

COVID-19 – co dzisiaj powinien wiedzieć anestezjolog

Magdalena A. Wujtewicz¹, Anna Dylczyk-Sommer¹, Aleksander Aszkiełowicz¹,
Szymon Zdanowski², Sebastian Piwowarczyk², Radosław Owczuk¹

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Studenckie Towarzystwo Naukowe, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Streszczenie

W ciągu ostatnich trzech miesięcy świat stanął w obliczu niespotykanego dotąd zagrożenia zdrowotnego. Światowa Organizacja Zdrowia informuje o niekontrolowanym rozprzestrzenianiu się zakażeń nieznanym dotąd gatunkiem koronawirusa – wirusem SARS-CoV-2. Wirus ten, przenoszący się przede wszystkim drogą kropelkową, w większości przypadków wywołuje łagodne objawy, spośród których najczęstsze to: gorączka (80%), suchy kaszel (56%), zmęczenie (22%) i bóle mięśni (7%); do rzadziej występujących objawów należą: ból gardła, katar, biegunka, krwioplucie i dreszcze. Zagrożającym życiu powikłaniem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS), do którego dochodzi częściej u ludzi w starszym wieku, z zaburzeniami odporności oraz z chorobami współistniejącymi. Postacie o ciężkim przebiegu, stanowiące wskazanie do leczenia na oddziale intensywnej terapii, to ostre zapalenie płuc, ARDS, sepsa i wstrząs septyczny. W artykule przedstawiono podstawowe informacje na temat etiologii, patogenezy, diagnostyki (ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia obrazowania tomokomputerowego), obrazu klinicznego, leczenia i zapobiegania zakażeniu. Zwrócono uwagę na specyficzne zagrożenia wynikające z udzielania świadczeń z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii. Wobec faktu, że dotąd nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, a liczba zakażeń i zgonów zwiększa się z dnia na dzień, podstawą walki z wirusem pozostaje profilaktyka zakażenia i ściśle przestrzeganie zaleceń organizacji zajmujących się zwalczaniem zakażeń.

Słowa kluczowe: wirusy, SARS-CoV-2, zakażenie, COVID-19, ostre zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS).

Key words: viruses, SARS-CoV-2, infection, COVID-19, acute pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Anestezjologia Intensywna Terapia
2020; 52, 1: 34–42

Otrzymano: 11.03.2020
zaakceptowano: 14.03.2020

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena A. Wujtewicz, Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny,
Gdańsk, Polska, e-mail: magwuj@gumed.edu.pl

W ostatnich miesiącach 2019 r. świat obiegły niepokojące wiadomości z Chin na temat zwiększonej zachorowalności na infekcje wirusowe spowodowane – jak się okazało – koronawirusem. Pierwotnie określono go jako 2019-nCov, później jako SARS-CoV-2. Chorobę przez niego wywołaną Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) nazwała (11 lutego 2020 r.) COVID-19.

Obecnie wiadomo, że wirus dotarł m.in. do Europy (również do Polski), a najwięcej zachorowań odnotowano w północnej części Włoch. Wiedza na temat epidemiologii dynamicznie się zmienia i codziennie otrzymujemy nowe dane. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie aktualnych informacji na temat COVID-19, ważnych z punktu widzenia lekarza specjalisty anestezjologii i intensywnej terapii oraz osób szkolących się w tej specjalności. Zdajemy sobie sprawę, że nasza wiedza bardzo szybko się zmienia, konieczne jest zatem śledzenie źródeł internetowych, w tym strony Ministerstwa Zdrowia

i Głównego Inspektora Sanitarnego. Bieżące informacje i zalecenia można też znaleźć na stronie: <https://konsultantait.gumed.edu.pl/>.

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Pierwsze przypadki zapalenia płuc o nieznannej etiologii, według danych opublikowanych przez WHO, pojawiły się na początku grudnia 2019 r. w mieście Wuhan, w chińskiej prowincji Hubei. Wykluczono zakażenie wirusem grypy, wirusem ptasiej grypy, adenowirusem, koronawirusem SARS (*severe acute respiratory syndrome coronavirus* – SARS-CoV) i koronawirusem MERS (*Middle East respiratory syndrome coronavirus* – MERS-CoV), po czym 7 stycznia 2020 r. wyizolowano nieznanego typu koronawirusa, który pierwotnie nazwano „nowym koronawirusem” (*novel coronavirus* – nCoV) [1]. Obecnie patogen określono jako SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 jest wirusem zawierającym pojedynczą nić RNA o dodatniej polaryzacji. Ma kulisty kształt,

a na powierzchni jego otoczki usytuowane jest białko S, tworzące wyraźne wypustki, co upodabnia jego obraz w mikroskopie elektronowym do korony. Taksonomicznie zidentyfikowany w ubiegłym roku wirus należy do rzędu *Nidovirales*, rodziny *Coronaviridae*, podrodziny (grupy) *Orthocoronavirinae* [2].

Zależnie od serotypu i genotypu koronawirusy dzieli się na cztery rodzaje oznaczone jako α , β , γ , δ [3]. SARS-CoV-2 jest nowym, siódmym koronawirusem należącym do β -koronawirusów, który wywołuje zakażenia u człowieka [4].

Przynależność do grupy określa trofizm oraz patogenność wirusa. Koronawirusy α najczęściej wywołują łagodne infekcje górnych dróg oddechowych, wirusy β są silnie patogenne i mogą stać się przyczyną zapalenia płuc, a następnie ciężkiej postaci zaburzeń oddechowych (*severe acute respiratory syndrome* – SARS, *Middle East respiratory syndrome* – MERS). Koronawirusy β dwukrotnie wywoływały masowe zakażenia układu oddechowego u ludzi: na przełomie 2002 i 2003 r. w Chinach (SARS) oraz w 2013 r. w Arabii Saudyjskiej (MERS) [5–7].

