bolesnika s COVID-19 pneumonijom.

3. METODE

3.1. Dizajn studije i ispitanici

Ciljnu populaciju činili su odrasli ispitanici (stariji od 18 godina), hospitalizirani u Respiratorno-intenzivističkom centru Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split, u razdoblju od 1. studenog 2020. do do svibnja 2021, kojima je, prema dijagnostičkim kriterijima SZO, postavljena dijagnoza COVID-19 pneumonije. Ultrazvučni pregled pluća istodobno su izvodila dva člana tima koji su bili slijepi za kliničke podatke bolesnika (I.S. i I.B.), postigavši trenutni konsenzus o skorovima ultrazvuka pluća, umanjujući pristranost ili pogreške u mjerenju. Pisani informirani pristanak nije bio potreban jer je ultrazvuk pluća standardni postupak u KBC Split, a ova studija nije imala intervencije.

Kriteriji isključenja:

1. plućni edem povezan sa zatajenjem srca;
2. kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB);
3. ozbiljna hemodinamska nestabilnost i nemogućnost promjene položaja tijela;
4. ozbiljna deformacija prsnog koša;
5. opsežni potkožni emfizem;
6. nemogućnost podvrgavanja LUS pregledu;
7. prethodne intersticijske bolesti pluća;
8. opsežni pleuralni izljev koji ometa analizu barem jednu od 14 regija pluća;
9. lobektomija i/ili pulmektomija.

3.2. Postupci

Ultrazvučne preglede pluća obavila/izvodila su dva obučena sonografa, od kojih je jedan pristupnik obrani doktorata, koristeći Toshiba Nemio XG iSTYLE ultrazvučni sustav (*Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan*) s konveksnom sondom od 1–6 MHz. Sonda je bila postavljena u modalitetu za abdomen s fokus točkom na pleuralnoj liniji uz mehanički indeks počevši od 0,7 i dubinu od 10 do 15 cm, a pojačanje i atenuacija slike (tzv.

„gain“) su kontrolirani kako bi se izbjeglo prekomjerno zasićenje. Opseg plućnih infiltracija opisan je numerički ponovljivim LUS skorom koji su za COVID-19 pneumoniju predložili *Soldati i sur.* (18). Četrnaest područja (tri stražnja, dva bočna i dva prednja za svako plućno krilo) pregledano je interkostalno kako bi se pokrilo najšire moguće područje (Slika 7). Prema dijelu pluća u kojem su bili pozicionirani, 14 područja grupirano je kao apikalno, srednje i bazalno za daljnju statističku analizu.

Promjene su ocijenjene skalom od 0 do 3 kako slijedi (Slika 8):

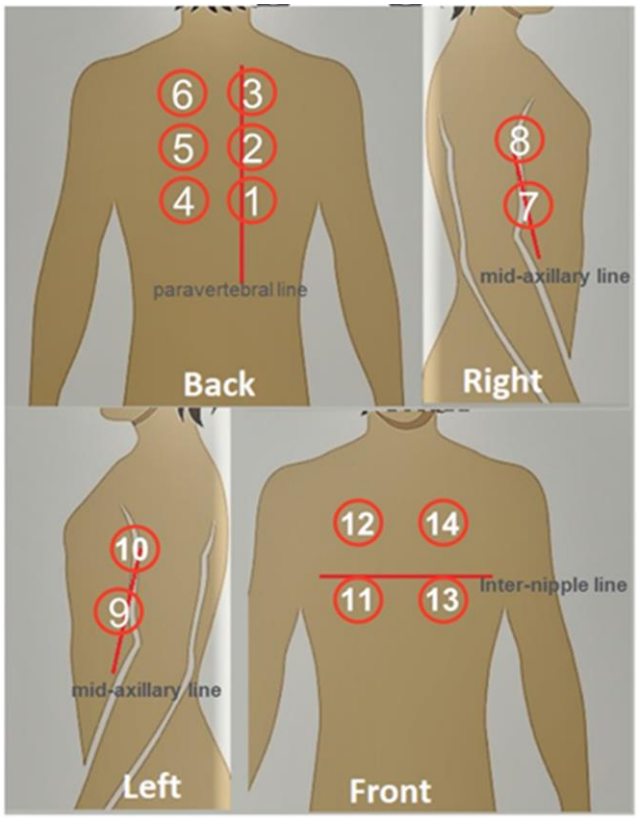
0 - uredan nalaz: postojanje pravilne pleuralne linije sa znakom klizanja i prisutnost A-linija;

1 - mjestimični gubitak prozračnosti pluća: nepravilna pleuralna linija s pojedinačnim B-linijama;

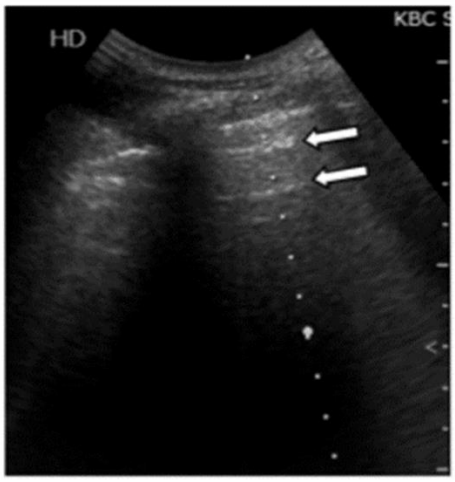
2 - teški gubitak prozračnosti pluća: prekinuta pleuralna linija; mala do velika konsolidirana područja s pripadajućim područjima bijele boje ispod konsolidiranog područja;

3 - potpuni gubitak prozračnosti pluća: skenirano područje pokazuje velike, guste konsolidacije uz konfluirajuće B-linije tzv. “bijela pluća”.

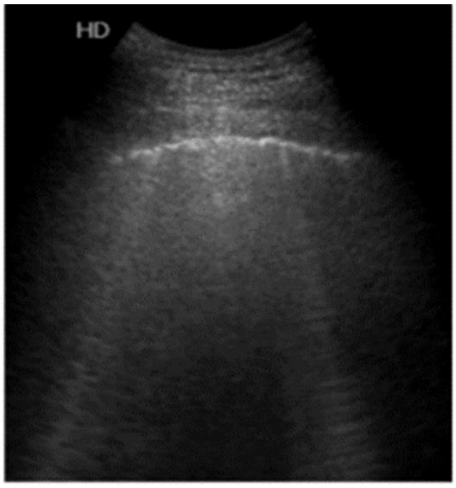
Za svakog bolesnika, skorovi u svih četrnaest zona su zbrojeni kako bi se dobio LUS skor (u rasponu od 0 do 42).



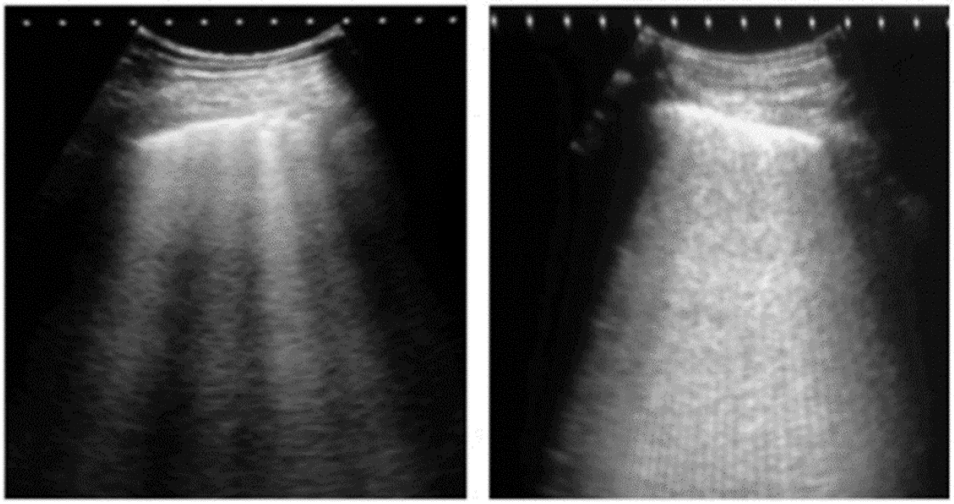
Slika 7. Četrnaest ispitivanih zona pluća



Uredan nalaz, A-linije označene strelicama (skor 0)



Nekoliko pojedinačnih B-linija (skor 1)



Slika 8. Promjene na plućima su ocijenjene skalom od 0 do 3.

CT toraksa je rađen tijekom hospitalizacije, samo na indikaciju nadležnog liječnika, dakle za ograničen broj bolesnika. Snimanje je rađeno na 128-slojnom CT-u (*Philips, Ingenuity Elite*). Četrnaest CT područja (3 stražnja, 2 bočna i 2 prednja za svako plućno krilo) na nativnim skenovima bez kontrasta odgovaralo je 14 područja na LUS-u. Nalazi CT-a u svakom području razvrstani su na sljedeći način: 0 – bez abnormalnosti, 1 – prevladavajući infiltrati po tipu GGO, 2 – GGO pomiješani s konsolidacijama i 3 – prevladavajuće konsolidacije. Za svakog bolesnika zbrojeni su ti skorovi u svih četrnaest područja (u rasponu od 0 do 42) kako bi se dobio ukupni CT skor.

Rendgenske snimke torakalnih organa također su rađene nakon prijema u bolnicu, a RTG skor je procijenjen retroaktivno. Za RTG skor korišten je Brixia skor (30). Snimke su podijeljene u 3 zone po plućima (gornja, srednja i donja) u ukupno 6 zona: gornja zona proteže se iznad donjeg zida aortnog luka; srednja zona je prostor ispod donjeg zida luka aorte i iznad donjeg zida desne donje plućne vene; donja zona proteže se ispod donjeg zida desne donje plućne vene (30). S obzirom na to, složili smo se da anatomski gornje RTG zone (zona 1 – lijevo, 2 – desno) približno odgovaraju područjima 6 (lijevo) i 3 (desno) na LUS-u i CT-u; srednje RTG zone (3 lijevo i 4 desno) odgovarale su 2, 10, 14 (lijevo) i 5, 8, 12 (desno) na LUS-u i CT-u, a niže RTG zone (5 lijevo i 6 desno) odgovarale su područjima 4, 9, 13 (lijevo) i 1, 7, 11 (desno) na LUS-u i CT-u. RTG promjene unutar svake zone su ocijenjene na sljedeći način: 0 – bez abnormalnosti, 1 – intersticijski infiltrati, 2 – intersticijski i alveolarni infiltrati

(intersticijska predominacija) i 3 – intersticijski i alveolarni infiltrati (alveolarna predominacija). Za svakog bolesnika zbrojeni su navedeni skorovi u svih 6 zona (u rasponu od 0 do 18) kako bi se dobio ukupni RTG skor.

Iz dostupne medicinske dokumentacije i/ili iz razgovora s ispitanikom su prikupljeni podaci o dobi i spolu, navici pušenja, početku bolesti, komorbiditetima (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, maligna bolest, kardiovaskularne bolesti, jetrene bolesti, leukemije, limfomi, kronična bubrežna bolest, upalna bolest crijeva, demencija, infarkt, cerebrovaskularni inzult (CVI), ulkusna bolest, hemiplegija, autoimuna bolest) i laboratorijskim parametrima (CRP, leukociti (postotak neutrofila i limfocita), D-dimeri, LDH, hs-Troponin, parcijalni tlak kisika – [pO_2]).

3.3. Statistička analiza

Provedena je deskriptivna statistika: kategorički podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama; kontinuirani podaci s normalnom raspodjelom prikazani su kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SE), a oni s ne-normalnom raspodjelom prikazani su medijanom i popratnim interkvartilnim rasponom (IQR). Ekstremi u vrijednostima otkriveni su Tukeyjevom metodom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. T-test je korišten za usporedbu srednjih vrijednosti, a Mann-Whitney U test za usporedbu medijana među skupinama, dok je jednosmjerni Hi-kvadrat test korišten za usporedbu proporcija dihotomnih varijabli. Logistička regresijska analiza (univarijatna, multivarijatna - stepwise metoda) korištena je za analizu neovisnih čimbenika povezanih s potrebom za mehaničkom ventilacijom ili smrtnim ishodom. Uključene kontinuirane varijable dodane su u skupni model s odgovarajućim koeficijentima na sljedeći način: kombinirani rezultat = $\beta1*var1+\beta2*var2+\beta3*var3+...+\beta n*varn$. Krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (*engl. receiver operating characteristic curve* – ROC krivulja) korištena je za određivanje optimalnog praga, površine ispod krivulje (engl. area under curve - AUC), specifičnosti i osjetljivosti ispitivanih parametara. Regresijska analiza korištena je za opisivanje odnosa između radioloških skorova. Pogreška tipa I (alfa) postavljena je na 0,05, a pogreška tipa II (beta, statistička snaga) postavljena je na 80%. Statistički softver koji se koristio za analizu bio je MedCalc® Statistical Software verzije 19.6 (*MedCalc Software Ltd*, Ostend, Belgija; https://www.medcalc.org; 2020).

4. REZULTATI

Ultrazvuk pluća u predviđanju težine kliničke slike i smrtnosti COVID-19 pneumonije

Od 1. studenoga 2020. do 22. ožujka 2021. hospitalizirano je 445 bolesnika s potvrđenim COVID-19, a 133 bolesnika je uključeno u studiju. Dva bolesnika bila su isključena zbog teškog emfizema i kroničnog hipersenzitivnog pneumonitisa. Medijan dobi je bio 65, a 68% bolesnika je bilo muškog spola. Od uključenih bolesnika 16 ih je umrlo, 14 je liječeno u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) mehaničkom ventilacijom, a 14 bolesnika je liječeno HFNC (izvan JIL-a).

U tablici 1. prikazane su osnovne karakteristike uključenih bolesnika. Najčešći komorbiditet u studijskoj populaciji bila je arterijska hipertenzija, a nakon nje dijabetes i pretilost. Samo 3,8% ispitanika su bili pušači.

