

# Súlyos hypoxaemia légszomj nélkül COVID-19-pneumoniában

Losonczy György dr.<sup>1</sup> ■ Lukácsovits József dr.<sup>1</sup> ■ Süttő Zoltán dr.<sup>1</sup>  
Lorx András dr.<sup>2</sup> ■ Müller Veronika dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

Számos közlemény született arról, hogy a COVID-19-pneumoniás betegek jelentős hányadában az artériás parciális oxigéntenzió kifejezetten alacsony, mégsem jellemző a dyspnoe, és a pulzusoximetria sem mutat – a csökkent oxigéntenzióval arányos – súlyos hypoxaemiát. A jelenséget „happy hypoxaemia” néven említik. Ugyanakkor a légszomjról nem panaszkodó, de súlyos alveolocapillaris O<sub>2</sub>-felvételi zavarban szenvedő COVID-19-pneumoniás betegek a legkisebb fizikai megterhelést sem tűrik, és állapotuk gyorsan kritikussá válhat, tehát a hypoxaemia mértékének időben való felismerése kulcskérdés. A jelen közleményben egy ilyen eset rövid ismertetése után összefoglaljuk a súlyos, de tünetmentes hypoxaemia hátterében meghúzódó élettani okokat. Ezek között szerepel a hypocapnia (respiratoricus alkalosis) is, mely alacsony oxigéntenzió mellett is a hemoglobin viszonylag megtartott oxigénszaturációját eredményezi. Ezért a mindennapi COVID-19-ellátásban a megismételt artériásvéggáz-meghatározások jelentősége nem hangsúlyozható eléggé.

Orv Hetil. 2021; 162(10): 362–365.

**Kulcsszavak:** koronavírus, tüdőgyulladás, hypocapnia, oxigénaffinitás

## Severe hypoxaemia without dyspnoe in COVID-19 pneumonia

Many COVID-19 patients have very low arterial partial oxygen tension while severe dyspnoe does not develop. Pulse oxymetry indicates only moderate reduction of arterial O<sub>2</sub> saturation in these patients. The phenomenon is named “happy hypoxaemia”. Lack of (severe) dyspnoe and only moderately decreased O<sub>2</sub> saturation in severely impaired alveolo-capillary O<sub>2</sub> uptake may partially be explained by an increased oxygen affinity of hemoglobin in the presence of low arterial partial pressure of CO<sub>2</sub>. The latter results from increased alveolar ventilation, while low partial pressure of O<sub>2</sub> in COVID-19 patients reflects right-to-left shunting of pulmonary blood flow and ventilation-perfusion mismatch of the diseased lungs. While such patients may have mild complaints as related to the real impairment of alveolo-capillary oxygen exchange, severe hypoxaemia is a negative prognostic factor of outcome in this state where severe clinical deterioration may rapidly appear. The latter circumstance together with the unusual relationship of O<sub>2</sub> partial pressure and O<sub>2</sub> saturation of hemoglobin in COVID-19 emphasize the importance of repeated complete arterial blood gas analyses in these patients.

**Keywords:** coronavirus, lung infection, hypocapnia, oxygen affinity

Losonczy Gy, Lukácsovits J, Süttő Z, Lorx A, Müller V. [Severe hypoxaemia without dyspnoe in COVID-19 pneumonia]. Orv Hetil. 2021; 162(10): 362–365.

(Beérkezett: 2020. december 10.; elfogadva: 2021. január 16.)

### Rövidítések

cHCO<sub>3</sub> = plazmabikarbonát-koncentráció; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; FiO<sub>2</sub> = (fraction of inspired oxygen) a belélegzett oxigén frakciója; Hb = hemoglobin; IL6 = interleukin-6;

p50 = 50%-os Hb-szaturációt biztosító pO<sub>2</sub>; PaCO<sub>2</sub> = artériás parciális szén-dioxid-tenzió; PaO<sub>2</sub> = artériás parciális oxigéntenzió; pCO<sub>2</sub> = parciális szén-dioxid-tenzió; PCV = (pressure controlled ventilation) nyomáskontrollált lélegeztetés; PEEP = (positive end-expiratory pressure) pozitív végkilégzéses nyomás; pH = a vegyhatás értéke; pO<sub>2</sub> = parciális oxigéntenzió;

RT-PCR = (real-time polymerase chain reaction) valós idejű polimeráz-lánreakció; SaO<sub>2</sub> = oxigénszaturáció; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SpO<sub>2</sub> = pulzus-oximetriával mért oxigénszaturáció