Zidentyfikowany w ubiegłym roku w Chinach wirus genomem przypomina wirusy wywołujące SARS (w 45–90%) i MERS (w 20–60%). Również on wywołuje zakażenia dróg oddechowych podobne do SARS (*SARS-like*), stąd jego nazwa – SARS-CoV-2. Największe podobieństwo genetyczne (96%) wykazuje jednak z genomem koronawirusów występujących u nietoperzy, które prawdopodobnie były jego pierwszym gospodarzem. Dotąd nie ma pewności, w jaki sposób doszło do transmisji na człowieka oraz czy w tym procesie uczestniczyły inne gatunki zwierząt [8, 9].

Białko S (*spike*, kolec), zlokalizowane na powierzchni wirusa, prawdopodobnie wchodzi w reakcję z cząsteczkami konwertazy angiotensyny typu II w płucach [4]. Konwertaza angiotensyny typu II występuje w komórkach nabłonkowych pęcherzyków płucnych (pneumocytach), głównie typu II. Jej stężenie jest większe u mężczyzn, co może tłumaczyć większą częstość zachorowania wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Wiązanie konwertazy angiotensyny z SARS-CoV-2, podobnie jak w przypadku SARS-CoV, może prowadzić do jej wzmożonej ekspresji, czego skutkiem jest uszkodzenie pęcherzyków płucnych. Powinowactwo SARS-CoV-2 do konwertazy angiotensyny jest 1–2 razy większe niż SARS-CoV. Ekspresja konwertazy angiotensyny jest odmieniana u ludzi różnych ras, stąd różnice w podatności na zachorowanie oraz w ciężkości jego przebiegu [10, 11]. Interakcje wirusa z konwertazą angiotensyny II mogą stanowić podstawę do badań nad potencjalnymi opcjami terapeutycznymi [12–14].

Po zakażeniu w komórkach nabłonka układu oddechowego i jelit dochodzi do replikacji wirusa,

co prowadzi do zmian cytopatycznych i wystąpienia objawów klinicznych.

EPIDEMIOLOGIA

Koronawirusy są znanym od lat, częstym patogenem wywołującym zakażenia górnych dróg oddechowych zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Odpowiadają za około 20% przypadków takich infekcji. Zakażenia trwają zwykle kilka dni i mają łagodny przebieg [15]. Wraz z odkryciem nowego wirusa rozpoczęto badania nad jego epidemiologią. Stwierdzono związek między zachorowaniami a pracą na targu z owocami morza i egzotycznymi zwierzętami w Wuhan [16, 17]. Kolejni pacjenci nie mieli już kontaktu ze wspomnianym miejscem, a choroba z czasem objęła swoim zasięgiem niemal cały świat. Według danych *European Centre for Disease Prevention and Control* od 31 grudnia 2019 r. do 7 marca 2020 r. stwierdzono 102 132 przypadki zachorowania, z czego 3488 to przypadki zakończone zgonem, co daje wskaźnik śmiertelności na poziomie 3,4% [18].

W związku z punktem wyjścia epidemii w Chinach, najwięcej danych odnośnie do początkowego rozprzestrzeniania się wirusa i zachorowań pochodzi stamtąd i dotyczy tego kraju. Na łatwość rozprzestrzeniania się wirusa wskazują dane opublikowane przez Wang i wsp. [19], które pokazują, że od 1 grudnia 2019 r. do 26 stycznia 2020 r. zachorowało 1975 osób, zmarło 56, co przekładało się na śmiertelność 2,84%. U kolejnych 2684 osób wysunięto podejrzenie zarażenia. Czas od zakażenia do zgonu był krótszy w przypadku pacjentów, którzy przekroczyli 70. rok życia, w stosunku do młodszych (mediana wynosiła odpowiednio 11,5 dnia i 20 dni). Z kolei w badaniu Huanga i wsp. [16] śmiertelność wyniosła 15%, a mediana wieku – 49 lat. Spośród pacjentów 32% miało schorzenia dodatkowe i 32% pacjentów wymagało przyjęcia na oddział intensywnej terapii, gdyż wymagali oni donosowej, wysokoprężynowej tlenoterapii albo podaży tlenu w większym stężeniu. Autorzy nie podali, czy konieczna była wentylacja mechaniczna płuc.

Wirus przenosi się drogą kropelkową oraz przez bezpośredni kontakt z osobą zarażoną. Nie potwierdzono przypadków rozprzestrzeniania się wirusa drogą powietrzną i choć nie jest ona uważana za istotną, to bezwzględnie nie można jej pominąć w przypadku przeprowadzania medycznych procedur związanych z tworzeniem się aerozolu [20]. Obecność wirusa stwierdza się także we krwi i kale zakażonych [21]. W 2003 r. opublikowano dane, że wirus SARS rozprzestrzenia się także wówczas, jeśli utworzy się aerozol, do którego dostanie się treść kałowa zakażonego pacjenta [22]. Jednoznaczne stwierdzenie, czy ta droga ma istotne znaczenie w przypadku SARS-CoV-2, wymaga dalszych badań [21]. Bardzo prawdopodobne

wrota zakażenia stanowi też spojówka oka, z uwagi na łatwą kontaminację płynami.

Okres inkubacji wirusa wynosi średnio 6,4 dnia (od 2,1 do 11,1 dnia), jednak biorąc pod uwagę rozkład okresu inkubacji, autorzy cytowanego doniesienia stoją na stanowisku, że w celu zapewnienia bezpiecznego czasu trwania kwarantanny zasadne jest uznanie, że czas inkubacji to 2,4–15,5 dnia [23]. Z kolei według danych opublikowanych przez WHO czas do pojawienia się objawów to 1–14 dni, najczęściej 5 dni [24].