Tablica 1. Osnovne karakteristike uključenih bolesnika

Spol [n (%)]	
M	90 (68,7)
F	41 (31,3)
Dob ispitanika [Medijan (IQR)]	65 (58 – 73)
Dan bolesti pri pregledu [Medijan (IQR)]	10 (8 – 13)
Pušenje [n (%)]	
Nepušač	114 (87)
Pušač	5 (3,8)
Bivši pušač	12 (9,2)
Komorbiditeti [n (%)]	
Arterijska hipertenzija	88 (66,7)
Dijabetes	33 (25)
Kardiovaskularne bolesti	30 (22,9)
Jetrene bolesti	1 (0,8)
Limfom	5 (3,8)
Leukemija	3 (2,3)
Malignitet	15 (11,4)
Periferna vaskularna bolest	6 (4,6)
Demencija	1 (0,8)
Infarkt	9 (6,8)
CVI ili TIA	2 (1,5)
KOPB	4 (3,1)
Reumatološka bolest	3 (2,3)
Hemiplegija	1 (0,8)
Bubrežna bolest	4 (3)
Ulazni modalitet [n (%)]	
0 L	32 (24,4)
1- 10 L	97 (74)
10 - 16 L ili Venturi	2 (1,5)
Najviši modalitet [n (%)]	
0 L	14 (10,7)
1- 10 L	69 (52,7)
10 - 16 L ili Venturi	20 (15,3)

HFNC	14 (10,7)
MV	14 (10,7)
Ishod [n (%)]	
Živ	115 (88)
Umro	16 (12)

Od svih komorbiditeta jedino su kardiovaskularne bolesti i leukemija bili zastupljeniji u bolesnika koji su zahtijevali viši modalitet ventilacije (Tablica 2).

Tablica 2. Komorbiditeti i korišteni modaliteti respiratorne potpore

Komorbiditeti	Broj (%) bolesnika						P*
	0 L	1 – 10L	10 – 16L ili Venturi	HFNC	MV	Ukupno	
Arterijska hipertenzija	7 (50)	46 (65,7)	15 (75,0)	11 (73,3)	9 (69,2)	88 (66,7)	0,63
Šećerna bolest	4 (28,6)	16 (22,9)	6 (30,0)	4 (26,7)	3 (23,1)	33 (25)	0,94
Kardiovaskularna bolest	0 (0,0)	19 (27,1)	1 (5,0)	4 (33,3)	6 (46,2)	30 (22,9)	0,007
Jetreno zatajenje	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,32
Limfom	2 (14,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	5 (3,8)	0,20
Leukemija	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	3 (2,3)	0,03
Malignitet	3 (21,4)	7 (10)	1 (5,0)	3 (20)	1 (8,3)	15 (11,5)	0,44
Periferna vaskularna bolest	0 (0,0)	3 (4,3)	2 (10,0)	1 (6,7)	1 (8,3)	6 (4,6)	0,59
Demencija	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,32
Infarkt miokarda	0 (0,0)	6 (8,6)	1 (5,0)	1 (6,7)	1 (8,3)	9 (6,9)	0,95
CVI ili TIA	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0,72
KOPB	1 (7,1)	3 (4,3)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	4 (3,1)	0,66
Reumatološka bolest	1 (7,1)	1 (1,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,3)	0,39
Hemiplegija	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (0,8)	0,09
Bubrežno zatajenje	0 (0,0)	3 (4,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,1)	>0,99

* Fisherov egzaktni test

Skraćenice: KOPB – kronična opstruktivna respiratorna bolest; CVI – cerebrovaskularni inzult; HFNC – nosna kanila visokog protoka; LUS skor - skor ultrazvuka pluća; MV – mehanička ventilacija; TIA – prolazni ishemijski napad.

Tablica 3. Biokemijski i ultrazvučni parametri prema najvećem modalitetu respiratorne potpore

	Srednja vrijednost ± SD ili Medijan (IQR) prema najvišem korištenom modalitetu respiratorne potpore					P*
	0L (n = 14)	1 – 10L (n = 69)	11 – 16L ili Venturi (n = 20)	HFNC (n = 14)	MV (n = 14)	
LUS skor	10 (3 – 21)	24 (19 – 26)	32 (27 – 35)	35 (32 – 38)	36 (31 – 38)	<0,0001†
Dob (godine)	61,3 ± 16,0	63,8 ± 11,8	64,6 ± 10,4	64,6 ± 9,2	72,2 ± 8,7	0,115
CRP (mg/L)	118,8 (26,7 – 162,2)	74,5 (47,2 – 138,0)	85,6 (45,9 – 169,1)	121,0 (79,9 – 181,5)	125,6 (81,2– 145,9)	0,340
Broj leukocita (x 10^9/L)	7,49 ± 3,66	8,53 ± 3,54	8,22 ± 4,39	9,84 ± 5,97	8,04 ± 3,78	0,614
Neutrofili (%)	74,7 ± 13,7	79,4 ± 8,5	76,5 ± 10,1	82,6 ± 8,5	78,7 ± 8,4	0,193
Limfociti (%)	17,4 ± 12,0	14,1 ± 6,0	17,7 ± 9,9	12,1 ± 7,8	15,0 ± 9,6	0,201
D–dimeri (μg/L)	0,76 (0,50 – 1,18)	0,92 (0,65 – 1,60)	0,85 (0,60 – 1,49)	0,98 (0,75 – 1,84)	1,89 (1,09 – 3,15)	0,390
LDH (U/L)	302 (229 – 410)	342 (281 – 403)	405 (335 – 494)	365 (300 – 477)	439 (300 – 456)	0,166
hs-Troponin (ng/L)	21,7 (20,3 – 23,1)	10,3 (7,7 – 18,4)	10,2 (7,4 – 14,0)	11,0 (7,6 – 53,9)	11,7 (7,6 – 32,2)	0,623
SpO_2 (%)	96,0 (94,0 – 97,0)	91,0 (88,0 – 93,0)	87,5 (84,0 – 91,0)	89,0 (87,5 – 93,0)	90,0 (80,8 – 94,0)	0,0003‡
pO_2 (kPa)	10,00 (8,15 – 51,5)	7,18 (6,66 – 7,78)	6,92 (6,07 – 7,83)	6,89 (5,71 – 8,09)	5,89 (5,50 – 8,05)	0,069
Infiltracija pluća						
Gornje regije (0 – 18)	1,5 (0,0 – 3,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	8,0 (6,0– 10,0)	9,5 (8,0 – 11,0)	8,5 (6,0 – 9,0)	<0,0001§
Srednje regije (0 – 6)	3,0 (0,0 – 7,0)	7,0 (5,0 – 9,0)	10,0 (9,5– 10,5)	11,0 (10,0 – 12,0)	11,5 (11,0 – 12,0)	< 0,0001‖
Bazalne regije (0 – 18)	4,5 (3,0 – 11,0)	11,0 (8,0 – 12,0)	13,0 (11,5 – 16,0)	14,5 (13,0 – 17,0)	15,5 (12,0 – 17,0)	<0,0001§

* Jednosmjerna ANOVA za normalno distribuirane podatke (prema Kolmogorov-Smirnov testu) ili Kruskal Wallis test (Post hoc Conover test)

† Usporedba po paru podskupina otkrila je značajne razlike u: 0L naspram 1-10L, 0L naspram 10-16L, 0L vs. HFNC, 0L naspram MV-a, 1 – 10L naspram 10 – 16L, 1 – 10L naspram HFNC-a, 1 – 10L naspram MV-a i 11 – 16 L naspram HFNC-a.

‡ Usporedba podskupina u paru otkrila je značajne razlike u: 0L naspram 1-10L, 0L naspram 10-16L, 0L vs. HFNC, 0L naspram MV-a i 1 – 10L naspram 10 – 16L.

§ Usporedba podskupina u paru otkrila je značajne razlike u: 0L naspram 1-10L, 0L naspram 10-16L, 0L vs. HFNC, 0L naspram MV-a, 1 – 10L naspram 10 – 16L, 1 – 10L naspram HFNC-a i 1 – 10L naspram MV-a.

‖ Usporedba potskupina u paru otkrila je značajne razlike u : 0L naspram 1-10L, 0L naspram 10-16L, 0L vs. HFNC, 0L naspram MV-a, 1 – 10L naspram 10 – 16L, 1 – 10L naspram HFNC-a, 1 – 10L naspram MV-a i 11 – 16L naspram MV-a.

Skraćenice: HFNC – nosna kanila visokog protoka; IQR – interkvartilni raspon; LUS skor - skor ultrazvuka pluća; MV – mehanička ventilacija

Grupiranje bolesnika prema najvišem modalitetu respiratorne potpore bilo je bez bitnih razlika u laboratorijskim pokazateljima. Osnova za prijem u bolnicu je bio pO_2 stoga je i očekivano bila niža u onih bolesnika koji su naknadno završili s MV i HFNC. Opsežnost ultrazvučnih parametara pri hospitalizaciji (sažeta u jedan parametar – LUS skor) slijedila je najveći modalitet liječenja koji su ovi bolesnici zahtijevali (Tablica 3).

Kvalitativno gledano, utvrdili smo da je raspodjela infiltracija pluća značajno manja u gornjim regijama pluća prema LUS-skoru (Friedman test, p <0,001, Tablica 4), dok nije bilo razlike između lijevog i desnog pluća.

Tablica 4. Srednji LUS skorovi po regijama pluća

	Srednja vrijednost (SD)	Minimum maksimum	Medijan (IQR)
Regija 1	2,26 (1,04)	0 – 3	3 (2 – 3)
Regija 2	2,06 (1,00)	0 – 3	2 (2 – 3)
Regija 3	1,36 (1,02)	0 – 3	1 (0,5 – 2)
Regija 4	2,08 (1,10)	0 – 3	2 (2 – 3)
Regija 5	1,89 (1,08)	0 – 3	2 (1 – 3)
Regija 6	1,12 (1,07)	0 – 3	1 (0 – 2)
Regija 7	1,94 (1,03)	0 – 3	2 (1 – 3)
Regija 8	1,92 (1,02)	0 – 3	2 (1 – 3)
Regija 9	2,00 (0,97)	0 – 3	2 (1 – 3)
Regija 10	1,98 (1,00)	0 – 3	2 (1 – 3)
Regija 11	1,35 (1,16)	0 – 3	2 (0 – 2)
Regija 12	1,79 (1,14)	0 – 3	2 (1 – 3)
Regija 13	1,52 (1,17)	0 – 3	2 (0 – 3)
Regija 14	1,66 (1,27)	0 – 3	2 (0 – 3)
Bazalne	1,85 (0,70)	0 – 3	2 (1,5 – 2,3)
Srednje	1,96 (0,79)	0 – 3	2 (1,5 – 2,5)
Gornje	1,48 (0,80)	0 – 3	1,5 (1 – 2,2)*
Desno	1,81 (0,68)	0 – 3	1,9 (1,4 – 2,3)
Lijevo	1,75 (0,72)	0 – 3	1,9 (1,4 – 2,3)

* Friedmannov test: F = 26,84, DF1 = 2, DF2 = 260, P < 0,001; više usporedbi otkrivena razlika (P < 0,05) između gornjih regija i svih ostalih.
Skraćenice: IQR – interkvartilni raspon; SD – standardna devijacija.

Pokazali smo da LUS skor slabo korelira s težinom kliničke slike prilikom prijema u bolnicu (promatrano kao odnos prema ulaznom modalitetu liječenja) - Spearmanov Rho 0,396, 95% CI 0,240 do 0,531, p <0,001). Međutim, korelacija je značajno veća s budućom težinom bolesti, tj. najvišim korištenim modalitetom respiratorne potpore (Spearmanov Rho 0,750, 95% CI 0,664 do 0,817, p <0,001).

Kada se uspoređuju skupine bolesnika prema mortalitetu srednji LUS skor je bio značajno veći među bolesnicima koji su umrli u odnosu na skupinu koja je preživjela (Mann-Whitney test, p <0,001; Tablica 5). Razine D-dimera su također bile značajno veće kod preminulih bolesnika (Mann-Whitney test, p = 0,002; Tablica 5).

Tablica 5. Razlika u ispitivanim varijablama prema mortalitetu

	Medijan (IQR)		Razlika (95% CI)	P*
	Preživjeli (n = 115)	Umrli (n = 16)		
Dan bolesti	10,0 (8,0 – 13,0)	9,5 (6,0 – 12,0)	-1,0 (-4,0 – 1,0)	0,306
Modalitet respiratorne potpore pri prijemu†	1,0 (0,3 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,375
Najviši‡ modalitet respiratorne potpore	1,0 (1,0 – 2,0)	4,0 (3,0 – 4,0)	2,0 (2,0 – 3,0)	<0,001
LUS skor	24,0 (19,5 – 29,0)	35,5 (32,0 – 38,0)	11,0 (7,0 – 14,0)	<0,001
CRP (mg/L)	82 (48 – 150)	117 (74 – 147)	-17,2 (-51,5 – 21,6)	0,372
Broj leukocita (x 109/L)	7,6 (5,9 – 10,6)	7,7 (4,8 – 12,5)	0,0 (-2,5 – 2,2)	0,997
Neutrofili (%)	80,1 (74,6 – 85,3)	82,2 (74,2 – 89,0)	2,0 (-2,3 – 7,3)	0,276
Limfociti (%)	13,7 (9,0 – 18,4)	10,5 (6,3 – 18,5)	-2,9 (-6,9 – 0,9)	0,149
D–dimeri (μg/L)	0,87 (0,60 – 1,51)	2,10 (1,53 – 3,37)	1,12 (0,55 – 1,80)	0,002
LDH (U/L)	361 (287 – 424)	439 (284 – 463)	40 (-33 – 118)	0,330
hs-Troponin (ng/L)	10,2 (7,2 – 18,4)	14,8 (9,8 – 50,9)	4,5 (-1,9 – 36,2)	0,171
SpO_2 (%)	91,0 (87,0 – 93,3)	89,5 (81,0 – 93,0)	-3,0 (-6,0 – 0,0)	0,093
pO_2 (kPa)	7,14 (6,50 – 7,90)	6,64 (5,56 – 8,09)	-0,42 (-1,38 – 0,57)	0,419
Infiltracija				
Gornja regija (0 – 12)	5 (3 – 8)	9 (7 – 11)	3 (2 – 5)	<0,001
Srednja regija (0 – 12)	8 (6 – 10)	11 (10 – 12)	3 (2 – 4)	<0,001
Bazalna regija (0 – 18)	11 (8 – 13)	16 (12 – 18)	4 (2 – 6)	<0,001
Infiltracija				
Prednja (0 – 12)	6 (3 – 8)	10 (7 – 12)	3 (1 – 5)	0,001
Lateralna (0 – 12)	8 (6 – 10)	11 (9 – 12)	3 (1 – 4)	<0,001
Stražnja (0 – 18)	11 (7 – 14)	17 (13 – 17)	5 (3 – 6)	<0,001
Infiltracija				
Lijevo (0 – 21)	13 (10 – 15)	18 (15,3 – 19,8)	5 (3 – 7)	<0,001
Desno (0 – 21)	12 (9 – 15)	16,5 (16 – 20)	5 (3 – 7)	<0,001

* Mann-Whitney U test
† 0 = bez potpore, 1 = 1 – 10 L, 2 = 11-16 L or Venturi; ‡ 0 = bez potpore, 1 = 1 – 10 L, 2 = 11-16 L or Venturi, 3 = HFNC, 4 = MV.
Skraćenice: HFNC – nosna kanila visokog protoka; IQR – interkvartilni raspon; LUS skor - skor ultrazvuka pluća; MV – mehanička ventilacija.

