

Post COVID fibrosis statement

فیروز ریوی ناشی از کووید ۱۹

تهیه کنندگان:

دکتر سید علی علوی: فوق تخصص ریه و ICU، استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان
دکتر رامنا بزرگمهر: فوق تخصص ریه و ICU، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر سحر دفاعی: فوق تخصص ریه و ICU، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
دکتر اردا کیانی: فوق تخصص ریه و ICU، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر رامین سامی: فوق تخصص ریه و ICU، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر محمد جواد فلاحی: فوق تخصص ریه و ICU، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دکتر عاطفه عابدینی: فوق تخصص ریه و ICU، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر فاطمه السادات رحیمی: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری های تنفسی
زیر نظر دکتر مصطفی قانعی فوق تخصص ریه و ICU، استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، رئیس انجمن ریه ایران



۲ مرداد ماه ۱۴۰۲

www.chestnet.ir

فیروز ریوی ناشی از کووید ۱۹

Post – Covid Fibrosis (PCF)

با توجه به شیوع بالای Post – Covid Fibrosis انجمن متخصصین ریه ایران بر اساس آخرین مطالعات علمی دنیا بیانیه ذیل را صادر می کند.

مقدمه:

تجمع غیر طبیعی بافت فیبری در پارانشیم ریه ها، به عنوان پیامد دراز مدت (اسکار) ناشی از ابتلاء پیشین به عفونت با ویروس کووید ۱۹ را فیروز ریوی پس از کووید (PCF) نامگذاری کرده اند. این عارضه نتیجه روند نامناسب در سیر بهبودی بیماری حاد ابتدایی بوده و سبب سختی بیش از حد بافت ریه بخاطر ضخامت دیواره نازک واحدهای تنفسی (آلوئول ها) و در نتیجه اشکال در تبادل گازهای تنفسی و اختلال در عملکرد ریه و بروز علائمی مانند تنگی نفس، سرفه و ناتوانی در فعالیت فرد می گردد. از آنجائیکه در ۹۵-۹۰٪ موارد بعد از حدود ۱۲ ماه از شروع بیماری اولیه بهبودی کامل یا قابل توجه در تغییرات فیبروتیک ریه ها مشاهده می شود شاید نام گذاری مناسب تر برای این عارضه، بیماری اینترستیسیل ریه بدنال کووید (Post Covid ILD) باشد.

اپیدمیولوژی:

هرچند زمان زیادی از فروکش کردن همه گیری جهانی کووید نگذشته و داده های آماری موجود مقدماتی است، اما براساس دانسته های فعلی بنظر می رسد PCF شایعترین عارضه دراز مدت افراد نجات یافته از کووید ۱۹ شدید بوده و در حدود ۷٪ افراد بروز می کند. البته اگر به گستره زیاد همه گیری توجه داشته باشیم حتی این درصد پایین هم پیشگویی ابتلاء تعداد زیادی در دراز مدت خواهد بود که خود هشدار جدی به نظام های سلامت و بهداشت برای شناسایی، مراقبت و درمان این بیماران است.

نحوه بیماریزایی:

بطور کلی فیروز ریوی حاصل نقص در ترمیم مناسب و یا نتیجه روند ترمیم بیش از حد (exaggerated) بافت ریه که دچار آسیب گسترده پیشین شده می باشد. بر مبنای مطالعات گوناگون چنین مطرح شده که بدنال کووید شدید و ایجاد پاسخ التهابی کنترل نشده در طوفان سایتوکاینی احتمال فعال شدن سه مسیر در سلول های مبتلا وجود داشته که در نهایت می تواند زمینه ساز عوارض ریوی دراز مدت و فیروز باشد:

- 1- TGF-Beta signaling pathway
- 2- WNT signaling pathway
- 3- YAP/TAZ signaling pathway

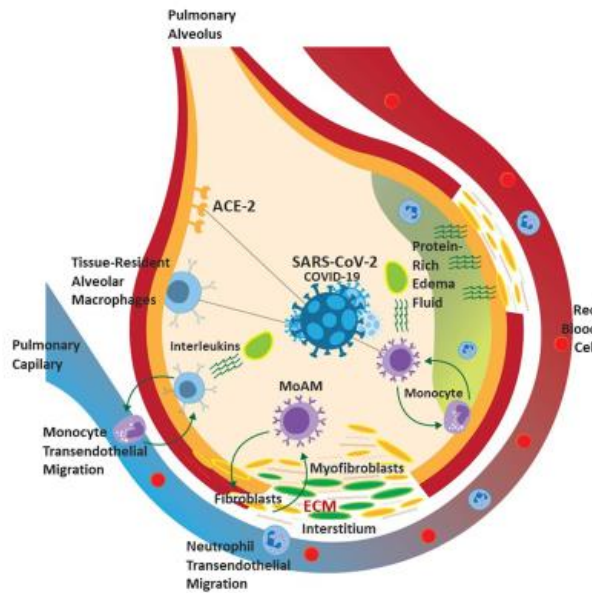
موارد زیر بعنوان مکانیسم هایی بیماریزایی در PCF مطرح شده است :