Dane epidemiologiczne dotyczące pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii (OIT) są ograniczone. Poszczególne kraje różnią się kryteriami kwalifikacji przyjęcia na OIT, dlatego porównywanie danych może być niemiarodajne. Według retrospektywnego, jednośrodkowego badania obejmującego okres od 1 stycznia 2020 r. do 20 stycznia 2020 r. wśród 99 przypadków osób zakażonych w Chinach trzech na czterech pacjentów wymagało tlenoterapii – 13% leczono wentylacją nieinwazyjną, 4% – inwazyjną. W 9% przypadków zastosowano ciągle leczenie nerkozastępcze, a w 3% – pozaustrojowe natlenianie. Stan 11% chorych (11 pacjentów) w ciągu krótkiego czasu uległ znacznemu pogorszeniu i pacjenci ci zmarli w następstwie niewydolności wielonarządowej [25].

W Paryżu do 4 lutego 2020 r. do referencyjnego szpitala przyjęto cztery zakażone osoby, z czego dwie przekazano na OIT. Autorzy podali dalsze, ale nieobejmujące całego okresu leczenia na OIT, dane odnośnie do jednego pacjenta, u którego od 7. dnia hospitalizacji stosowano tlenoterapię przez okulary tlenowe, 8. dnia, z powodu rozwoju ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), przekazano go na OIT i wdrożono wentylację mechaniczną. Podczas kolejnych trzech dni chory nadal wymagał respiratoroterapii [26]. W chwili pisania artykułu we Włoszech panowała krytyczna sytuacja – do 7 marca 2020 r., do godz. 23:50 czasu środkowoeuropejskiego, zgłoszono 5883 przypadki zachorowań. W Europie na drugim i trzecim miejscu były Niemcy i Francja, z odpowiednio 795 i 716 potwierdzonymi przypadkami zakażenia. W Polsce wiadomo było o 5 pacjentach. Dane te pochodzą ze strony WHO: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>, i są aktualizowane.

DIAGNOSTYKA

Pierwszym krokiem w rozpoznaniu zakażenia SARS-CoV-2 jest dodatni wywiad epidemiologiczny. Czynniki ryzyka zakażenia podzielono na dwie grupy – A i B. Podejrzenie zakażenia należy wysunąć, jeśli wystąpił którykolwiek z czynników grupy A oraz dwa objawy z grupy B albo trzy lub więcej objawów z grupy B [4].

Czynniki grupy A (epidemiologiczne) to w okresie dwóch tygodni poprzedzających wystąpienie choroby:

- podróż do miejsca, w którym występują zachorowania, lub zamieszkiwanie na tym obszarze,
- kontakt z pacjentem, u którego potwierdzono zakażenie,
- kontakt z pacjentem z gorączką i objawami ze strony układu oddechowego, z obszaru, na którym występują zakażenia,
- wystąpienie zachorowania w grupie/rodzinie.

Objawy grupy B (kliniczne):

- gorączka i /lub objawy ze strony układu oddechowego,
- zapalenie płuc z objawami radiologicznymi opisanymi poniżej w tekście,
- na wczesnym etapie choroby prawidłowa lub zmniejszona liczba krwinek białych albo zmniejszona liczba limfocytów.

Badania laboratoryjne

W początkowym stadium zachorowania występują leukopenia i limfopenia, które są charakterystyczne dla zakażenia SARS-CoV-2. Jednak u około 25–30% pacjentów leczonych w Chinach stwierdzono zwiększoną wartość leukocytów [27]. U zakażonych stwierdza się także zwiększoną aktywność aminotransferaz (ALT i AST), kinazy kreatynowej (CPK) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zwiększone stężenie mioglobiny, czasami także troponiny. U większości pacjentów zwiększone jest również stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), natomiast stężenie prokalcytoniny pozostaje w normie. W ciężkich zakażeniach obserwuje się zwiększające się stężenia D-dimerów oraz kreatyniny, leukocytozę z agranulocytozą i zwiększanie się stężenia mleczanów.

Wśród pacjentów rozwijających ciężką postać zakażenia i leczonych na oddziałach intensywnej terapii stwierdzano duże stężenie cytokin (IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1a oraz TNF- α). Zmian tych nie obserwowano wśród pacjentów z łagodnym przebiegiem infekcji [16].

Badania radiologiczne

Obrazowanie radiologiczne klatki piersiowej za pomocą tomografii komputerowej (TK) jest istotne dla rozpoznania zakażenia – radiologicznie potwierdzone zapalenie płuc z charakterystycznymi zmianami należy do objawów grupy B. Opiswane zmiany są, analogicznie jak w SARS, charakterystyczne dla ciężkich zakażeń dróg oddechowych i obustronne.

We wczesnej fazie zakażenia w obrazie radiologicznym dominują rozlane plamiste obszary o charakterze matowej szyby i zmiany śródmiąższowe. W późniejszej fazie cienie stają się okrągłe, zmienia

się ich charakter – pojawiają się zmiany naciekające. W najcięższych przypadkach obserwuje się zmiany o charakterze konsolidacji, ale bez wysięku opłucnowego, co jest bardzo charakterystycznym obrazem [16, 28].

Na podstawie obrazu TK płuc wyróżniono pięć stadiów zakażenia.

1. Stadium ultrawczesne, jeszcze bez manifestacji klinicznej i odchyień w badaniach laboratoryjnych. W badaniu klatki piersiowej stwierdza się pojedyncze lub rozproszone ogniska zmętnień, powiększone węzły chłonne w środkowych partiach płuc, często otoczone przez okrągłe zmętnienia. Mogą pojawiać się konsolidacje. Widoczny staje się bronchogram.
2. Stadium wczesne, obserwowane w czasie 1–3 dni od wystąpienia pierwszych objawów. Wskutek dylatacji i przekrwienia błony pęcherzykowo-włośniczkowej pojawia się wysięk do światła pęcherzyków płucnych oraz obraz obrzęku śródmiąższowego.
3. Stadium trzecie charakteryzuje szybka progresja zmian. W czasie 3–7 dni od wystąpienia objawów dochodzi do nasilenia zmian opisanych w stadium drugim, czego efektem jest narastanie obrzęku pęcherzykowego i śródmiąższowego. Widoczne są zlewające się konsolidacje z bronchogramem.
4. Stadium czwarte to stadium zmian o charakterze konsolidacji – dochodzi do nich wskutek odkładania się włókniaka w świetle pęcherzyków płucnych oraz w śródmiąższu.
5. W stadium piątym ewolucji ulegają zmiany o charakterze konsolidacji – dochodzi do zgęszczenia przegród międzyzrakikowych, pojawiają się paskowe zgęszczenia szerzące się wzdłuż oskrzeli.