Utjecaj LUS -a na najviši korišteni modalitet liječenja

Univarijatnom logističkom regresijom izolirali smo (na razini statističke značajnosti) moguće prediktore za HFNC prema modalitetima respiratorne potpore (Tablica 6). Multivarijatnom logističkom regresijom (Stepwise metoda) ispitali smo potom izolirane prediktore koji bi bili značajni u predikciji potrebe za HFNC. Samo jedan prediktor dao je jedinstveni statistički značajan doprinos modelu i to je LUS skor. Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi 2 = 22,1$, $P < 0,001$) i točno klasificira 87,5 % slučajeva (Tablica 7).

Tablica 6. Univarijatna logistička regresija prema najvišoj respiratornoj potpori (0 – 16L naspram HFNC-a)

	ß	Wald	P	OR	95% CI
Dob	0,007	0,09	0,77	1,01	0,96 – 1,06
LUS skor	0,35	17,9	**<0,001**	1,42	1,21 – 1,68
Dan bolesti	0,02	1,99	0,16	1,02	0,99 – 1,05
CRP (mg/L)	0,003	1,07	0,30	1,003	0,99 – 1,008
Broj leukocita (x 10^9/L)	0,08	1,68	0,20	1,09	0,96 – 1,23
Neutrofili (%)	0,06	2,5	0,11	1,06	0,98 – 1,15
Limfociti (%)	-0,06	1,88	0,17	0,94	0,86 – 1,03
D–dimeri (µg/L)	0,004	0,002	0,96	1,004	0,85 – 1,19
LDH (U/L)	0,002	1,32	0,25	1,002	0,99 – 1,01
spO_2 (%)	-0,03	1,29	0,26	0,97	0,93 – 1,02
pO_2 (kPa)	-0,41	2,38	0,12	0,66	0,39 – 1,12
Komorbiditeti					
Arterijska hipertenzija	0,64	0,86	0,35	1,89	0,49 – 7,21
Šećerna bolest	0,17	0,07	0,79	1,18	0,34 – 4,10
Kardiovaskularne bolesti	0,51	0,62	0,43	1,66	0,47 – 5,84
Malignitet	0,83	1,29	0,26	2,28	0,55 – 9,45

Skraćenice: CI ¬– interval pouzdanosti, HFNC ¬ nosna kanila visokog protoka, OR – omjer izgleda, LUS skor - skor ultrazvuka pluća

Tablica 7. Multivarijatna regresijska analiza prema najvišoj respiratornoj potpori (0 –16L naspram HFNC-a)

	ß	Wald	P	OR	95% CI
LUS skor	0,353	17,918	<0,001	1,42	1,21 – 1,68
Konstanta	-12,414	20,964	<0,001		

Tablica 8. Univarijatna logistička regresija prema najvišoj respiratornoj potpori (mehanička ventilacija)

	ß	Wald	P	OR	95% CI
Dob	0,076	6,309	**0,012**	1,08	1,02 - 1,15
LUS skor	0,220	14,348	**< 0,001**	1,25	1,11 - 1,40
Dan bolesti	-0,133	3,869	**0,049**	0,88	0,77 - 1,00
CRP (mg/L)	0,001	0,031	0,861	1,00	0,99 - 1,01
Broj leukocita (x 10^9/L)	-0,031	0,161	0,688	0,97	0,83 - 1,13
Neutrofili (%)	-0,001	0,001	0,978	1,00	0,94 - 1,06
Limfociti (%)	0,003	0,005	0,943	1,00	0,93 - 1,08
D–dimeri (µg/L)	0,025	0,096	0,756	1,03	0,88 - 1,20
LDH (U/L)	0,002	2,058	0,152	1,00	1,00 - 1,01
Troponin (ng/L)	0,005	0,081	0,776	1,00	0,97 - 1,04
SpO_2 (%)	-0,026	0,626	0,429	0,97	0,91 - 1,04
pO_2 (kPa)	-0,317	1,135	0,287	0,73	0,41 - 1,31
Komorbiditeti					
Arterijska hipertenzija	-0,262	0,188	0,664	0,77	0,24 - 2,51
Šećerna bolest	-0,139	0,041	0,840	0,87	0,22 - 3,37
Kardiovaskularne bolesti	0,885	2,073	0,150	2,42	0,73 - 8,07
Malignitet	-0,489	0,206	0,650	0,61	0,07 - 5,08

Skraćenice: LUS skor - skor ultrazvuka pluća; OR – omjer izgleda;

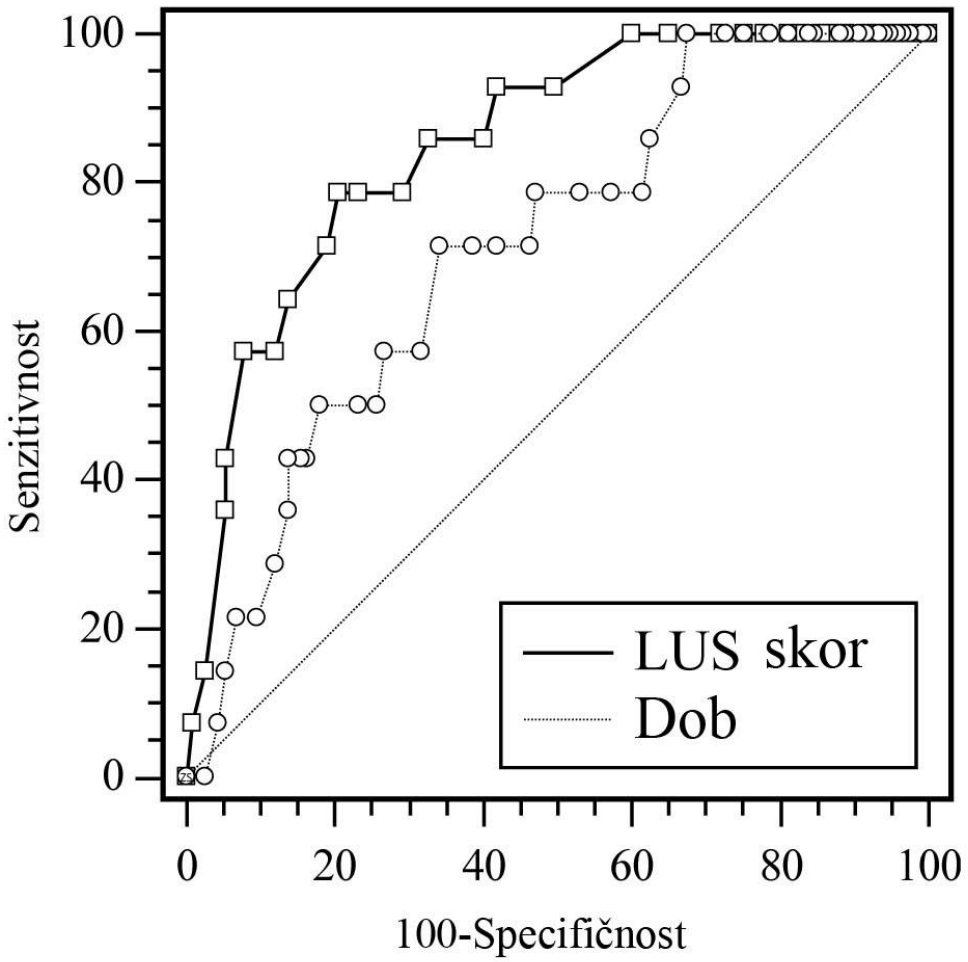
Univarijatnom logističkom regresijom izolirali smo (na razini statističke značajnosti) moguće prediktore za MV prema modalitetima respiratorne potpore (Tablica 8). Statističkom analizom za predikciju korištenja mehaničke ventilacije kao najvišeg modaliteta respiratorne potpore multivarijatna logistička regresija dala je dva neovisna prediktora sa statistički značajnim doprinosom regresijskom modelu: LUS skor i starost bolesnika. Model je točno klasificirao 91,6% slučajeva (Tablica 9).

Tablica 9. Multivarijatna regresijska analiza prema najvišoj respiratornoj potpori (mehanička ventilacija)

	ß	Wald	P	OR	95% CI
Dob	0,081	5,051	0,025	1,08	1,01 – 1,16
LUS skor	0,215	12,617	<0,001	1,24	1,10 – 1,40
Konstanta	-14,044	17,192	<0,001		

Bolesnici s višim LUS skorom imali su veću vjerojatnost da će trebati veću respiratornu podršku, putem HFNC s „cut-off“ vrijednosti LUS skora > 29 ili MV s „cut-off“ vrijednosti LUS skora > 30.

Krivuljom odnosa specifičnosti i osjetljivosti (ROC) prikazali smo dijagnostički potencijal klasifikatora (LUS skor ili dob) za predikciju ishoda (potreba za MV) pri različitim graničnim vrijednostima. Pri graničnim vrijednostima od 68 i više godina te LUS skor iznad 30 dobiju se najviše vrijednosti senzitivnosti (71,4% i 78,6%) i specifičnosti (65,8% i 79,5%) te je tada vrijednost AUC 0,714 za dob odnosno 0,852 za LUS u predviđanju nužnosti MV (Slika 9).



	AUC	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Prag	*P*	*P Dob vs. LUS*
Dob	0.714	0.629 – 0.790	71.4	65.8	>68	0.001	0.082
LUS	0.852	0.780 – 0.908	78.6	79.5	>30	<0.001	

Skraćenice: AUC – površina ispod krivulje; LUS – lung ultrasound score.

Slika 9. ROC krivulja osjetljivosti, specifičnosti i cut-off vrijednosti za LUS skor i dob prema vjerojatnosti potrebe za mehaničkom ventilacijom.

Utjecaj LUS skora i čimbenika rizika na smrtnost bolesnika

Univarijatnom logističkom regresijom izolirali smo (na razini statističke značajnosti) moguće prediktore za smrtnost prema modalitetima respiratorne potpore (Tablica 10). Multivarijatnom logističkom regresijom (Stepwise metoda) ispitali smo potom izolirane prediktore koji bi bili značajni u predikciji smrtnosti bolesnika. Dva neovisna prediktora dala su značajan doprinos regresijskom modelu: LUS skor i dob bolesnika. Model je točno klasificirao 95,4% slučajeva (Tablica 11).

Tablica 10. Univarijatna logistička regresija prema smrtnosti

	ß	Wald	P	OR	95% CI
Dob	0,151	15,658	**<0,001**	**1,16**	1,08 – 1,25
LUS skor	0,260	17,792	**<0,001**	**1,30**	1,15 – 1,46
Dan bolesti	0,021	1,921	0,166	1,02	0,99 – 1,05
CRP (mg/L)	0,000	0,007	0,935	1,00	0,99 – 1,01
Broj leukocita (x 10^9/L)	0,019	0,079	0,778	1,02	0,89 – 1,16
Neutrofili (%)	0,037	1,116	0,291	1,04	0,97 – 1,11
Limfociti (%)	–0,059	1,719	0,190	0,94	0,86 – 1,03
D–dimeri (µg/L)	0,059	0,908	0,341	1,06	0,94 – 1,20
LDH (U/L)	0,003	3,681	0,055	1,00	1,00 – 1,01
Troponin (ng/L)	0,024	2,869	0,090	1,02	1,00 – 1,05
SpO_2 (%)	–0,035	1,366	0,243	0,97	0,91 – 1,02
pO_2 (kPa)	–0,216	0,637	0,425	0,81	0,47 – 1,37
Komorbiditeti					
Arterijska hipertenzija	0,758	1,262	0,261	2,13	0,57 – 8,00
Šećerna bolest	0,075	0,015	0,904	1,08	0,32 – 3,65
Kardiovaskularne bolesti	1,632	8,170	**0,004**	**5,12**	1,67 – 5,67
Malignitet	1,235	3,455	**0,063**	**3,44**	0,93 – 2,64

Skraćenice: LUS skor - skor ultrazvuka pluća; OR – omjer izgleda;

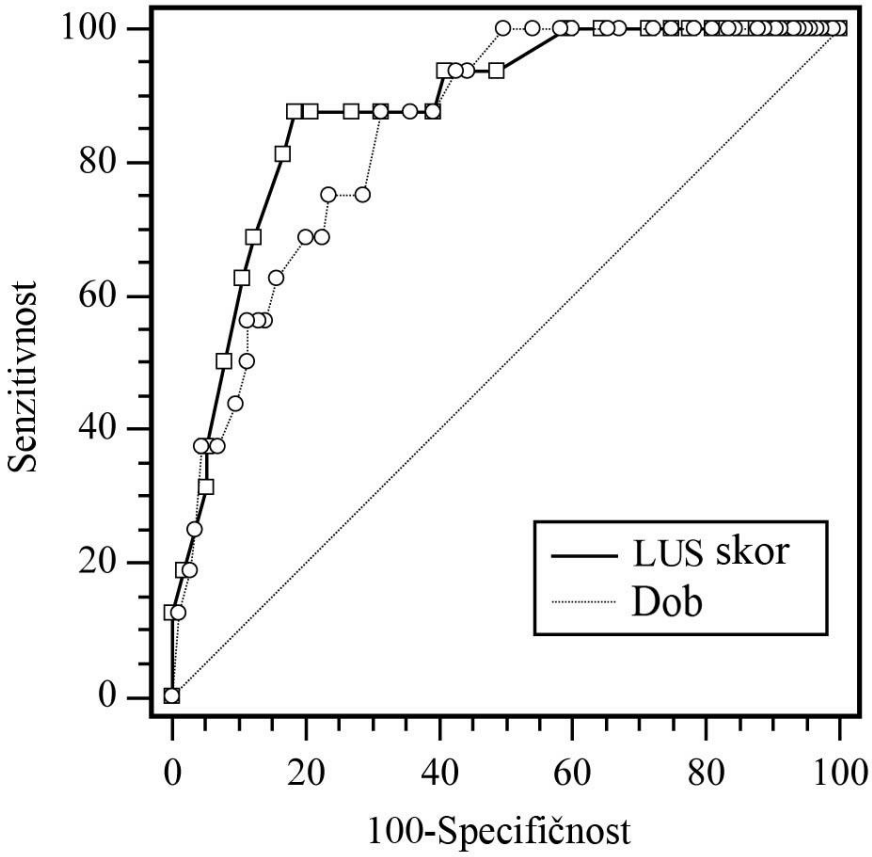
Tablica 11. Multivarijatna logistička regresijska analiza prema vjerojatnosti negativnog ishoda (smrt)

	ß	Wald	P	OR	95% CI
Dob	0,232	13,510	<0,001	1,26	1,14 – 1,43
LUS scor	0,344	14,589	<0,001	1,41	1,18 – 1,68
Konstanta	-28,864	18,882	<0,001		

Skraćenice: LUS skor - skor ultrazvuka pluća

ROC krivuljom prikazali smo dijagnostički potencijal klasifikatora (LUS skor ili dob) za predikciju ishoda (smrt) pri različitim graničnim vrijednostima. Pri graničnim vrijednostima od 68 i više godina te LUS skor iznad 30 dobiju se najviše vrijednosti senzitivnosti (87,5 % i

87,5%) i specifičnosti (68,7% i 81,7%) te je tada vrijednost AUC 0,846 za dob odnosno 0,878 za LUS u predviđanju smrti (Slika 10).