۱- آسیب مستقیم به اپی تلیوم تنفسی و ایجاد روند منجر به آپوپتوزیس و فعال کردن مسیرهای سلولی – موکلولی پروفیبروتیک بویژه با فعال شدن TGF-Beta.

۲- اختلال در تنظیم سیستم ایمنی با فعال کردن ماکروفاژهای آلوئولی و بدنال آن تحریک تولید و ترشح سایتوکاین هایی که با فراخوانی و فعال شدن منوسیت های خونی و ماکروفاژهای اینترستیسیل همراه شده و موجب بروز فنوتیپ پروفیبروتیک در آنها می شود. همچنین زیر گروهی از لنفوسیت ها

CD8 فراخوانی و فعال شده، که در تداخل اثر با سلول های منوسیت-ماکرفاژ و آزاد کردن بیومارکرهای التهابی موجب فراخوانی و فعال شدن نوتروفیل ها و فیبروبلاست ها می گردد. نوتروفیل ها موجب آسیب حاد بافتی شده و فیبروبلاست ها در دراز مدت پایه گذار رسوب کلاژن بیش از حد، ماتریکس خارج سلول غیر طبیعی و فیبروز می شوند.

۳- آسیب عروق کوچک ریه و بدنبال آن اشکال در اکسیژن رسانی به بافت ها.



عوامل خطر:

مهمترین عوامل خطر بروز PCF را در دو گروه می توان دسته بندی کرد:

- ۱- عوامل ناشی از شدت بیماری اولیه شامل: وسعت درگیری ریوی و شدت ARDS، طول مدت بستری (از جمله در ICU)، طول مدت نیاز به تهویه مکانیکی و اکسیژن با میزان بالا، سطح خونی بیومارکرهای التهابی (شامل CRP, IL-6, LDH) و نیاز به دریافت داروهای گوناگون (از جمله گلوکوکورتیکوئید، آنتی ویرال، anti-IL-6 و).
- ۲- عوامل مربوط به فرد بیمار شامل: سن بالا، جنس مرد، وزن زیاد، سابقه استفاده از سیگار و الکل، سابقه بیماریهای زمینه ای (هیپرتانسیون، دیابت، بیماریهای مزمن قلبی - ریوی، بدخیمی ها، ضعف سیستم ایمنی و) و سابقه واکسیناسیون کووید.
- ۳- عارضه دار شدن بیماری اولیه با عفونت ثانوی باکتریال.
- ۴- فعال شدن و پیشرفت بیماریهای قبلی نهفته پارانشیم ریه (Subclinical ILD).
- ۵- عوارض ناشی از داروهای مصرفی.

علائم بالینی:

سرفه، تنگی نفس و احساس خستگی مزمن شکایت های اصلی این بیماران بوده که ممکن است بمیزان متفاوتی بروز پیدا کرده و به همان نسبت می تواند کیفیت زندگی افراد را مختل کند. در برخی بیماران بدنبال سیر بهبودی ابتدایی، علائم تنفسی تاخیری با پیشرفت فیروز ریه بتدریج بروز کرده و به مرور زمان تشدید یافته و این سیر پیشرفت آهسته می تواند سبب تشخیص دیر هنگام بیماری گردد.

تشخیص:

مبنای تشخیص PCF توجه دقیق به شکایت های بیمار و انجام معاینه بالینی، بررسی آزمون های عملکردی ریوی (PFT) و بویژه مشاهده یافته های تصویربرداری ریه است که در این میان HRCT ابزار تصویر برداری اصلی برای شناسایی PCF بحساب می آید.

یافته های HRCT در PCF متنوع بوده و نماهای غیر طبیعی گوناگون شامل کدورت های گراند گلاس، رتیکولر، باندهای فیروتیک، ضخامت سپتا های لبولی، برونشکتازی کششی و بندرت نمای لانه زنبوری (Honey Combing) را به درجات مختلف نشان میدهد.