O znaczeniu diagnostyki z użyciem TK świadczy fakt, że zmiany w obrazie tomograficznym płuc u osób z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 są widoczne w 80–100% przypadków [16].

Według *Radiological Society of North America* w sytuacji niewystarczającej liczby testów molekularnych, wykorzystywanych do potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2, obrazowanie tomokomputerowe wysunęło się na pierwszy plan diagnozowania chorych z podejrzeniem zakażenia [29].

Wstępne doniesienia z Chin wskazują na dużą przydatność badania ultrasonograficznego płuc w diagnostyce zakażenia SARS-CoV-2; opis charakterystycznych zmian zamieszczono na stronie konsultanta krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii w zakładce „Diagnostyka”: <https://konsultantait.gumed.edu.pl/>.

Potwierdzenie zakażenia

W przypadku dodatniego wywiadu epidemiologicznego oraz obecnych objawów klinicznych zaka-

żenie wirusem SARS-CoV-2 powinno zostać potwierdzone wiarygodnym badaniem diagnostycznym.

W początkowym okresie zachorowania należy dążyć do pobrania materiału z dróg oddechowych, gdzie liczba kopii wirusa jest największa i uzyskuje się dodatni wynik badania, podczas gdy badanie przeprowadzone z krwi może dać wynik fałszywie ujemny. Materiałem biologicznym są próbki pobrane z dolnych dróg oddechowych [aspiraty przez-tchawicze (TTA) lub popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe (BAL)], nieindukowana plwocina, wymazy oraz aspiraty z nosogardła.

Za pomocą testów molekularnych, takich jak RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), RT-LAMP (*reverse transcription LOOP-mediated isothermal amplification*), RT-iiPCR (*real-time insulated isothermal polymerase chain reaction*) i r-RT-PCR (*real-time reverse transcription-polymerase chain reaction*), wykrywa się materiał genetyczny wirusa w badanej próbce. Obecnie dostępnych jest 7 potencjalnie diagnostycznych testów pozwalających potwierdzić zakażenie wirusem SARS-CoV-2, niestety większość jest trudno dostępna i wykorzystywana głównie dla celów naukowych. Opracowano także dwa testy pozwalające wykryć SARS-CoV-2 wśród innych patogenów (multipanel oddechowy) [4, 30].

W Polsce diagnostyką zajmują się Państwowa Inspekcja Sanitarna i Państwowy Zakład Higieny – do tych laboratoriów należy kierować próbki z materiałem biologicznym, korzystając z odpowiednich instrukcji.

OBJAWY KLINICZNE I PRZEBIEG ZAKAŻENIA U NAJCIEŻEJ CHORYCH

Wiadomo, że u zdecydowanej większości osób zarażonych SARS-CoV-2 infekcja ma charakter łagodny, a objawy nie są specyficzne. Najczęstsze objawy zakażenia to: gorączka (80%), suchy kaszel (56%), zmęczenie (22%) i bóle mięśni (7%); do rzadziej występujących objawów należą: ból gardła, katar, biegunka, krwioplucie i dreszcze [25]. Po około tygodniu od zakażenia może dojść do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta z narastaniem objawów niewydolności oddechowej [4]. Wiadomo, że ARDS jest powikłaniem zakażenia wirusem SARS-CoV-2, do którego dochodzi częściej u ludzi w starszym wieku, z zaburzeniami odporności oraz z chorobami współistniejącymi, wśród których najczęściej wymienia się: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, chorobę wieńcową, zapalenie oskrzeli, zmiany niedokrwienne ośrodkowego układu nerwowego oraz chorobę Parkinsona.

Postacie o ciężkim przebiegu, stanowiące wskazanie do leczenia na OIT, to ostre zapalenie płuc, ARDS, sepsa i wstrząs septyczny. Ich charakterystykę przedstawiono w tabeli 1.

TABELA 1. Cechy wybranych zespołów klinicznych w zakażeniu SARS-CoV-2 [Źródło: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)]