	AUC	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	Prag	*P*	*P Dob vs. LUS*
Dob	0.846	0.772 – 0.903	87.5	68.7	>68	<0.001	0.590
LUS	0.878	0.809 – 0.928	87.5	81.7	>30	<0.001	

Skraćenice: AUC – površina ispod krivulje; LUS – lung ultrasound score.

Slika 10. ROC krivulja osjetljivosti, specifičnosti i prag vrijednosti za LUS skor i dob prema vjerojatnosti negativnog ishoda (smrt).

Mogu li radiološke i kliničke varijable predvidjeti težinu bolesti i smrtni ishod u bolesnika s COVID-19 pneumonijom?

U drugu studiju je uključeno 299 bolesnika hospitaliziranih u KBC-u Split zbog COVID-19 od studenog 2020. do svibnja 2021. godine. Isključeno je 11 duplikata LUS nalaza, a analizirano je ostalih 288 prihvatljivih evidencija bolesnika koji su podvrgnuti LUS-u. Od 265 zapisa bolesnika koji su imali RTG, 10 ih je isključeno zbog prevelike vremenske razlike datuma između LUS i RTG pregleda. Iz istog razloga isključena su dva nalaza od 42 bolesnika koji su podvrgnuti CT-u. Konačno, analizirano je 255 slučajeva s RTG-om i LUS-om te 40 s CT i LUS skorovima.

Karakteristike bolesnika između skupina koje ne zahtijevaju i zahtijevaju MV razlikovale su se samo kada su kardiovaskularne bolesti, hemiplegija ili leukemija bile prisutne kao negativan prognostički faktor. Gotovo isto primijećeno je u slučaju ishoda smrti (Tablica 12). Slično tome, čimbenici potrebe za MV-om i smrtnim ishodom bili su dob bolesnika i dan bolesti pri prijemu (Tablica 12). Nadalje, utvrđena je razlika u biokemijskim parametrima kao što je povišeni LDH u skupini koja zahtijeva MV, niži SpO_2 i viši troponin među bolesnicima sa smrtnim ishodom. Broj leukocita bio je manji i kod mehanički ventiliranih i u preminulih bolesnika, a odgovarajući LUS skorovi bili su znatno veći (Tablica 12).

Tablica 12. Karakteristike bolesnika prema MV ili ishodu smrti

	Ukupno n/N (%), medijan (IQR)	**MV=0 n/N (%), medijan (IQR)**	**MV=1 n/N (%), medijan (IQR)**	**P***	**Smrt=0 n/N (%), medijan (IQR)**	**Smrt=1 n/N (%), medijan (IQR)**	**P***
Komorbiditeti/navike							
Arterijska hipertenzija	146 (52,0%)	132/253 (52,2%)	14/28 (50,0%)	0,827	126/253 (49,8%)	20/28 (71,4%)	0,030
Kardiovaskularne bolesti	42 (14,9%)	34/253 (13,4%)	8/28 (28,6%)	0,033	31/253 (12,3%)	11/28 (39,3%)	0,000
KOPB	15 (5,3%)	14/253 (5,5%)	1/28 (3,6%)	0,662	14/253 (5,5%)	1/28 (3,6%)	0,662
CVI ili TIA	3 (1,1%)	3/253 (1,2%)	0/28 (0,0%)	0,563	3/253 (1,2%)	0/28 (0,0%)	0,563
Demencija	3 (1,1%)	3/253 (1,2%)	0/28 (0,0%)	0,563	1/253 (0,4%)	2/28 (7,1%)	0,001
Šećerna bolest	56 (19,9%)	50/253 (19,8%)	6/28 (21,4%)	0,835	50/253 (19,8%)	6/28 (21,4%)	0,835
Hemiplegija	1 (0,4%)	0/253 (0,0%)	1/28 (3,6%)	0,003	0/253 (0,0%)	1/28 (3,6%)	0,003
Bubrežno zatajenje	13 (4,6%)	12/253 (4,7%)	1/28 (3,6%)	0,780	10/253 (4,0%)	3/28 (10,7%)	0,107
Leukemija	5 (1,8%)	3/253 (1,2%)	2/28 (7,1%)	0,024	4/253 (1,6%)	1/28 (3,6%)	0,451
Jetreno zatajenje	7 (2,5%)	7/253 (2,8%)	0/28 (0,0%)	0,374	6/253 (2,4%)	1/28 (3,6%)	0,700
Limfom	7 (2,5%)	7/253 (2,8%)	0/28 (0,0%)	0,374	6/253 (2,4%)	1/28 (3,6%)	0,700
Malignitet	29 (10,4%)	25/253 (9,9%)	4/27 (14,8%)	0,425	22/253 (8,7%)	7/28 (25,0%)	0,008
Infarkt miokarda	13 (4,6%)	10/253 (4,0%)	3/28 (10,7%)	0,107	10/253 (4,0%)	3/28 (10,7%)	0,107
Peptični ulkus	3 (1,1%)	2/253 (0,8%)	1/28 (3,6%)	0,175	2/253 (0,8%)	1/28 (3,6%)	0,175
Periferna vaskularna bolest	11 (3,9%)	10/253 (4,0%)	1/28 (3,6%)	0,922	9/253 (3,6%)	2/28 (7,1%)	0,354
Reumatološke bolesti	8 (2,8%)	8/253 (3,2%)	0/28 (0,0%)	0,341	8/253 (3,2%)	0/28 (0,0%)	0,341
Pušač	37 (13,7%)	33/243 (13,6%)	4/27 (14,8%)	0,860	34/246 (13,8%)	3/24 (12,5%)	0,858

Biometrija							
Ženski spol	78 (27,9%)	68/252 (27,0%)	10/28 (35,7%)	0,952	66/252 (26,2%)	12/28 (42,9%)	0,063
Dob (godine)	63 (55 – 70)	62 (55 – 70)	69 (62 – 75)	0,004	62 (54 – 68)	75 (69 – 82)	0,000
Težina (kg)	91 (83 – 102)	91 (84 – 103)	94 (82 – 103)	0,627	91 (84 – 103)	92 (80 – 97)	0,388
Visina (cm)	179 (172 – 186)	180 (173 – 186)	175 (170 – 186)	0,356	179 (173 – 187)	176 (168 – 180)	0,181
BMI (kg/m2)	28,3 (26,1 –	28,3 (26,1 –	29,4 (27,8 – 33,1)	0,088	28,4 (26,1 –	28,7 (26,9 – 32,9)	0,803
Dan bolesti pri prijemu	9 (6 – 11)	9 (6 – 12)	6 (5 – 8)	0,002	9 (6 – 12)	7 (4 – 10)	0,035
Biokemijski parametri							
CRP (mg/L)	81,1 (50,0 –	76,3 (47,8 –	98 (67,8 – 146,6)	0,101	79,9 (49,3 –	95,8 (61,4 – 146,6)	0,416
D–dimeri (µg/L)	0,92 (0,61 –	0,92 (0,61 –	1,05 (0,61 – 2,20)	0,529	0,88 (0,60 –	1,48 (0,72 – 2,66)	0,051
LDH (U/L)	359 (285 – 436)	351 (282 – 424)	434 (306 – 456)	0,043	355 (285 – 429)	366 (285 – 448)	0,545
Leukociti (10^9/L)	7,7 (5,5 – 10,5)	7,9 (5,7 – 10,8)	5,7 (4,5 – 8,7)	0,010	7,9 (5,7 – 10,6)	5,7 (4,4 – 10,5)	0,042
Limfociti (%)	13,2 (8,6 – 18,9)	13,0 (8,4 – 18,4)	16,3 (10,8 – 23,9)	0,103	13,0 (8,5 – 18,4)	16,3 (9,2 – 23,8)	0,272
Neutrofili (%)	81,0 (74,2 –	81,2 (74,6 –	75,8 (70,9 – 83,1)	0,117	81,2 (74,8 –	75,8 (69,4 – 83,0)	0,123
pO_2 (kPa)	7,30 (6,50 –	7,30 (6,51 –	7,27 (6,18 – 7,78)	0,599	7,30 (6,50 –	7,20 (6,06 – 7,97)	0,506
SpO_2 (%)	91 (87 – 93)	91 (88 – 93)	89 (83 – 94)	0,151	91 (88 – 93)	88 (82 – 93)	0,022
hs-Troponin (ng/L)	9,55 (7,00 –	9,45 (6,50 –	10,9 (8,0 – 20,9)	0,216	9,25 (6,55 –	14,6 (8,60 – 44,10)	0,012
Radiološki skorovi							
LUS skor	26 (19 – 31)	25 (19 – 31)	31 (26 – 37)	0,001	25 (18 – 31)	32 (26 – 36)	0,000
RTG skor	6 (4 – 10)	6 (4 – 10)	8 (6 – 10)	0,125	6 (4 – 10)	8 (6 – 12)	0,016
CT skor	22,6 ± 7,9	22,0 ± 8,0	29,0 ± 2,0	0,146	21,6 ± 7,9	29,0 ± 3,8	0,050

* za dihotomne varijable (n/N) korišten je jednosmjerni klasifikacijski Chi-squared test, za kontinuirane varijable bez normalne raspodjele Korišten je Mann-Whitney U-test i navedene su odgovarajuće P-vrijednosti. Skraćenice: BMI - indeks tjelesne mase; KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; RTG skor- skor rendgena torakalnih organa; CT skor- skor kompjutorizirane tomografije prsišta; IQR – interkvartilni raspon; LUS skor - skor ultrazvuka pluća; MV = 1 - potrebna je mehanička ventilacija, MV = 2 - MV nije potrebna, smrt = 0 - nema smrti, smrti = 1 - ishod smrti; SD - standardna devijacija; TIA - prolazni ishemijski napad.

Prediktori potrebe za MV i smrtnog ishoda

U kombinaciji u multivarijatnoj analizi, RTG i CT skorovi su isključeni iz modela za MV ili smrtni ishod. U oba modela zadržan je samo LUS skor (podaci o univarijatnoj analizi dostupni u Tablici 13).

Tablica 13. Univarijatna logistička regresija prema potrebi za MV i prema negativnom ishodu (smrt)

	Koeficijent	Wald	P	Odds ratio	95% CI	Točno klasif,	AUC	95% CI
Mehanička ventilacija								
Dob	0,052	7,681	**0,006**	1,05	1,02–1,09	90,1 %	0,666	0,607 to 0,720
Dan bolesti	−0,124	6,126	**0,013**	0,88	0,80–0,97	89,6 %	0,675	0,617 to 0,729
Kardiovaskularne bolesti prisutne	0,946	4,286	**0,038**	2,58	1,05–6,31	90,0 %	0,576	0,516 to 0,634
Leukemija prisutna	1,858	3,941	**0,047**	6,41	1,02–40,1	90,0 %	0,530	0,470 to 0,589
Hemiplegija prisutna	21,2	0,000	0,998	1,6E+09	/– /	90,4 %	0,518	0,458 to 0,578
Broj leukocita	−0,149	5,173	**0,023**	0,86	0,76–0,98	90,0 %	0,649	0,590 to 0,705
LDH	0,002	3,656	0,056	1,00	1,00–1,00	89,7 %	0,617	0,556 to 0,675
LUS skor	0,091	10,230	**0,001**	1,10	1,04–1,16	89,8 %	0,691	0,634 to 0,744
RTG skor	0,081	2,507	0,113	1,08	0,98–1,20	89,4 %	0,588	0,526 to 0,648
CT skor	0,149	2,218	0,137	1,16	0,95–1,41	91,9 %	0,843	0,686 to 0,941
Smrt								
Dob	0,139	29,580	**<0,0001**	1,15	1,09–1,21	90,1 %	0,845	0,798 to 0,885
Dan bolesti	0,014	1,047	0,306	1,01	0,99–1,04	89,6 %	0,620	0,560 to 0,677
Kardiovaskularne bolesti	1,533	12,608	**0,000**	4,63	1,99–10,8	90,0 %	0,635	0,576 to 0,692
Malignitet prisutan	1,248	6,487	**0,011**	3,48	1,33–9,11	90,0 %	0,581	0,521 to 0,640
Demencija prisutna	2,964	5,698	**0,017**	19,38	1,70 – 221	90,4 %	0,534	0,474 to 0,593
Bez arterijske hipertenzije	−0,924	4,476	**0,034**	0,40	0,17–0,93	90,0 %	0,608	0,548 to 0,666
Hemiplegija prisutna	21,2	0,000	0,998	1,6E+09	/	90,4 %	0,518	0,458 to 0,578
SpO_2 (%)	-0,050	3,919	**0,048**	0,95	0,91–1,00	89,9 %	0,636	0,576 to 0,694
hs-Troponin	0,013	3,700	0,054	1,01	1,00–1,03	87,5 %	0,673	0,596 to 0,743
Broj leukocita	−0,085	2,127	0,145	0,92	0,82–1,03	90,0 %	0,617	0,558 to 0,675
D-dimeri	−0,013	0,092	0,762	0,99	0,91–1,08	90,0 %	0,622	0,557 to 0,683
LUS skor	0,106	12,658	**0,000**	1,11	1,05–1,18	89,8 %	0,724	0,668 to 0,775
CXR skor	0,146	6,979	**0,008**	1,16	1,04–1,29	90,6 %	0,646	0,585 to 0,704
CT skor	0,171	3,371	0,066	1,19	0,99–1,42	83,3 %	0,835	0,674 to 0,938

Skraćenice: AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; CT skor- skor kompjutorizirane tomografije prsišta; LUS skor - skor ultrazvuka pluća; RTG skor – skor rendgena torakalnih organa