در بررسی عملکردی ریه، شایعترین یافته کاهش ظرفیت انتشار (DLco) است که در بسیاری موارد با الگوی تحدیدی (Restrictive) همراه می باشد. با توجه به بهبودی بیش از ۹۰٪ بیماران بعد از یکسال از بیماری مرحله حاد اولیه مراقبت های منظم برنامه ریزی شده و دوره ای با انجام معاینه، اندازه گیری میزان اشباع اکسیژن استراحتی و آزمون راه رفتن ۶ دقیقه (6MWT)، تکرار آزمون های تنفسی (PFT) و در صورت لزوم انجام مجدد HRCT، نقش بنیادی در شناسایی سیر PCF و نیز در تصمیم گیریهای درمانی مناسب دارد.

درمان:

دارو:

براساس درک موجود از بیماریزایی در PCF بکارگیری داروهای ضد التهاب و تنظیم کننده سیستم ایمنی (بویژه در ابتدای سیر بیماری)، داروهای آنتی فیروتیک گوناگون (در مراحل تاخیری تر عارضه) و پیوند ریه (در مرحله انتهایی تخریب شدید برگشت ناپذیر ریه) مورد توجه قرار گرفته است. بخاطر شباهتهای PCF در روند ایجاد فیروز، فاکتورهای خطر و جنبه های ژنتیک مشترک با فیروز ایدیوپاتیک ریه (IPF) و نقش موثر آنتی فیروتیک های استفاده شده در جلوگیری از پیشرفت IPF در سال های اخیر، در کارآزمایی های بالینی متعدد توجه زیادی به این داروها و بویژه پیرفیندون (Pirfenidone) و نینتدانیب (Nintedanibe) شده که اثر مهارری بر ماکروفازها، فیروز بلاست ها و فاکتورهای رشد گوناگون موثر در روند فیروز دارند.

در حال حاضر بخاطر اطلاعات ناکافی هیچ گاید لاین درمانی مشخصی که چگونگی، مقدار و طول درمان مربوط به این داروها را تعیین کند وجود نداشته و بدیهی است که باید منتظر داده های کارآزمایی های درمانی در حال انجام و تاثیر آنها در PCF باشیم. با توجه به این نکته در حال حاضر در ایران توصیه به استفاده از این داروها نمیشود و اگر بیماری به دلیل شرایط خاص از طرف پزشک معالج کاندید دریافت این داروها باشد لازم است به همکار پولمونولوژیست ارجاع شود تا بررسی های تکمیلی صورت گیرد و توسط آن همکار تصمیم گیری شود.

بازتوانی ریوی (Pulmonary Rehabilitation):

بازتوانی ریه یکی از مداخلات درمانی بسیار موثر در بیماریهای مزمن ریوی است که اثر بخشی آن در بهبود کیفیت زندگی، کاهش علائم، کاهش دفعات بستری و مرگ و میر بیماری های مزمن ریوی بویژه COPD به اثبات رسیده است. متآنالیز های موجود نشان میدهند که بازتوانی ریه در PCF تاثیر قابل توجهی دارد. بنابراین پیشنهاد میشود این بیماران وارد برنامه بازتوانی ریه شوند.

اکسیژن و NIV:

اگر بیمار دچار نارسایی تنفسی شده باشد اکسیژن دراز مدت برای درمان هیپوکسی و NIV برای درمان هیپوونتیلیاسیون کمک کننده است.

رفرنس ها:

- 1- Giacomelli Ch, Piccarducci R, et al. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID- 19 patients. *Biochemical Pharmacology*, 2021 NOV; Volume 193, 114812:
- 2- Ambardar SR, Hightower SL, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med*. 2021 Jun 1;10(11):2452. doi: 10.3390/jcm10112452.
- 3- Sy Duong-Quy . Thu Vo-Pham-Minh, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts— Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023 May
- 4- Hirawat R, Jain N, et al. Lung fibrosis: Post-COVID-19 complications and evidences. *International Immunopharmacology*. 2022 Nov; 116(109418)1-12
- 5- Lissan S, Tesa T, et al. Pharmacological approaches to pulmonary fibrosis following COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 June; DOI 10.3389/fphar.2023.1143158. 1-13
- 6- Kergel B, et al. Comparison of two antifibrotic treatments for lung fibrosis in post-COVID-19 syndrome: A randomized, prospective study. *Med Clin (Engl Ed)*. 2023
- 7- Hirawat R, et al. Lung fibrosis: Post-COVID-19 complications and evidences. *In Immunopharmacol*. 2023
- 8- Evgeny Bazdyrev et al. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021.
- 9- Lazar M, et al. Interstitial Lung Fibrosis Following COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2022
- 10- Yoon HY, et al. Post-Coronavirus Disease 2019 Pulmonary Fibrosis: Wait or Needs Intervention. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022.
- 11- Chen H, Shi H, Liu X, Sun T, Wu J, Liu Z. Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 21;9:837420