Ciężkie zapalenie płuc	<p>Młodzież lub dorośli: gorączka lub podejrzenie infekcji dróg oddechowych, plus jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – częstość oddechów > 30 oddechów/min, – ciężka niewydolność oddechowa lub $SpO_2 < 90\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym. <p>Dzieci z kaszlem lub trudnościami w oddychaniu, plus przynajmniej jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – sinica centralna lub $SpO_2 < 90\%$, – ciężka niewydolność oddechowa (np. postękiwanie, zaangażowanie dodatkowych mięśni oddechowych), – objawy zapalenia płuc, ze szczególnym uwzględnieniem: niemożności ssania piersi lub picia, senność lub utrata przytomności albo drgawki. <p>Mogą być obecne inne objawy, takie jak: zaangażowanie dodatkowych mięśni oddechowych, przyspieszone oddychanie (liczba oddechów/min): do 2. miesiąca życia ≥ 60; 2.–11. miesiąca życia ≥ 50; 1.–5. roku życia ≥ 40. Diagnoza opiera się na objawach klinicznych. Badania obrazowe mogą wykluczyć obecność powikłań.</p>
Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)	<p>Objawy: pojawienie się nowych lub zaostrzenie istniejących objawów w ciągu tygodnia od wystąpienia znanego czynnika sprawczego.</p> <p>Badania obrazowe (RTG, TK lub USG płuc): obustronne zacienienia niebędące najprawdopodobniej zmianami wysiękowymi, niedodma płata lub całego płuca albo obecność powiększonych węzłów chłonnych.</p> <p>Pochodzenie obrzęku: niewydolność oddechowa niespowodowana niewydolnością krążenia lub przeładowaniem płynowym. Konieczna jest obiektywna metoda oceny (np. echokardiografia), by wykluczyć przyczyny hydrostatyczne obrzęku przy nieobecności czynników ryzyka.</p> <p>Utlonowanie (dorośli):</p> <ul style="list-style-type: none"> – łagodny ARDS: $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (przy PEEP lub CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ lub braku wentylacji mechanicznej), – umiarkowany ARDS: $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (przy PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ lub braku wentylacji mechanicznej), – ciężki ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (przy PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ lub braku wentylacji mechanicznej). <p>W przypadku niemożności oznaczenia PaO_2, $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ może sugerować ARDS (także u chorych niewentylowanych mechanicznie).</p> <p>Utlonowanie (dzieci): (Uwaga: OI = oxygenation index, wskaźnik oksigenacji przy użyciu PaO_2, a OSI = wskaźnik oksigenacji przy użyciu SpO_2)</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>bilevel</i> NIV lub CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ z pełnym interfejsem twarzowym: $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ lub $SpO_2/FiO_2 \leq 264$, – łagodny ARDS (wentylacja inwazyjna): $4 \leq OI < 8$ lub $5 \leq OSI < 7,5$, – umiarkowany ARDS (wentylacja inwazyjna): $8 \leq OI < 16$ lub $7,5 \leq OSI < 12,3$, – ciężki ARDS (wentylacja inwazyjna): $OI \geq 16$ lub $OSI \geq 12,3$.
Sepsa	<p>Dorośli: zagrażająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana niekontrolowaną odpowiedzią organizmu na podejrzaną lub rozpoznaną infekcję z niewydolnością narządową. Objawy niewydolności narządowej obejmują: zaburzenia świadomości, duszność lub tachypnoe, obniżoną saturację, ograniczoną diurezę, tachykardię, nitkowate tętno, oziębienie kończyn lub niskie ciśnienie tętnicze, marmurkową skórę lub koagulopatię stwierdzaną laboratoryjnie, trombocytopenię, kwasicę, hiperlaktacemię lub hiperbilirubinemię.</p> <p>Dzieci: podejrzaną lub stwierdzoną infekcją i ≥ 2 kryteria SIRS, z których przynajmniej jedno to nieprawidłowa temperatura ciała lub odchylenia w liczbie białych krwinek.</p>
Wstrząs septyczny	<p>Dorośli: uporczywa hipotensja pomimo resuscytacji płynowej, wymagająca podaży wazopresorów, aby utrzymać $MAP \geq 65 \text{ mm Hg}$ i stężenie mleczanów w surowicy $> 2 \text{ mmol L}^{-1}$.</p> <p>Dzieci: jakakolwiek hipotensja ($SBP < 5$. centyla lub > 2 odchyłe standardowych poniżej normy dla danego wieku) lub 2–3 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zaburzenia świadomości, – tachykardia lub bradykardia ($HR < 90 \text{ min}^{-1}$ lub $> 160 \text{ min}^{-1}$ u niemowląt oraz $HR < 70 \text{ min}^{-1}$ lub $> 150 \text{ min}^{-1}$ u dzieci), – wydłużony nawrót kapilarny ($> 2 \text{ s}$) lub poszerzenie naczyń ze zwiększonym uciepleniem na obwodzie, – tachypnoe, – marmurkowata skóra lub petocje albo rumieniowata wysypka, – zwiększone stężenie mleczanów w surowicy, – oliguria, – hipertermia lub hipotermia.

PEEP – dodatnie ciśnienie końcowydechowe, PaO_2 – ciśnienie parcjalne tlenu, FiO_2 – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej, SpO_2 – wysycenie krwi tętniczej tlenem, OI – wskaźnik tlenowy, OSI – wskaźnik tlenowy z użyciem saturacji, NIV – wentylacja nieinwazyjna, SIRS – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, HR – częstość akcji serca

W lutym 2020 r. w „New England Journal of Medicine” przedstawiono charakterystykę kliniczną przebiegu zakażeń w Chinach (552 szpitale w 30 prowincjach), gdzie 5% chorych wymagało hospitalizacji na OIT. Mediana wieku wynosiła 63 lata (IQR 53,3–71,0), a mediana czasu inkubacji – 4 dni (IQR 1,0–7,5 dnia). W grupie chorych wymagających leczenia na OIT, w porównaniu z tymi, którzy takiego leczenia nie wymagali, odnotowano wyraźnie większe odsetki współistnienia chorób przewlekłych, m.in. nadciśnienia tętniczego (35,8% vs 13,5%), cukrzycy (26,9% vs 6,1%) czy POChP (10,4% vs 0,5%). Mediana czasu inkubacji wyniosła 4 dni (1. i 3. kwartył – odpowiednio 2 i 7 dni). Wśród osób leczonych na OIT ARDS rozpoznano u 40%, ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury* – AKI) u 6%, a wstrząs septyczny u 13,4%. Wentylację mechaniczną zastosowano u blisko 60% osób. Zmarło 22,4% osób leczonych na OIT, podczas gdy w populacji ogólnej – 1,4% [31]. W pracy podsumowującej doświadczenia jednego ośrodka intensywnej terapii z Wuhan stwierdzono zdecydowaną przewagę mężczyzn (67%), natomiast mediana liczby dni od wystąpienia początku objawów do przyjęcia na OIT wynosiła 9,5 dnia (IQR 7–12,5 dnia). U 67% chorych rozpoznano ARDS, u 29% AKI, u takiego samego odsetka dysfunkcję wątroby [32].