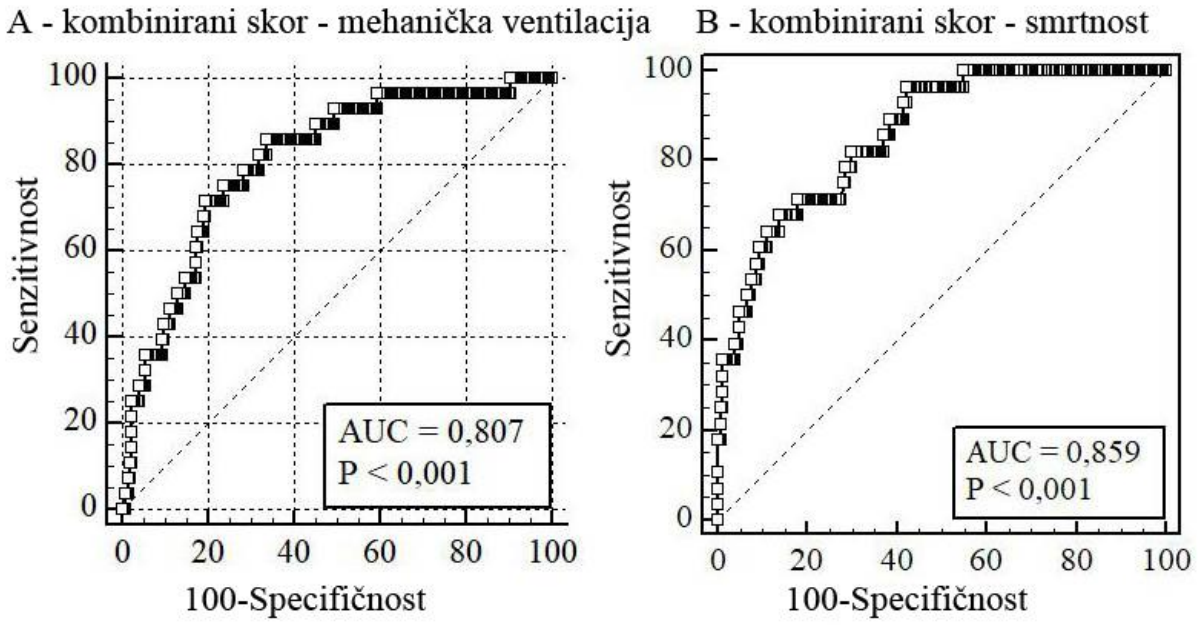
Četiri neovisna prediktora dala su jedinstven statistički značajan doprinos regresijskom modelu za nužnost MV-a, a to su LUS skor, dan bolesti pri prijemu, broj leukocita i prisutnost kardiovaskularnih bolesti ($\chi2 = 29,16$, $P < 0,001$). Model je točno klasificirao 89,9 % slučajeva (Tablica 14., Slika 11A).

Za smrtni ishod samo su dva neovisna prediktora dala jedinstven statistički značajan doprinos regresijskom modelu: LUS skor i dob bolesnika ($\chi2 = 48,56$, $P < 0,001$). Model je točno klasificirao 93,2 % slučajeva (Tablica 14., slika 11B).

Tablica 14. Multivarijatna logistička regresija prema potrebi za MV i prema negativnom ishodu (smrt)

Varijabla	Koefi-cijent	P	Odds ratio	95% CI	Cutoff	Sen	Spc
Mehanička ventilacija							
LUS skor	0,101	<0,001	1,11	1,04 – 1,17	>27	72,4%	60,8%
Dan bolesti	-0,131	0,022	0,88	0,78 – 0,98	≤7	72,4%	64,1%
Broj leukocita	-0,160	0,021	0,85	0,74 - 0,98	≤6,3	64,3%	66,7%
Kardiovaskularna bolest	1,019	0,041	2,77	1,04 – 7,35	positive	28,6%	86,6%
	Točno klasific.		**AUC**	**95% CI**	**Cutoff**	**Sen**	**Spc**
Kombinirani skor	88,9%		0,807	0,755 – 0,851	>0,51	85,7%	66,4%
Smrt							
Dob	0,153	<0,0001	1,17	1,10 - 1,24	>65	89,3%	65,4%
LUS skor	0,088	0,005	1,09	1,03 - 1,16	>29	69,0%	72,2%
	Točno klasific.		**AUC**	**95% CI**	**Cutoff**	**Sen**	**Spc**
Kombinirani skor	93,2%		0,859	0,814 – 0,901	>9,6	96,5%	57,9%

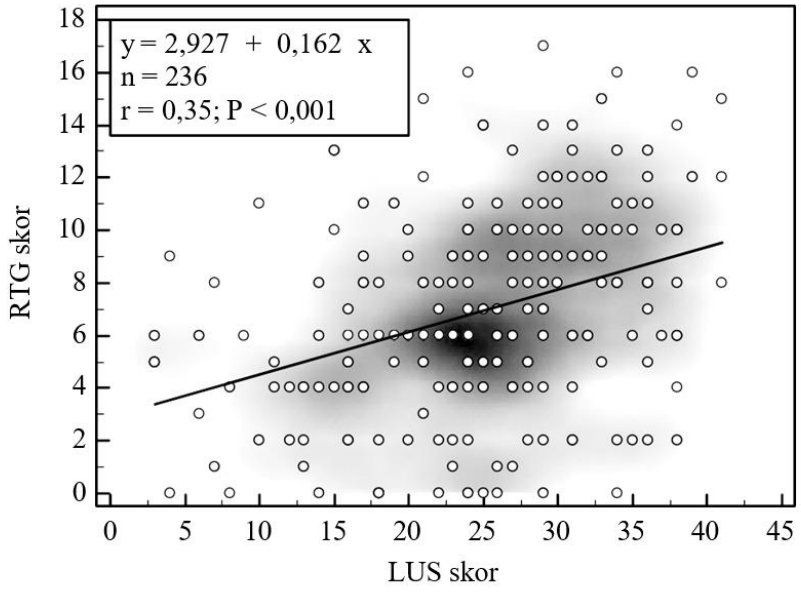
Skraćenice: AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; CT skor- skor kompjutorizirane tomografije prsišta; LUS skor - skor ultrazvuka pluća; RTG skor – skor rendgena torakalnih organa



Slika 11. ROC krivulja kombiniranih skorova koji predviđaju potrebu za A - MV ili B – Smrt

Odnos između LUS i RTG skora

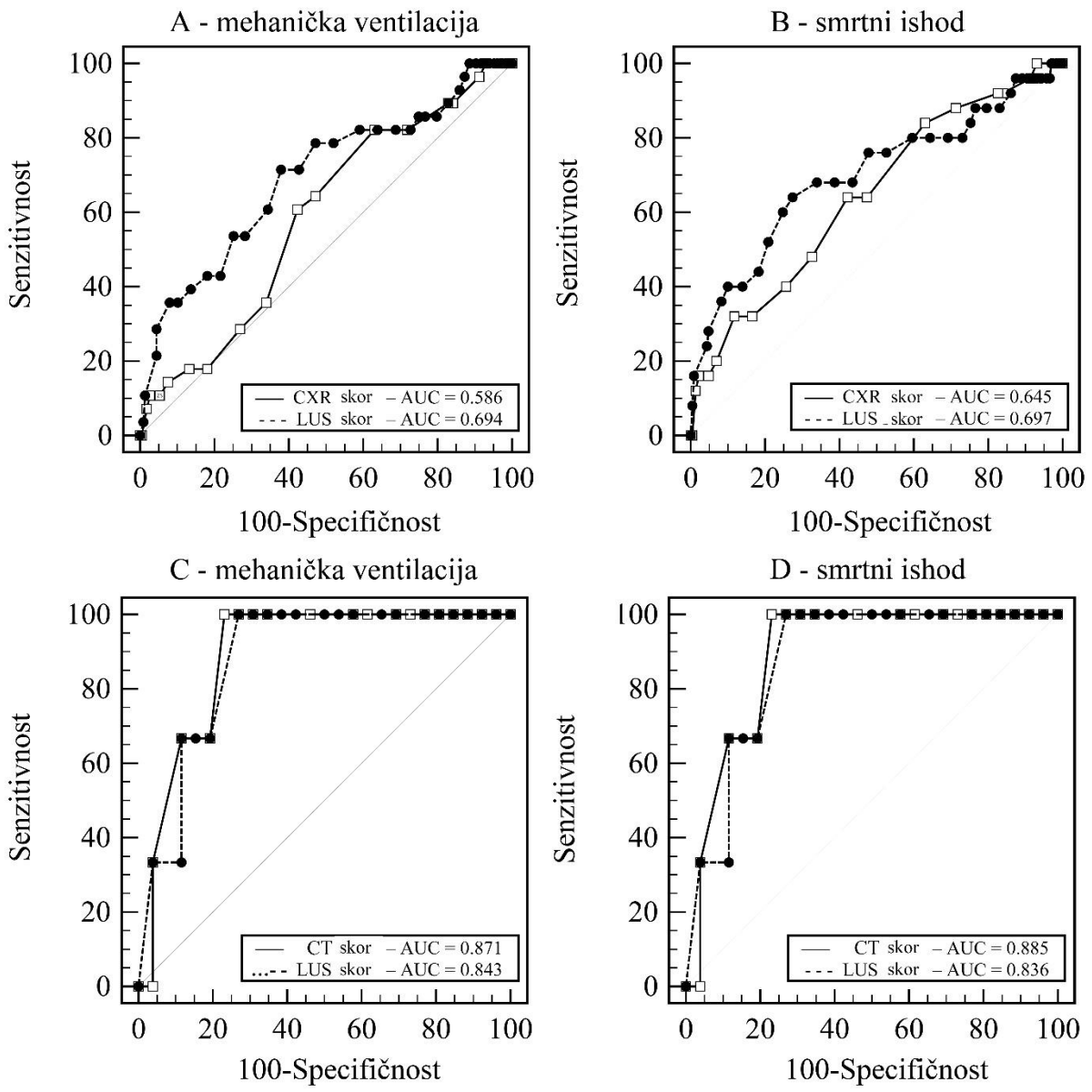
Regresijski model između RTG i LUS skora pokazao je snažan trend (nagib 0,160, 95%CI 0,109 do 0,212, P<0,001), međutim, postojala je značajna varijabilnost oko regresijske linije (R2 = 0,128; Slika 12).



Slika 12. Dijagram raspršenja i regresijska linija između LUS i RTG skora.

Modeli predviđanja za MV na temelju LUS skora (AUC = 0,693 ± 0,058) i RTG skora (AUC = 0,586 ± 0,054) nisu pokazali značajnu razliku od 0,106, P = 0,136 (Slika 13A).

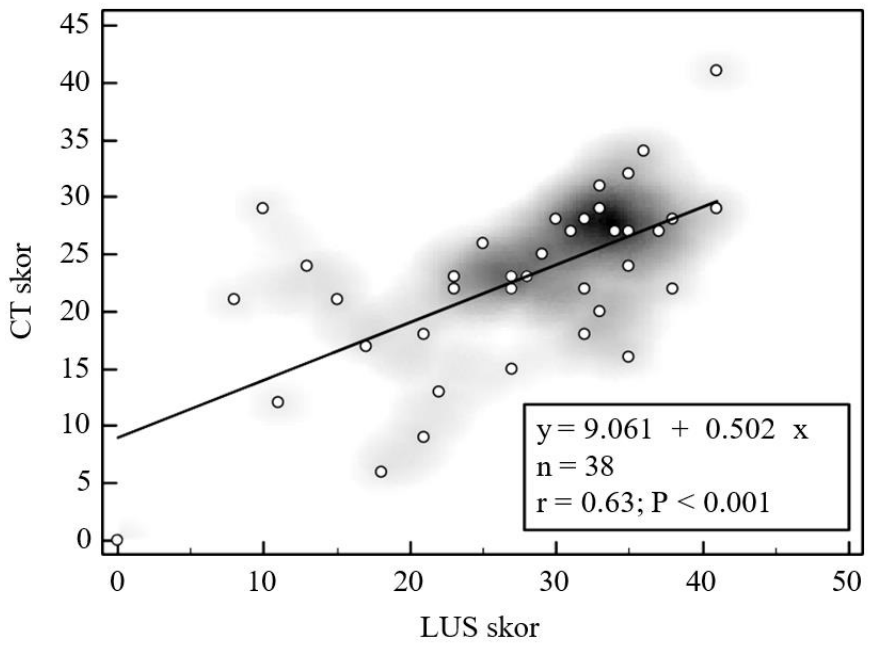
Također, modeli za predviđanje smrtnog ishoda na temelju LUS skora (AUC = 0,697 ± 0,064) i RTG skora (AUC = 0,645 ± 0,059) nisu pokazali značajnu razliku od 0,052, P = 0,449 (slika 13B).



Slika 13. ROC krivulje LUS skora u odnosu na RTG skor za predviđanje A – MV i B – smrti; LUS skor u odnosu na CT skor za predviđanje C - MV i D - smrti

Odnos između LUS i CT skora

Regresijski model između CT skora i LUS skora pokazao je snažan trend (nagib 0,502, 95% CI 0,292 do 0,711, P<0,0001), međutim, postojala je značajna varijabilnost oko regresijske linije (R2 = 0,396; Slika 14)



Slika 14. Dijagram raspršenja i regresijska linija između LUS i CT skora.

Modeli predviđanja za MV na temelju LUS skora (AUC = 0,871 ± 0,090) i CT skora (AUC = 0,843 ± 0,077) nisu pokazali značajnu razliku od 0,023, P = 0,819 (Slika 13C).

Također, modeli za predviđanje smrtnog ishoda na temelju LUS skora (AUC = 0.885 ± 0.057) i CT skora (AUC = 0.836 ± 0.080) nisu pokazali značajnu razliku od 0.049, P = 0.5 (Slika 13D).

5. RASPRAVA

LUS je vrlo koristan u ranoj dijagnozi COVID-19 pneumonije kao jeftina, brza i lako dostupna metoda bez zračenja (63, 64).

Slično ranijim studijama, većina bolesnika u našoj studiji imala je obostrane promjene u ultrazvučnim pregledima pluća, poput B-linija, najčešće u stražnjim i bazalnim zonama, gdje su te promjene bile i najvećeg intenziteta (50, 65, 66).

Iako se u ranije objavljenim radovima LUS pokazao kao izvrsna dijagnostička metoda za COVID-19 pneumoniju, ograničeni su podaci koji se tiču ultrazvuka pluća kao prognostičkog alata za negativne ishode liječenje (57, 59, 61, 67-69). Studija *Falgarone i sur*. sugerira da LUS ima bolju prognostičku vrijednost potrebe za oksigenoterapijom u bolesnika s COVID-19 nego CT toraksa, koji je do sada smatran zlatnim standardom za COVID-19 pneumoniju (70). Sposobnost predviđanja najvišeg modaliteta liječenja je vrijedna informacija koja može pomoći kliničarima u planiranju skrbi o bolesnicima, potencijalnom donošenju odluka o premještaju bolesnika u centar koji je prikladniji za intenzivnu njegu ili čak prilagođavanje uobičajenih protokola terapije koji omogućuju individualizirani pristup liječenju.