LECZENIE

Chorzy z COVID-19 powinni być leczeni w ośrodkach do tego rekomendowanych. Znacząca część chorych z zapaleniem płuc wymaga tlenoterapii biernej. Powinna być ona stosowana u chorych z dusznością, hipokseміą lub u osób będących we wstrząsie. Leczenie tlenem powinno się rozpocząć z przepływem 5 L min^{-1} , a następnie przepływ powinien być stopniowo miareczkowany, tak by utrzymywać SpO_2 na odpowiednim poziomie (dorośli $\text{SpO}_2 \geq 90\%$, ciężarne SpO_2 92–95%, dzieci $\text{SpO}_2 \geq 90\%$, a dzieci z dodatkowo współistniejącą obturacją dróg oddechowych, bezdechami, niewydolnością oddechową, sinicą centralną, we wstrząsie, w śpiączce lub z drgawkami $\text{SpO}_2 \geq 94\%$).

Wentylacja mechaniczna jest konieczna u chorych z hipoksemiczną niewydolnością oddechową i ARDS. Podejmowano próby stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (*non-invasive ventilation* – NIV) oraz wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej (*high flow nasal oxygen therapy* – HFNO), jednak metody te nie sprawdzają się u chorych z ciężką hiperkapnią, niestabilnych hemodynamicznie, z niewydolnością wielonarządową oraz zaburzeniami świadomości. Wytyczne WHO sugerują, że metody te mogą być pomocne u osób z łagodną i umiarkowaną, niepostępującą hiperkapnią, ale pacjenci tacy wymagają bardzo starannej obserwacji

klinicznej pod kątem pogorszenia wydolności oddechowej. W przypadku braku poprawy w ciągu godziny od zastosowania HFNO należy zaintubować tchawicę i rozpocząć wentylację mechaniczną płuc [30]. Dodatkowo należą one do sposobów wspomagania oddychania generujących aerozol, co może zwiększać ryzyko transmisji wirusa [33].

Obowiązuje strategia wentylacji oszczędzającej płuca – objętości oddechowe nie powinny przekraczać $4\text{--}6 \text{ mL kg}^{-1}$ przewidywanej masy ciała (*predicted body weight* – PBW), a częstość oddechów powinna być możliwie najmniejsza – pozwalająca utrzymać pH większe niż 7,2. Objętość oddechowa do 8 mL kg^{-1} PBW jest dopuszczalna, jeżeli pojawią się zdarzenia niepożądane (np. dyssynchronia, $\text{pH} < 7,15$). Zaleca się stosowanie dużych lub bardzo dużych dodatnich ciśnień końcowydechowych (*positive end-expiratory pressure* – PEEP) określanych za pomocą miareczkowania, tak by przy możliwie najmniejszym FiO_2 uzyskać zadowalającą saturację, nie generując jednocześnie zbyt dużego oporu w naczyniach płucnych na końcu wdechu. W praktyce wartości PEEP wahają się między 13 a 24 $\text{cm H}_2\text{O}$. U chorych z ciężką postacią ARDS na tle COVID-19 podatność płuc jest zwykle duża, więc ciśnienia wdechowe rzadko przekraczają wartość 13 $\text{cm H}_2\text{O}$, a ciśnienia plateau nie są większe niż 25–27 $\text{cm H}_2\text{O}$ (niepublikowane informacje od prof. Paolo Pelosi).

Stosowanie wentylacji w pozycji na brzuchu (*prone position*) przynosi dobry efekt u chorych nieodpowiadających na konwencjonalne metody respiratoroterapii. Należy jednak wziąć pod uwagę czas, jaki jest potrzebny zespołowi układającemu pacjenta na nałożenie strojów ochronnych. Zaleca się utrzymanie chorego w pozycji na brzuchu ponad 12 godzin na dobę, o ile pozwala na to jego stan kliniczny. Należy unikać rozłączania układu respiratora.

Wytyczne WHO odnoszą się stosunkowo pozytywnie do stosowania oksygenacji pozaustrojowej (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO), choć jednocześnie wskazuje się w nich, że jej stosowanie jest ograniczone do ośrodków eksperckich o odpowiednim doświadczeniu i możliwościach technicznych. Inni eksperci są bardziej ostrożni i z większą rezerwą podchodzą do rekomendacji stosowania ECMO w COVID-19 [34]. Podkreśla się, że nie jest to metoda możliwa do zastosowania w przypadku znacznej liczby zachorowań, brakuje też jednoznacznych dowodów na użyteczność tego sposobu leczenia w omawianej chorobie.

Swoiste leczenie farmakologiczne nowego koronawirusa 2019-nCoV nie jest dostępne. Niektóre ośrodki stosują empiryczne leczenie przeciwwirusowe z użyciem darunawiru lub lopinawiru w połączeniu z ritonawirem i oseltamiwirem oraz hydrochlorochiną [30, 35]. Istnieją także doniesienia

o zastosowaniu nebulizowanego interferonu α . Niestety nie ma jeszcze dostępnych badań klinicznych z randomizacją, które potwierdzałyby skuteczność jakiegokolwiek specyficznego leczenia farmakologicznego.

Profilaktyczne podawanie antybiotyków nie powinno mieć miejsca u chorych bez potwierdzonego mikrobiologicznie nadkażenia bakteryjnego. W przypadku potwierdzonej infekcji na tle bakteryjnym powinno się unikać szerokospektralnej empirycznej antybiotykoterapii, a stosować raczej celowane leczenie antybiotykami z możliwie wczesną deeskalacją leczenia. U chorych niewydolnych krążeniowo zaleca się użycie noradrenaliny w celu utrzymania perfuzji narządowej kosztem możliwie restrykcyjnej płynoterapii. Glikokortykosteroidy nie powinny być podawane chorym rutynowo. Jedynie w przypadku

wstrząsu septycznego opornego na leczenie wazopresorami zaleca się podawanie hydrokortyzonu w dawce dożylniej 50 mg co 6 godzin. Blokada nerwowo-mięśniowa powinna być ograniczona jedynie do chorych ze znaczną dyssynchronią z respiratorem, uniemożliwiającą osiągnięcie zadanych objętości oddechowych, bądź w przypadkach gwałtownie postępującej hipoksemii lub hiperkapnii.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM PERSONELU ODDZIAŁÓW ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII

Kardynalnym problemem związanym z leczeniem osób z rozpoznaniem lub podejrzeniem COVID-19 jest wprowadzenie odpowiednich środków zabezpieczających przed transmisją zakażenia na członków personelu OAIIT.