Naša studija pokazala je da su stariji bolesnici u većem riziku potrebe za mehaničkom ventilacijom, ali i za smrtnim ishodom. Ovi rezultati sukladni su onima iz prethodno objavljenih studija (57-60). U sustavnom pregledu 88 studija *Katzenschlagera i sur.* bolesnici koji su zahtijevali prijem u JIL su imali srednju dob od 65 godina, a bolesnici koji su umrli su imali srednju dob od 71 godine (71). Granična vrijednost bolesnika za lošiji ishod u našoj studiji bila je 68 godina.

Nadalje, u ovoj studiji LUS je uspio predvidjeti potrebu za HFNC-om ili MV-om u bolesnika s COVID-19. Granične vrijednosti bile su slične (29 i 30) što sugerira da LUS ne može predvidjeti razlike između ove dvije skupine. Međutim, pokazalo se da je dob prediktivna samo za MV, što znači da kombiniranjem LUS skora većeg od 30 i dobi veće od 68 možemo izdvojiti bolesnike za koje je vjerojatnije da će trebati MV. Za bolesnike mlađe od 68 godina vjerojatnije je da će trebati HFNC. Koliko znamo ovo je prva studija koja je razvila model za predviđanje potrebe za HFNC-om u COVID-19 bolesnika.

AUC za predikciju smrtnosti LUS-om u našoj studijskoj populaciji iznosio je visokih 0,87. LUS skor je pokazao 81% specifičnosti za smrtnost. Prethodne studije su imale nešto niže AUC vrijednosti od 0,72, 0,76 i 0,78, što bi se moglo pripisati manjem broju regija pluća ispitivanih u LUS protokolima ovih ranijih studija ili različitim populacijama bolesnika (59, 61, 68).

Prema našim rezultatima LUS skor je pokazao tek umjerenu korelaciju s potrebom za oksigenoterapijom u trenutku prijema bolesnika u bolnicu, što ni jedna od prethodnih studija do sada nije analizirala. Moguće je da rane intersticijske promjene, sonografski prikazane kao B-linije, upravo prethode kasnijem gubitku prozračnosti pluća i progresiji u konsolidate parenhima, kako je opisano ranije (72, 73).

Potrebne su daljnje studije kako bi se istražila patofiziologija i razvoj ultrazvučnih promjena u COVID-19. Histopatološke postmortem analize COVID-19 pneumonije karakteriziraju alveolarna oštećenja uključujući alveolarni edem s reparativnim procesima, hiperplazijom pneumocita i zadebljanjem instersticija. U uznapredovalim fazama pojavljuju se konsolidacije ovisne o gravitaciji koje su slične onima ARDS-a, kao i hemoragijska nekroza, alveolarna kongestija, edem, deskvamacija i fibroza (74). Stoga alati koji mogu pouzdano procijeniti opsežnost zahvaćenosti pluća, kao što je LUS, bi mogli predvidjeti kliničko pogoršanje (75).

Yang i sur. izveli su retrospektivnu usporedbu između LUS-a i CT-a toraksa kod hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 pneumonijom. LUS-om je otkriveno ukupno 63% pozitivnih regija. Suprotno tome, CT je otkrio samo 38,7% regija s abnormalnostima, što sugerira da LUS ima veću osjetljivost za intersticijske promjene. Ovako visoka osjetljivost za intersticijske promjene upućuje na još jedno moguće objašnjenje za visoku prediktivnost LUS-a (76).

Za razliku od nekih ranijih studija, u našoj ispitivanoj populaciji nismo ustanovili prediktivnu vrijednost laboratorijskih nalaza poput LDH, CRP-a ili broja limfocita. Međutim, u ovoj studiji je utvrđena vrijednost D-dimera značajno veća kod preminulih bolesnika. Predloženi su i objavljeni modeli predviđanja ishoda u rasponu od sustava bodovanja do naprednih modela strojnog učenja (tzv *„deep learning“)* koji kombiniraju mnoštvo varijabli ili značajki za procjenu rizika od lošeg ishoda COVID-19 i mogli bi pomoći medicinskom osoblju u trijaži bolesnika pri dodjeli ograničenih zdravstvenih resursa (77). Nedostatak ovih kompliciranih modela predviđanja je u tome što zahtijevaju detaljne podatke o bolesniku,

uključujući i laboratorijske nalaze koji se onda unose u tzv. kalkulatore rizika što kliničaru oduzima previše vremena. Nasuprot tome, LUS skor bi mogao biti samostalan i neovisan prediktivni čimbenik koji se može izvoditi pri prvom pregledu bolesnika bez znanja o bolesnikovim komorbiditetima i vrijednostima laboratorijskih nalaza.

U našoj studiji samo su 3,8% bolesnika bili aktivni pušači, što je iznenađujući nalaz s obzirom na to da više od jedne trećine (35%) hrvatskog stanovništva čine aktivni pušači zbog čega se Republiku Hrvatsku svrstava na treće mjesto u prevalenciji pušenja u Europskoj uniji (78). Nekoliko studija je potvrdilo vrlo nisku prevalenciju pušača među hospitaliziranim bolesnicima s COVID-19 (79, 80). Godinama je poznato da pušači imaju manju vjerojatnost da će razviti intersticijske bolesti poput sarkoidoze i hipersenzitivnog pneumonitisa što se pripisuje mogućem zaštitnom učinku nikotina koji suzbija pomagačke T limfocite (81, 82). Potrebne su daljnje multicentrične prospektivne studije kako bi se potvrdila potencijalna zaštitna uloga pušenja u bolesnika s COVID-19.

U našoj studiji medijan vremena od početka bolesti do LUS pregleda je bio 10 dana, a srednje vrijeme od prijema u bolnicu do LUS pregleda bilo je jedan dan što je glavna snaga naše studije te upućuje da je malo vjerojatno da su mnogi bolesnici bili na vrhuncu njihove bolesti u vrijeme ultrazvučnog pregleda. U prilog tome govori i činjenica da je u vrijeme ultrazvučnog pregleda primijenjena srednja respiratorna potpora bila samo 2 L/min protoka kisika. Odabrali smo detaljniji protokol za ispitivanje LUS -a s 14 regija pluća koje su predložili *Soldati i sur*. koji se razlikuje od 10 i 12 regija korištenih u drugim prethodno spomenutim studijama. Naime, studija *Hernandez i sur*. sugerira da je protokol od 14 regija superiorniji od ostalih protokola (62, 83).

Naše istraživanje je ograničeno time što je provedeno u jednom kliničkom medicinskom centru na relativno malom broj ispitanika što može limitirati snagu istraživanja. Također, svi primljeni bolesnici nisu bili uključeni u ovu studiju zbog pretjeranog radnog opterećenja i nedostatka resursa te pomoćnog osoblja. Nadalje, nismo testirali varijabilnost među ispitivačima jer su dva sonografa obavljala ispitivanja zajedno zbog vremenskog ograničenja uslijed pandemije.

Naše drugo istraživanje imalo je za glavni cilj ustanoviti najbolji predikcijski model koji uključuje jedinstvenu kombinaciju biokemijskih i biometrijskih parametara, komorbiditeta te radioloških metoda. Ujedno smo nastojali usporediti prediktivnu snagu ultrazvuka pluća s RTG-om torakalnih organa i CT-om.

Rezultati ove studije definiraju četiri neovisna prediktora za potrebu MV-a: LUS skor, dan bolesti pri prijemu, broj leukocita (leukopenija) i prisutnost kardiovaskularnih bolesti. Za smrtni ishod, dva neovisna prediktora su bila LUS skor i dob bolesnika. Iako je prediktivna vrijednost LUS-a prikazana u nekoliko prethodnih studija, koliko znamo do sada nije kombinirana s demografskim, kliničkim podacima i laboratorijskim parametrima s ciljem stvaranja modela predviđanja težine COVID-19 bolesti.

U našoj studiji se nije pokazalo da se prosječan RTG skor razlikuje između skupine bolesnika kojima je bio potreban MV i skupine bolesnika kojima nije. Iako je to mogući prognostički faktor za smrt u univarijatnom modelu, RTG skor je ispao iz multivarijatnog modela kao beznačajan. Stoga možemo zaključiti da je RTG skor inferioran u odnosu na LUS skor u predviđanju potrebe za MV-om ili smrću.

Za CT i za RTG skor pokazali smo značajnu korelaciju s LUS skorom iako u oba slučaja postoji značajna varijabilnost. To pripisujemo subjektivnosti u sustavu bodovanja na temelju odluke kliničara koji tumači nalaz, manjoj osjetljivosti i specifičnosti RTG-a te vremenskom intervalu između izvođenja CT-a, LUS-a i RTG-a, u usporedbi s drugim studijama koje su imale kraće vremensko razdoblje među njima (84). S druge strane, uža ljestvica RTG skora (0-18) omogućava manju raspodjelu ukupnog skora. Očekivalo se da će relativna granična vrijednost (izvan maksimalnog skora) biti veća u RTG nego u LUS skoru, što se nije pokazalo točnim. Granična vrijednost RTG skora za predviđanje MV-a već je na 28% maksimalnog skora, dok je za smrtni ishod na 38% i stoga je klinički potpuno nevažan za ove kritične ishode za preostalih gornjih ~ 60% ljestvice skora. Vjerujemo da se na temelju običnog RTG-a može opisati vrlo malo, kao što je nježna razlika promjena u parenhimu pluća bitna za ishode. Nespecifičnost RTG-a mogući je razlog za relativno niske dobivene granične vrijednosti.

S druge strane, u ovoj studiji pronađena je mnogo bolja korelacija između LUS i CT skora sa znatno manjom varijabilnošću, jednakom širinom ljestvice bodovanja što govori u prilog LUS-u kao izvrsnoj metodi izbora u praćenju bolesnika s COVID-19 upalom pluća. Slični rezultati objavljeni su i u drugim studijama (84, 85). Prethodno objavljene studije prediktivnih modela koji uključuju radiološko snimanje iznimno su uključivale ultrazvuk, a

češće CT ili RTG torakalnih organa. *Huang i sur.* predložili su dijagnostički model za razlikovanje umjerenog i teškog/kritičnog oblika COVID-19 koristeći CT kao dio modela. Njihov model uključivao je CT snimanje kod svih bolesnika pa čak i kod onih s blagim simptomima (86). Iako je CT zlatni standard, raširena uporaba takvog modela u doba pandemije (a i izvan nje) nije moguća. Nizozemski model procjene rizika od COVID-19 koji je predstavio *Schalekamp i sur.* koristio je slične demografske i laboratorijske parametre u kombinaciji s RTG skorom koji je, za razliku od našeg, koristio četiri zone u određivanju skora. Kao i u našoj studiji, bolesnici koji su češće razvijali kritičnu bolest imali su leukopeniju i višu razinu LDH. Suprotno našim rezultatima, nije pronađena značajna razlika u duljini trajanja simptoma, iako je udio bolesnika s trajanjem simptoma duljim od 7 dana bio nešto manji među onima s kritičnom bolešću (87).

Sukladno ranije objavljenim studijama dob je snažan prediktor smrtnog ishoda i u ovoj studijskoj populaciji (88-90). Nadalje, višestruke studije izvještavaju o značajnoj povezanosti između povišenog broja leukocita i smanjenog broja limfocita među bolesnicima s teškim oblikom COVID-19 u usporedbi s onima s blagim oblicima bolesti (4, 91). Međutim, u našoj studijskoj populaciji smanjeni broj leukocita bio je prediktivan za težu bolest. Ovakva nepodudarnost s drugim studijama se može objasniti time da je većina naših bolesnika hospitalizirana ranije u tijeku bolesti, medijan je bio deveti dan (IQR 6-11). Naime, poznato je da virusne infekcije (pa tako i SARS-CoV2) općenito u svojoj najranijoj fazi mogu uzrokovati leukopeniju, obično zbog rapidne potrošnje leukocita, značajno brže od stope njihove proizvodnje u koštanoj srži. Studija u Kini koja je analizirala bolesnike s COVID-19 iz 552 bolnice u 31 pokrajini pokazuje da je 33,7% imalo leukopeniju u ranoj fazi bolesti (92).

Do sada su objavljene mnoge studije u kojima se nastojala ispitati prediktivna sposobnost različitih biokemijskih markera u bolesnika s COVID-19, kao što su LDH, CRP i D-dimeri, a rezultati su varijabilni (93-95). U našoj studiji, bolesnici kojima je trebao MV imali su znatno veće vrijednosti LDH, iako LDH nije pokazao prediktivnu moć u regresijskoj analizi. Razina CRP-a i D-dimera nije bila statistički značajno veća u bolesnika liječenih MV ili onih s fatalnim ishodom.

U našoj studiji niži dan bolesti pri prijemu (≤7) u bolnicu pokazao se kao prediktivni faktor za težinu bolesti (tj. potrebu za MV) što bi moglo sugerirati brži razvoj i progresiju bolesti. Slični rezultati koji se odnose na početak vremena hospitalizacije pronađeni su kao dio nomograma rizika uspostavljenog kako bi se predvidjela učestalost teškog ili kritičnog COVID-

19 kod starijih bolesnika u studiji *Zenga i sur.* (96). Tome u prilog ide i nedavna analiza u studiji *Rico-Caballero i sur.* koja je pokazala da su bolesnici primljeni u prvih 6 dana od pojave simptoma imali gotovo dvostruko veću smrtnost (97).

Udio bolesnika u našoj studiji koji su imali teži oblik bolesti zbog kojega su liječeni MV ili su imali fatalan ishod bio je sličan rezultatima u našoj prethodnoj studiji (98). Promijenile su se samo terapijske mogućnosti u bolesnika pa vjerujemo da bi niža prediktivnost LUS skora u ovoj studiji mogla biti povezana s modificiranom kortikosteroidnom terapijom koju su bolesnici primili (metilprednizolon 1 mg/kg u ranijoj fazi bolesti u odnosu na deksametazon 6 mg koji se prethodno koristio) što je moglo značajno utjecati na klinički tijek ove bolesti i smrtnost. Naime, nedavni dokazi upućuju na to da kortikosteroidna terapija u visokim dozama može pomoći u liječenju teške COVID-19 pneumonije (99, 100). Studija koju su objavili *Fadel i sur.* sugerira da je vrijeme početka kortikosteroidne terapije ključno te da se ranijim davanjem metilprednizolona može usporiti napredovanje u hiperinflamatornu fazu i ARDS u bolesnika s COVID-19, a dispnoične tegobe su korištene kao jedini kriterij davanja takve terapije (101). Smatramo kako dispnoične tegobe nisu dovoljno osjetljiv pokazatelj pogoršanja stanja jer kod ove bolesti postoji fenomen tzv. tihe hipoksemije gdje je moguće da je bolesnik u teškoj respiracijskoj insuficijenciji, ali bez znakova manifestne dispneje ili respiratornog distresa (102). Upravo zbog navedenih razloga je uloga LUS-a još značajnija a indikacija loše prognoze sugerirana visokim LUS skorom bi se mogla upotrijebiti za početak terapije visokim dozama kortikosteroida u ranijem tijeku bolesti čime bi se mogao spriječiti najgori ishod.

Naša studija provedena je na velikom uzorku hospitaliziranih bolesnika. Ograničenje studije je što nije učinjena dvostruka, neovisna provjera radioloških skorova što bi mogao biti ograničavajući faktor. Iako smo pokazali snažnu povezanost između LUS i CT skora, uzorak za CT skor relativno je mali i ne doseže jačinu testa od 80%.

Trenutno se nalazimo u tzv. post-pandemijskom razdoblju kada je veliki broj bolesnika prebolio COVID s brojnim posljedicama na plućima i ostalim organskim sustavima. Prirodan tijek post-COVID promjena na plućima je još uvijek nepoznanica, a nejasno je može li se u svim slučajevima očekivati potpuni oporavak. Osim toga, dugi COVID je još jedan klinički entitet koji tim nesigurnostima dodaje složenost jer pogođeni bolesnici mogu manifestirati trajne respiratorne simptome bez dokaza o radiološkim ili funkcionalnim abnormalnostima u uobičajenim dijagnostičkim procesima. Stoga su potrebni učinkoviti testovi za ispravnu identifikaciju i praćenje bolesnika s intersticijskim plućnim sekvelama nakon COVID-19

pneumonije. S obzirom na neizmjerno veliku pogođenu populaciju, jednostavan, jeftin i ponovljiv dijagnostički postupak poput LUS-a bi mogao biti odgovor (103, 104). Naime, LUS je prethodno validiran za otkrivanje sekundarnog ILD-a (*intersticijske plućne bolesti, eng. Interstitial lung disease).* Nekoliko studija, uglavnom onih koje uključuju ILD povezan s bolestima vezivnog tkiva, pokazale su značajnu superiornost LUS-a u odnosu na RTG i, što je najvažnije, sličnu osjetljivost te negativnu prediktivnu vrijednost u usporedbi s CT-om (105-108).

6. ZAKLJUČCI

Predviđanje ishoda bolesti je san svakog kliničara, a za sada nemamo dovoljno dobar način kako bismo unaprijed znali tko će od bolesnika razviti teški oblik COVID-19 pneumonije. Veliki broj dostupnih alata za stratifikaciju rizika od razvoja teškog oblika COVID-19 bolesti odražava poteškoće u njihovoj praktičnoj primjeni, pri čemu većina u najboljem slučaju pokazuje umjerenu učinkovitost i malu korist za donošenje kliničkih odluka.

U našem istraživanju pokazalo se da je LUS predviđao potrebu za HFNC, MV i smrtnim ishodom. Dodatno smo ustanovili jedinstvenu kombinaciju prediktivnih faktora kojima se, uz LUS skor, s vrlo visokom sigurnošću može predvidjeti potreba za MV. Naime, u pandemijskim uvjetima, a i izvan njih, bolnički sustav ima jako ograničeni broj respiratora i drugih potpornih uređaja za oksigenoterapiju te bi predviđanje potrebe za mehaničkom ventilacijom bilo od presudne važnosti za organizaciju i preraspodjelu resursa unutar bolnice. Istodobno, time bi se kliničaru omogućilo da primijeni intenzivnije i agresivnije oblike liječenja kako bi pokušao na vrijeme spriječiti najgori ishod.

Također smo pokazali da je LUS značajno superiorniji od RTG-a i usporediv s CT-om, kao „zlatnim standardom“, u predikciji negativnog ishoda COVID-19 pneumonije. LUS je znatno dostupnija i jeftinija pretraga od CT-a, a može se izvoditi češće i uz krevet bolesnika.

Rezultati ove disertacije sugeriraju personalizirani pristup svakom bolesniku s COVID-19 pneumonijom, a LUS može značajno pomoći u ranoj stratifikaciji rizika, pospješujući daljnje kliničke i terapijske odluke.

7. LITERATURA

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
2. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, i sur. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med 2020;288:192-206.
3. Ji D, Zhang D, Xu J, i sur. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. Clin Infect Dis 2020;71:1393-9.
4. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. Emerg Infect Dis 2020;26:1839-41.
5. Luo X, Zhou W, Yan X, i sur. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. Clin Infect Dis 2020;71:2174-9.
6. Francone M, Iafrate F, Masci GM, i sur. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Eur Radiol 2020;30:6808-17.
7. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med 2021;23:e3303.
8. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, i sur. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. Clin Epidemiol Glob Health 2021;10:100694.
9. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, i sur. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. Hum Vaccin Immunother 2020;16:1232-8.
10. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
11. Vijayanand P, Wilkins E, Woodhead M. Severe acute respiratory syndrome (SARS): a review. Clin Med (Lond) 2004;4:152-60.
12. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, i sur. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? Int J Epidemiol 2020;49:717-26.
13. Al-Awwal N, Dweik F, Mahdi S, El-Dweik M, Anderson SH. A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Pandemic in Our Time. Pathogens 2022;11.
14. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization; 2022 [17.10.2022.]; Available from: https://covid19.who.int/.
15. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. Indian J Med Microbiol 2022;40:182-6.
16. Li Y, Li JZ. SARS-CoV-2 Virology. Infect Dis Clin North Am 2022;36:251-65.
17. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, i sur. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells 2021;10.
18. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol 2022;23:3-20.
19. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021;40:905-19.
20. Bahat G. Covid-19 and the Renin Angiotensin System: Implications for the Older Adults. J Nutr Health Aging 2020;24:699-704.
21. Ito GNW, Rodrigues VAC, Hummelgen J, i sur. COVID-19 pathophysiology and ultrasound imaging: A multiorgan review. J Clin Ultrasound 2022;50:326-38.
22. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. Curr Opin Crit Care 2022;28:9-16.

23. Aimrane A, Laaradia MA, Sereno D, i sur. Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment. Heliyon 2022;8:e08799.
24. de Andrade SA, de Souza DA, Torres AL, i sur. Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis. Front Cell Infect Microbiol 2022;12:896972.
25. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2022 [updated 21.9.2022.]; Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5.
26. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. Eur Respir J 2020;56.
27. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, i sur. The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials. AIDS Rev 2021;23:40-7.
28. Kaufman AE, Naidu S, Ramachandran S, Kaufman DS, Fayad ZA, Mani V. Review of radiographic findings in COVID-19. World J Radiol 2020;12:142-55.
29. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, Kicska G, Kanne JP. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. J Thorac Imaging 2020;35:354-60.
30. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. Radiol Med 2020;125:509-13.
31. Borakati A, Perera A, Johnson J, Sood T. Diagnostic accuracy of X-ray versus CT in COVID-19: a propensity-matched database study. BMJ Open 2020;10:e042946.
32. Colman J, Zamfir G, Sheehan F, Berrill M, Saikia S, Saltissi F. Chest radiograph characteristics in COVID-19 infection and their association with survival. Eur J Radiol Open 2021;8:100360.
33. Benmalek E, Elmhamdi J, Jilbab A. Comparing CT scan and chest X-ray imaging for COVID-19 diagnosis. Biomed Eng Adv 2021;1:100003.
34. Kovacs A, Palasti P, Vereb D, Bozsik B, Palko A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. Eur Radiol 2021;31:2819-24.
35. Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, i sur. Role of computed tomography in COVID-19. J Cardiovasc Comput Tomogr 2021;15:27-36.
36. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, i sur. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2019;2:e190703.
37. Ebrahimi A, Yousefifard M, Mohammad Kazemi H, i sur. Diagnostic Accuracy of Chest Ultrasonography versus Chest Radiography for Identification of Pneumothorax: A Systematic Review and Meta-Analysis. Tanaffos 2014;13:29-40.
38. Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10:e0130066.
39. Smit JM, Haaksma ME, Winkler MH, i sur. Lung ultrasound in a tertiary intensive care unit population: a diagnostic accuracy study. Crit Care 2021;25:339.
40. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for Critically Ill Patients. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:701-14.
41. Touw HR, Tuinman PR, Gelissen HP, Lust E, Elbers PW. Lung ultrasound: routine practice for the next generation of internists. Neth J Med 2015;73:100-7.
42. Jackson K, Butler R, Aujayeb A. Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. Postgrad Med J 2021;97:34-9.
43. Heldeweg MLA, Smit MR, Kramer-Elliott SR, i sur. Lung Ultrasound Signs to Diagnose and Discriminate Interstitial Syndromes in ICU Patients: A Diagnostic Accuracy Study in Two Cohorts. Crit Care Med 2022;50:1607-17.
44. Marini TJ, Rubens DJ, Zhao YT, i sur. Lung Ultrasound: The Essentials. Radiol Cardiothorac Imaging 2021;3:e200564.
45. Soldati G, Demi M, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L. On the Physical Basis of Pulmonary Sonographic Interstitial Syndrome. J Ultrasound Med 2016;35:2075-86.

46. Demi L, Mento F, Di Sabatino A, i sur. Lung Ultrasound in COVID-19 and Post-COVID-19 Patients, an Evidence-Based Approach. J Ultrasound Med 2021.
47. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. Ultrasound J 2020;12:22.
48. Gil-Rodriguez J, Perez de Rojas J, Aranda-Laserna P, i sur. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. Eur J Radiol 2022;148:110156.
49. Ottaviani S, Franc M, Ebstein E, i sur. Lung ultrasonography in patients with COVID-19: comparison with CT. Clin Radiol 2020;75:877 e1- e6.
50. Lu W, Zhang S, Chen B, i sur. A Clinical Study of Noninvasive Assessment of Lung Lesions in Patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by Bedside Ultrasound. Ultraschall Med 2020;41:300-7.
51. Nouvenne A, Zani MD, Milanese G, i sur. Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Correlations with Chest CT on Hospital admission. Respiration 2020;99:617-24.
52. Lian Z, Li Y, Wang W, i sur. The Prediction Model of Risk Factors for COVID-19 Developing into Severe Illness Based on 1046 Patients with COVID-19. Emerg Med Int 2021;2021:7711056.
53. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, i sur. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? medRxiv 2020.
54. Zhao Q, Meng M, Kumar R, i sur. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. J Med Virol 2020;92:1915-21.
55. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis 2020;18:20.
56. Chu K, Alharahsheh B, Garg N, Guha P. Evaluating risk stratification scoring systems to predict mortality in patients with COVID-19. BMJ Health Care Inform 2021;28.
57. Ji L, Cao C, Gao Y, i sur. Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. Crit Care 2020;24:700.
58. Castelao J, Graziani D, Soriano JB, Izquierdo JL. Findings and Prognostic Value of Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia. J Ultrasound Med 2020.
59. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, i sur. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. Intensive Care Med 2020;46:1873-83.
60. Brahier T, Meuwly JY, Pantet O, i sur. Lung ultrasonography for risk stratification in patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. Clin Infect Dis 2020.
61. de Alencar JCG, Marchini JFM, Marino LO, i sur. Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. Ann Intensive Care 2021;11:6.
62. Ramos Hernandez C, Botana Rial M, Pazos Area LA, i sur. Lung Ultrasound to Predict Unfavorable Progress in Patients Hospitalized for COVID-19. Arch Bronconeumol 2021;57 Suppl 1:47-54.
63. Ragnoli B, Malerba M. Focus on the Potential Role of Lung Ultrasound in COVID-19 Pandemic: What More to Do? Int J Environ Res Public Health 2020;17.
64. Volpicelli G, Gargani L, Perlini S, i sur. Lung ultrasound for the early diagnosis of COVID-19 pneumonia: an international multicenter study. Intensive Care Med 2021;47:444-54.
65. Ravikanth R. Review of lung ultrasound findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Effectiveness, applications and approach to lung ultrasound during times of a pandemic. Saudi J Anaesth 2021;15:174-8.
66. Barssoum K, Victor V, Salem A, i sur. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: A systematic review. Echocardiography 2021;38:1365-404.
67. Castelao J, Graziani D, Soriano JB, Izquierdo JL. Findings and Prognostic Value of Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia. J Ultrasound Med 2021;40:1315-24.
68. Brahier T, Meuwly JY, Pantet O, i sur. Lung Ultrasonography for Risk Stratification in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Observational Cohort Study. Clin Infect Dis 2021;73:e4189-e96.
69. Ramos Hernandez C, Botana Rial M, Pazos Area LA, i sur. [Lung Ultrasound to Predict Unfavorable Progress in Patients Hospitalized for COVID-19]. Arch Bronconeumol 2021;57:47-54.