Kluczowe jest odpowiednie stosowanie środków ochrony indywidualnej (ŚOI) opisanych szczegółowo w wytycznych *European Centre for Disease Prevention and Control*. Wytyczne zawierają również informacje o stosowaniu środków zastępczych. Przetłumaczone na język polski znajdują się pod linkiem: <https://cloud.gumed.edu.pl/s/rQskTM-BQW5mrAoY#pdfviewer>

Choć prawidłowe ubieranie ŚOI jest niezwykle istotne, należy pamiętać, że ryzyko transmisji zwiększa się istotnie podczas ich zdejmowania.

Konieczne jest przeprowadzenie ćwiczeń całego personelu, który będzie stosował ŚOI, pamiętając, że środki użyte do ćwiczeń należy zabezpieczyć i użyć do pracy z chorym, nie jest tu bowiem wymagane ubranie jałowe.

Do procedur anestezjologicznych, które należy uznać za procedury dużego ryzyka zakażenia, należą te, w czasie których dochodzi do powstawania areozolu, który może wnikać do dróg oddechowych czy worka spojówkowego personelu medycznego. Są to m.in. intubacja tchawicy, wymiana rurki intubacyjnej/tracheostomijnej, bronchofiberoskopia oraz wszystkie czynności związane z rozłączeniem układu respiratora. Rozłączenie układu może nastąpić przypadkowo, np. w czasie odwracania chorego do wentylacji na brzuchu, dlatego konieczne jest tu zastosowanie szczególnych środków ostrożności. Nie należy zapominać, że momentem niebezpiecznym dla personelu jest także planowe usunięcie rurki intubacyjnej i wymaga ono użycia ŚOI.

Sama intubacja powinna być wykonywana „planowo” lub „półplanowo”, zanim stan pacjenta wymusi konieczność ratunkowej instrumentacji dróg oddechowych, kiedy to nie ma czasu na dokładne założenie ŚOI. Warto rozważyć założenie dwóch par rękawiczek, aby bezpośrednio po intubacji zewnętrzną rękawiczkę wykorzystać jako osłonkę na laryngoskop, który, tak zabezpieczony, trzeba włożyć do zamyka-

TABELA 2. Środki zabezpieczające w czasie instrumentacji dróg oddechowych

Przed procedurą
Przeprowadź odpowiednią higienę rąk
Ubierz środki ochrony indywidualnej zgodnie z wytycznymi
<ul style="list-style-type: none"> • O ile to możliwe, wykonuj procedurę w odpowiednio przygotowanym i wentylowanym pomieszczeniu • Zminimalizuj liczbę osób w pomieszczeniu • Przygotuj wszystkie niezbędne leki i narzędzia, upewnij się co do ich sprawności; pamiętaj o wideolaryngoskopie • Przedstaw plan działania pozostałym członkom ekipy, upewnij się, że został zrozumiany • Oceń potencjalne trudności w intubacji • Dołącz filtr do worka samorozprężalnego i układu respiratora
Procedura
<ul style="list-style-type: none"> • Powinien ją wykonać najbardziej doświadczony lekarz • Preoksygenacja z użyciem najmniejszego możliwego przepływu tlenu • Dopasuj maskę twarzową do wentylacji, tak by nie było przecieków • Szybka indukcja (do zwiótczenia – sukcylocholina lub rokuronium) i unikanie wentylacji workiem samorozprężalnym (jeśli możliwe) • Wentylacja płuc ciśnieniem dodatnim wyłącznie po uszczelnieniu mankieta rurki intubacyjnej • Unikaj intubacji fiberoskopowej, jeśli to konieczne i możliwe – użyj jednorazowego bronchoskopu
Po procedurze
<ul style="list-style-type: none"> • Unikaj rozłączania układu • Jeśli konieczne jest rozłączenie układu, ubierz środki ochrony indywidualnej, zastosuj zwiótczenie, zaklej rękę intubacyjną • Zawsze stosuj ściśle procedurę zdejmowania środków ochrony indywidualnej i higieny rąk!

nego worka; rękawiczki wewnętrzne należy zmieniać jak najszybciej [36, 37].

Tabela 2 podsumowuje środki zabezpieczeń stosowane w czasie procedur wykonywanych na drogach oddechowych.

Trzeba pamiętać o niedotykanii otoczenia (respiratora, aparatu do znieczulenia, stolików) brudnymi rękawiczkami, co często zdarza się tuż po intubacji i ekstubacji [37].

Po doświadczeniach z SARS w Toronto wiadomo, że dla pacjentów zakażonych należy przeznaczyć oddzielną salę operacyjną, wyraźnie opisaną, z ujemnym ciśnieniem i wyraźnie zaznaczonym zakazem wchodzenia tam osób postronnych. Preferowane jest minimum 12 wymian powietrza w ciągu godziny. Pacjent podczas transportu na salę operacyjną musi mieć założoną maskę, a personel stosować się do wewnątrzszpitalnych procedur zabezpieczenia w ŚOI. Przed i po jakimkolwiek kontakcie z pacjentem oraz – co szczególnie istotne – przed założeniem i po zdjęciu ŚOI trzeba przeprowadzić higienę rąk [38].

Po operacji pacjent powinien być wybudzony i następnie obserwowany na sali operacyjnej lub – jeżeli stan tego wymaga – przewieziony na OIT [36, 39].

Preferowane jest znieczulenie miejscowe, a w czasie procedury pacjent powinien cały czas mieć założoną maskę. W razie sedacji tlen powinien być podawany przez okulary tlenowe, wprowadzone pod maskę. W przypadku znieczulenia ogólnego, w celu uniknięcia tworzenia aerozolu w czasie wymiotów trzeba rutynowo podać leki przeciwwymiotne. Po ekstubacji należy pacjentowi założyć maseczkę i zastosować tlenoterapię w sposób opisany powyżej [40].