70. Falgarone G, Pamoukdjian F, Cailhol J, i sur. Lung ultrasound is a reliable diagnostic technique to predict abnormal CT chest scan and to detect oxygen requirements in COVID-19 pneumonia. Aging (Albany NY) 2020;12:19945-53.
71. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, i sur. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? PLoS One 2021;16:e0255154.
72. Rojatti M, Regli IB, Zanforlin A, i sur. Lung Ultrasound and Respiratory Pathophysiology in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients-an Observational Trial. SN Compr Clin Med 2020;2:1970-7.
73. Zhou Y, Fan Q, Cavus O, Zhang X. Lung ultrasound: Predictor of acute respiratory distress syndrome in intensive care unit patients. Saudi J Anaesth 2018;12:457-61.
74. Pannone G, Caponio VCA, De Stefano IS, i sur. Lung histopathological findings in COVID-19 disease - a systematic review. Infect Agent Cancer 2021;16:34.
75. Trias-Sabria P, Dorca Duch E, Molina-Molina M, i sur. Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation. Front Med (Lausanne) 2022;9:820661.
76. Yang Y, Huang Y, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. Intensive Care Med 2020;46:1761-3.
77. Campbell TW, Wilson MP, Roder H, i sur. Predicting prognosis in COVID-19 patients using machine learning and readily available clinical data. Int J Med Inform 2021;155:104594.
78. Commission E. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes: special Eurobarometer 458. Brussels: EC; 2017.
79. Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, i sur. Is there a smoker's paradox in COVID-19? BMJ Evid Based Med 2021;26:279-84.
80. Gonzalez-Rubio J, Navarro-Lopez C, Lopez-Najera E, i sur. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hospitalised Current Smokers and COVID-19. Int J Environ Res Public Health 2020;17.
81. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. Int J Environ Res Public Health 2018;15.
82. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. Nat Rev Immunol 2002;2:372-7.
83. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, i sur. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. J Ultrasound Med 2020;39:1413-9.
84. Gibbons RC, Magee M, Goett H, i sur. Lung Ultrasound vs. Chest X-Ray Study for the Radiographic Diagnosis of COVID-19 Pneumonia in a High-Prevalence Population. J Emerg Med 2021;60:615-25.
85. Rizzetto F, Perillo N, Artioli D, i sur. Correlation between lung ultrasound and chest CT patterns with estimation of pulmonary burden in COVID-19 patients. Eur J Radiol 2021;138:109650.
86. Huang J, Gao J, Zhu W, i sur. Indicators and prediction models for the severity of Covid-19. Int J Clin Pract 2021;75:e14571.
87. Schalekamp S, Huisman M, van Dijk RA, i sur. Model-based Prediction of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. Radiology 2021;298:E46-E54.
88. Mi J, Zhong W, Huang C, Zhang W, Tan L, Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. Am J Transl Res 2020;12:6537-48.
89. Bonanad C, Garcia-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, i sur. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. J Am Med Dir Assoc 2020;21:915-8.
90. Dadras O, SeyedAlinaghi S, Karimi A, i sur. COVID-19 mortality and its predictors in the elderly: A systematic review. Health Sci Rep 2022;5:e657.
91. Tong X, Cheng A, Yuan X, i sur. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. BMC Infect Dis 2021;21:1236.

92. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, i sur. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
93. Chen R, Liang W, Jiang M, i sur. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. Chest 2020;158:97-105.
94. Liu F, Li L, Xu M, i sur. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol 2020;127:104370.
95. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J 2022;98:422-7.
96. Zeng F, Deng G, Cui Y, i sur. A predictive model for the severity of COVID-19 in elderly patients. Aging (Albany NY) 2020;12:20982-96.
97. Rico-Caballero V, Fernandez M, Hurtado JC, i sur. Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients. Infection 2022;50:1321-8.
98. Skopljanac I, Ivelja MP, Barcot O, i sur. Role of Lung Ultrasound in Predicting Clinical Severity and Fatality in COVID-19 Pneumonia. J Pers Med 2021;11.
99. Tan RSJ, Ng KT, Xin CE, Atan R, Yunos NM, Hasan MS. High-Dose versus Low-Dose Corticosteroids in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022.
100. Taboada M, Rodriguez N, Varela PM, i sur. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 Pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. Eur Respir J 2021.
101. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, i sur. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. Clin Infect Dis 2020;71:2114-20.
102. Cajanding RJM. Silent Hypoxia in COVID-19 Pneumonia: State of Knowledge, Pathophysiology, Mechanisms, and Management. AACN Adv Crit Care 2022;33:143-53.
103. Clofent D, Polverino E, Felipe A, i sur. Lung Ultrasound as a First-Line Test in the Evaluation of Post-COVID-19 Pulmonary Sequelae. Front Med (Lausanne) 2021;8:815732.
104. Giovannetti G, De Michele L, De Ceglie M, i sur. Lung ultrasonography for long-term follow-up of COVID-19 survivors compared to chest CT scan. Respir Med 2021;181:106384.
105. Doveri M, Frassi F, Consensi A, i sur. [Ultrasound lung comets: new echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis]. Reumatismo 2008;60:180-4.
106. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, i sur. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. Rheumatology (Oxford) 2009;48:1382-7.
107. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, i sur. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2013;72:390-5.
108. Sperandeo M, De Cata A, Molinaro F, i sur. Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. Scand J Rheumatol 2015;44:389-98.

8. SAŽETAK

Uvod: Ultrazvuk pluća (LUS) korisna je metoda snimanja za identifikaciju upale pluća COVID-19. Cilj naše prve studije bio je istražiti ulogu LUS-a u predviđanju težine bolesti i smrtnosti u bolesnika s COVID-19. Cilj druge studije je bio predložiti model predviđanja koji uključuje ultrazvuk pluća i usporediti ga s RTG-om i CT-om.

Metode: studija provedena od 1. studenoga 2020. do svibnja 2021. LUS skor temeljio se na procjeni 14 plućnih zona s ukupnom ocjenom do 42, što je uspoređeno s težinom bolesti i smrtnim ishodom, CT skor se temeljio na 14 plućnih zona koje odgovaraju istim zonama kao i LUS skor, a RTG skor je bio podijeljen na 6 zona. Modeli predviđanja za nužnost mehaničke ventilacije (MV) ili smrtnog ishoda razvijeni su kombiniranjem slikovnih, biometrijskih i biokemijskih parametara.

Rezultati: U prvu studiju uključena su ukupno 133 bolesnika s COVID-19 pneumonijom potvrđena RT-PCR-om, a medijan je od prijema u bolnicu na ultrazvuk pluća od jednog dana. LUS skor bio je u korelaciji s kliničkom težinom na prijemu u bolnicu (Spearmanov rho 0.40, 95% CI 0.24 do 0.53, str. < 0.001). Bolesnici s višim LUS skorovima imali su veću težinu bolesti; nosna kanila visokog protoka imala je omjer koeficijenta 1,43 (5% CI 1,17–1,74) u bolesnika s LUS skorom > 29; istim skorom predviđena je i potreba za mehaničkom ventilacijom (1,25, [1,07–1,48]). LUS skor > 30 (1.41 [1.18–1.68]) i stariji od 68 godina (1.26 [1.11–1.43]) bili su značajni prediktori smrtnih slučajeva. U drugo istraživanje uključeno je ukupno 255 bolesnika s COVID-19 pneumonijom. U regresijskom modelu identificirana su četiri neovisna prediktora za potrebu MV: LUS skor, dan bolesti, broj leukocita i kardiovaskularne bolesti ($\chi2 = 29,16$, str. < 0,001). Model je točno klasificirao 89,9% slučajeva. Za smrtni ishod, samo dva neovisna prediktora pridonijela su regresijskom modelu: LUS skor i dob bolesnika ($\chi2 = 48,56$, $p < 0,001$, 93,2% ispravno klasificirano).

Zaključci: Pokazalo se da LUS pri prijemu u bolnicu ima visoku prediktivnu snagu težine i smrtnosti COVID-19 pneumonije. Prediktivni model identificirao je četiri ključna parametra pri prijemu bolesnika koji bi mogli predvidjeti štetan ishod.

9. SUMMARY

Introduction: Lung ultrasound (LUS) is a useful imaging method to identify COVID-19 pneumonia. The aim of our first study was to investigate the role of LUS in predicting the severity of the disease and mortality in COVID-19 patients. The aim of the second study was to propose a prediction model involving lung ultrasound and compare it with CXR and CT scans.

Methods: The study was conducted from 1 November 2020 to May 2021. The LUS score was based on an assessment of 14 lung zones with an overall score of up to 42, which was compared with the severity of the disease and mortality. CT score was based on 14 lung zones corresponding to the same zones as the LUS score, and the CXR score was divided into 6 zones. Prediction models for the necessity of mechanical ventilation (MV) or fatal outcome were developed by combining imaging, biometric and biochemical parameters.

Results: The first study included a total of 133 patients with COVID-19 pneumonia confirmed by RT-PCR, and the median is from hospital admission to a one-day lung ultrasound. The LUS score was correlated with severity on hospital admission (Spearman's rho 0.40.40.95% CI 0.24 to 0.53, p. 12). < 0.001). Patients with higher LUS scores had a higher severity of the disease; high-flow nasal cannula had a coefficient ratio of 1.43 (5% CI 1.17–1.74) in patients with a LUS score > 29; the same result predicts the need for mechanical ventilation (1.25, [1.07–1.48]). LUS score > 30 (1.41 [1.18–1.68]) and age over 68 (1.26 [1.11–1.43]) were significant predictors of death. A total of 255 patients with COVID-19 pneumonia were included in the second study. In the regression model, four independent predictors for the need of MV were identified: LUS result, day of the disease, number of leukocytes and cardiovascular diseases ($\chi 2 = 29.16$, p. < 0.001). The model accurately classified 89.9% of cases. For mortality, only two independent predictors contributed to the regression model: LUS score and patient age ($\chi 2 = 48.56$, $p < 0.001$,93.2% correctly classified).

Conclusions: LUS has been shown to have a high predictive strength for severity and mortality of COVID-19 pneumonia. The predictive model identified four key parameters when admitting a patient that could predict a fatal outcome.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Ivan Škopljanac

Datum i mjesto rođenja: 8. veljače 1989., Split, Hrvatska

Narodnost: Hrvat

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica 4. Gardijske 5, Kaštel Stari, Hrvatska

Adresa zaposlenja: Klinika za plućne bolesti, Klinički bolnički centar Split,

Spinčićeva 1, 21 000 Split, Hrvatska

Mobitel: 098/9364414

E-mail: ivan.skopljanac@gmail.com

Obrazovanje

1995.-2003. Osnovna škola prof. Filipa Lukasa, Kaštel Stari

2003.-2007. Opća gimnazija Ivana Lucića u Trogiru

2007.-2013. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,

stručni naziv: doktor medicine

2017.- Poslijediplomski doktorski studij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu,

studijski program: Biologija novotvorina

Stručno usavršavanje

2015.-2020. Specijalizacija pulmologije, Klinički bolnički centar Split

Zaposlenja

2014.-2015. Klinička bolnički centar Split

doktor medicine-pripravnik

2015.-2020. Klinika za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

Specijalizant pulmologije

2020.- Klinika za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

Specijalist pulmologije

Nastavna aktivnost

2021.- Suradničko zvanje naslovnog asistenta pri Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu: znanstveno područje Biomedicina i zdravstvo, znanstveno polje Kliničke medicinske znanosti, znanstvena grana Interna medicina

Popis radova

1. Boric M, Skopljanac I, Ferhatovic L, Jelicic Kadic A, Banozic A, Puljak L. Reduced epidermal thickness, nerve degeneration and increased pain-related behavior in rats with diabetes type 1 and 2. J Chem Neuroanat. 2013 Nov;53:33-40. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.10.001. Epub 2013 Oct 12. PMID: 24126225.

2. Skopljanac I, Ivelja MP, Barcot O, Brdar I, Dolic K, Polasek O, Radic M. Role of Lung Ultrasound in Predicting Clinical Severity and Fatality in COVID-19 Pneumonia. J Pers Med. 2021 Jul 30;11(8):757. doi: 10.3390/jpm11080757. PMID: 34442401; PMCID: PMC8399683.

3. Skopljanac I, Pavicic Ivelja M, Budimir Mrsic D, Barcot O, Jelicic I, Domjanovic J, Dolic K. Can Lung Imaging Scores and Clinical Variables Predict Severe Course and Fatal Outcome in COVID-19 Pneumonia Patients? A Single-Center Observational Study. Life (Basel). 2022 May 15;12(5):735. doi: 10.3390/life12050735. PMID: 35629402; PMCID: PMC9147733.

4. Mijo Meter, Ognjen Barcot, Irena Jelicic, Ivana Gavran, Ivan Skopljanac, Mate Zvonimir Parcina, Kresimir Dolic, Mirela Pavicic Ivelja. Revision of Clinical Pre-Test Probability Scores in Hospitalized Patients with Pulmonary Embolism and SARS-CoV-2 Infection. Rev. Cardiovasc. Med. 2023, 24(1), 18. https://doi.org/10.31083/j.rcm2401018

Poglavlja u knjigama

1. Glavina Durdov M, Kuret S, Mladinov S, Piljić Burazer M, Škopljanac I. Učestalost EGFR i ALK mutacija u adenokarcinomima pluća dijagnosticiranim u KBC Split 2013.-2014. godine. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Dijagnostičke metode u pulmologiji. Split: Jedinica za znanstveni rad, KBC Split, 2015. Str. 313-320.

2. Ivan Škopljanac, Kornelija Miše, Tuberkulozni pleuritis s izljevom, Tuberkuloza – stara dama u novom ruhu – Anamarija Jurčev Savičević, Kornelija Miše i suradnici, Zagreb: Medicinska naklada, 2021

Sažeci u zbornicima skupova

1. Mladinov S, Skopljanac I, Ivcevic V, Kuret S, Glavina Durdov M, Miše K. EGFR mutation in non-small cell lung cancer (NSCLC) in South Croatia. European Respiratory Journal 2015 46: PA4249.

2. Božinović T, Mladinov S, Kokeza J, Popović V, Ilak D, Šegrt I, Škopljanac I, Piljić Burazer M. Analiza EGFR mutacija iz bronhoskopskih uzoraka u KBC Split. 48. kongres Hrvatskog pulmološkog društva, Pula, Hrvatska. 2017.

3. Škopljanac I, Segrt I, Mise K, Lozo Vukovac E, Tolic Biocina A. Cisplatin/pemetrexed chemotherapy versus palliative care survival in malignant pleural mesothelioma. Pleural and Mediastinal Malignancies. 2018;. European Respiratory Journal 2018 52: Suppl. 62, PA2894.

4. Rnjak D, Basara L, Banić M, Baričević D, Džubur F, Hećimović A, Jalušić Glunčić T, Juričić Kursan M, Pavliša G, Samaržija M, Škopljanac I, Tolić E, Trkeš V, Janković Makek, M.,“ Does smoking status impact the severity of acute COVID-19?“ 11. Kongres Hrvatskog torakalnog društva, Virtualni kongres, 2021.

Predavanja na stručnim skupovima

1.”COVID-19 – klinička slika i liječenje”, 8. Hrvatska transplantacijska škola, 8. -9. Listopada 2021. g.

2.”Uloga ultrazvuka pluća u COVID-19 i ostalim pneumonijama”, Toraks, Zagreb, 25.-28. Svibnja 2022.g.

Sudjelovanje u znanstvenim istraživanjima

1. ANAM-17-21: Studija za procjenu učinkovitosti i sigurnosti anamorelina HCl u liječenju gubitka težine povezanog sa malignitetom i anoreksije u odraslih pacijenata s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC). Co-investigator

2. PTK0796-CABP-19302: studija za usporedbu sigurnosti i učinkovitost Omadaciklina IV/PO s Moxifloxacinom IV/PO za liječenje odraslih osoba s bakterijskom vanbolničkom pneumonijom (CABP). Co-investigator

Članstva u strukovnim organizacijama

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Poznavanje stranih jezika

Engleski jezik: napredno