Nie można nie wspomnieć o jeszcze jednej sytuacji stwarzającej ogromne zagrożenie dla personelu OAiIT, a najczęściej wykonywanej przez anestezjologów – resuscytacji krążeniowo-oddechowej (*cardiopulmonary resuscitation* – CPR). Może ona dotyczyć pacjenta z już potwierdzonym zakażeniem, izolowanego albo jeszcze niezdiagnozowanego. Głównym niebezpieczeństwem dla personelu jest aerozol tworzący się podczas wentylacji workiem samorozprężalnym, odrębnym problemem jest szybkie zabezpieczenie się w ŚOI, co może stanowić problem, a już na pewno stanowić go będzie wtedy, gdy resuscytacja prowadzona jest w innym miejscu niż sala izolowana. Liczba osób zaangażowanych w CPR musi być ograniczona do minimum, a rotacji z zewnątrz powinno być jak najmniej albo nie powinno być ich wcale [38].

Na podstawie wcześniejszych doświadczeń wiadomo, że do sposobów zmniejszenia narażenia personelu należy natlenianie w bezdechu lub ostrożna

wentylacja przez maskę przez dwie osoby, z których jedna przyciska ją szczelnie do twarzy pacjenta (z zabezpieczeniem układu filtrem).

Zalecana jest wczesna intubacja. Skorzystanie z mechanicznych urządzeń do ucisku klatki piersiowej zapobiega zwiększeniu wentylacji minutowej personelu medycznego wykonującego uciski klatki piersiowej i tym samym zmniejsza jego narażenie na inhalację zakaźnego aerozolu; zmniejszeniu ulega także ryzyko przesunięcia/zsunęcia się maski ochronnej czy wydostania się włosów spod czepka.

W przypadku pacjentów już wentylowanych mechanicznie, aby nie rozłączać układu i nie wentylować płuc za pomocą worka samorozprężalnego, można przestawić respirator na tryb wentylacji kontrolowanej objętością z alarmem szczytowego ciśnienia (*peak inspiratory pressure* – PIP) ustawionym na dużej wartości [41].

W dobie pandemii szansa, że lekarz OAiIT nie zetknie się z chorym pacjentem, jest bliska zeru. Lekarze zajmujący się na co dzień instrumentacją dróg oddechowych są najbardziej narażeni na zakażenie, dlatego muszą być świadomi zagrożeń i bezwzględnie przestrzegać procedur mających na celu ograniczenie przeniesienia na nich wirusa.

PODSUMOWANIE

Od czasu pojawienia się pierwszych zachorowań w Wuhan wirus stał się przyczyną pandemii. Bez wiedzy na temat sposobów rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2, zagrożeń, jakie stwarza dla lekarzy, a w szczególności dla lekarzy OAiIT, nie będziemy w stanie zwolnić tempa pojawiania się kolejnych zachorowań. W pracy przybliżono te zagadnienia, ze szczególnym odniesieniem do specyfiki anestezjologii i intensywnej terapii; przestrzeganie zaleceń daje szansę, ale, niestety, nie gwarantuje powodzenia.

W trakcie przygotowywania artykułu liczba zakażonych poza Chinami cały czas ulegała gwałtownemu zwiększaniu. Świat stanął w obliczu dotychczas niespotykanego zagrożenia zdrowotnego. Obecnie trwają prace nad poszukiwaniem skutecznych leków i szczepionki, ale dotąd nie ogłoszono sukcesu. W oczekiwaniu na sukces naukowców należy podejmować zalecane działania prewencyjne i na bieżąco śledzić doniesienia naukowe. Na razie tylko w ten sposób możemy ograniczyć rozprzestrzenianie się wirusa.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

- Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 313-319. doi: 10.1080/22221751.2020.1725399.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses* 2019; doi: 10.3390/v11020174.
- Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of a public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med* 2020; 10.3390/jcm9020575.
- Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. *J Infect* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.010>.
- Drosten C, Günther S, Preser W, et al. Identification of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-1976. doi: 10.1056/NEJMoa030747.
- WHO. Middle East respiratory system coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia; 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/>.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310: 676-679.
- Wraap D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
- Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25722.
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology* 2020. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. In: *Medical Microbiology*. 4th ed. Baron S (ed.). Galveston (TX), University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 60.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Situation update worldwide, as of 7 March 2020, 08:00.
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Med Virol* 2020; 92: 441-447. doi: 10.1002/jmv.25689.
- <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
- World Health Organization (WHO). Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) 2003. Geneva: WHO; 2003. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/CDS_CSR_ARO_2004_2.pdf.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>.
- <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristic of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Bouadma L, Lescure F, Lucet J, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x>.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. doi: DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>. Available at: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/cclm-2020-0198.xml#>.
- Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV and 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25709.
- <https://cases.rsna.org/coronavirus>
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019 n-CoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020. Available at: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-0233-6>.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Ńamendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7).
- MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19. The potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2342.
- <https://emcrit.org/pulmcrit/lopinavir/>
- Zucco L, Levy N, Ketchandji D, Aziz M, Ramachandran SK. Perioperative considerations for the 2019 novel coronavirus (COVID-19); 12.02.2020; doi: <https://www.apsf.org/news-updates/perioperative-considerations-for-the-2019-novel-coronavirus-covid-19/>.
- Rowlands J, Yeager MP, Beach M, Patel HM, Huysman BC, Loftus RW. Video observation to map hand contact and bacterial transmission in operating rooms. *Am J Infect Control* 2014; 42: 698-701. doi: 10.1016/j.ajic.2014.02.021.
- Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 2020. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.008.
- Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth* 2020. doi: 10.1007/s12630-020-01617-4.
- Wong J, Goh QY, Tan Z, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anesth* 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01620-9>.
- Ling L, Joynt GM, Lipman J, Constantin JM, Joannes-Boyau O. COVID-19: a critical care perspective informed by lessons learnt from other viral epidemics. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020. doi: 10.1016/j.accpm.2020.02.002.