### Esetismertetés

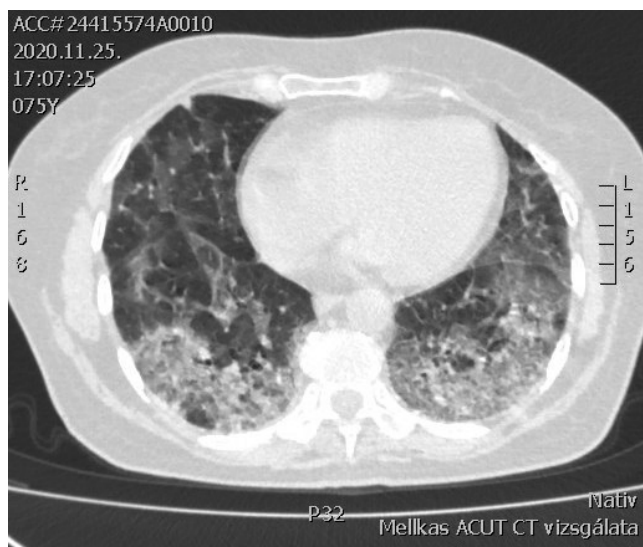
A 75 éves asszonyt idősek otthonából mentő szállította a Pulmonológiai Klinikára napok óta tartó köhögés, nyugalomban nem jelentkező, de terhelésre fellépő fulladás miatt. Anamnézisében lényeges maradványtünet nélkül lezajlott stroke szerepel. Mellkasi CT-képén a tüdőparenchyma kb. 60%-át érintő, COVID-19-re jellemző infiltráció látszott (1. ábra). Laboratóriumi eredményei közül: lymphocytopenia, CRP, IL6, ferritin és d-dimer jelentősen fokozott, prokalcitonin a referenciatartományban. SARS-CoV-2-kimutatás RT-PCR-módszerrel garatváladékban: pozitív. Artériás parciális oxigéntenziója (PaO<sub>2</sub>) kezdetben 83 Hgmm volt, 15 l/perc O<sub>2</sub>- (arcmaszkon) adagolás mellett (PaCO<sub>2</sub> = 40 Hgmm, cHCO<sub>3</sub> = 27,9 mmol/l, pH = 7,465). Remdesivir-, azitromicin- és dexametazonkezelést, C-vitamin- és D-vitamin-pótlást, valamint ulcus- és thrombosisprofilaxist alkalmaztunk. Egy nap múlva hypoxaemiája sokat romlott: a PaO<sub>2</sub> 35 Hgmm volt (15 l/perc O<sub>2</sub>-adagolás mellett, továbbra is arcmaszok segítségével), amit a beteg igen kevéssé élt meg. A PaCO<sub>2</sub> 35 Hgmm, a cHCO<sub>3</sub> 27,0 mmol/l, a pH 7,508, az SaO<sub>2</sub> 90% volt. További ellátás céljából a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikájára helyeztük át. Az 50%-os hemoglobin (Hb)-szaturációt biztosító pO<sub>2</sub> (p50) 19,7–20,8 Hgmm között mozgott, ami a Hb O<sub>2</sub> iránti affinitásának fokozódását jelezte (fiziológias p50: 26 Hgmm). Az első 24 órában noninvaszív ventiláció történt (70% FiO<sub>2</sub>-vel, 19 l/min perclégzés), majd a rákövetkező na-

pon a légzőizom-kifáradás jelei és a romló oxigenizálhatóság miatt invazív gépi lélegeztetés indult (PCV-PEEP 12 H<sub>2</sub>Ocm, 14 H<sub>2</sub>Ocm nyomáshurok, 50% FiO<sub>2</sub> Horowitz: 170 körül). A beteg rekonvaleszcens plazmával, remdesivirrel és dexametazonnal való kezelése folytatódott, keringéstámogatással. Oxigenizációja a 7. napon romlott, a keringéstámogatási igény fokozódott, majd progresszív állapotromlás, metabolikus acidózis és keringési-légzési elégtelenség tünetei között a beteg a 10. napon exitált.

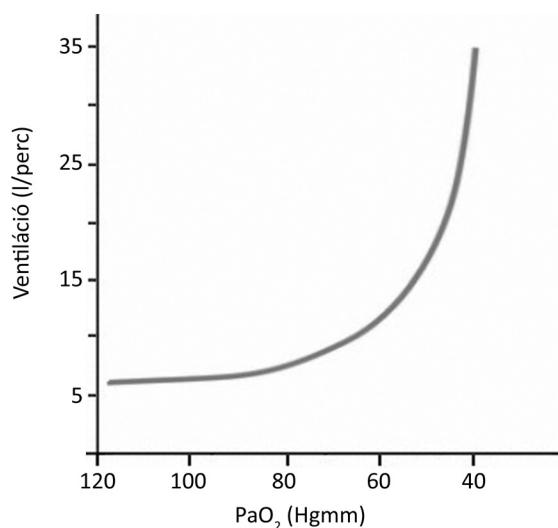
### Megbeszélés

A COVID-19-pneumonia lefolyása az esetek 81%-ában enyhe, 14%-ában súlyos és mintegy 5%-ában kritikusan súlyos [1]. Sok betegnek igen alacsony az artériás parciális oxigéntenziója (PaO<sub>2</sub> = 30–40 Hgmm), és mégsem panaszkodnak légszomjra [2–4]. Ezt nevezték az első leírók „happy hypoxaemiá”-nak [5–7]. Saját tapasztalataink szerint gyakori, hogy nyugalomban a COVID-betegek nem panaszkodnak fulladásról még súlyos hypoxaemia mellett sem, de a legkisebb terhelésre is (például néhány méter séta a kórteremben) súlyos légszomj, sőt syncope alakulhat ki. Közismert, hogy a COVID-19-pneumonia gyorsan megy át életveszélyes állapotba. Igazolódott, hogy a súlyos hypoxaemia az intenzív osztályos felvétel és a kórházi halálozás szempontjából független prognosztikus tényező [8]. Az alveolocapillaris O<sub>2</sub>-felvételi zavar valós mértékének felismerése tehát fontos, ezért érdemesnek látszik röviden áttekinteni, hogy milyen okok magyarázhatják a dyspnoe felléptének elmara-dását súlyos hypoxaemiában.

Az ismertetett esetben a 35 Hgmm-es PaO<sub>2</sub> nem vezetett dyspnoéhoz, igaz, az SaO<sub>2</sub> 90%-os volt. A Hb fiziológias O<sub>2</sub>-affinitása (p50 = 26 Hgmm) mellett 35 Hgmm-es PaO<sub>2</sub> esetében 70% körüli SaO<sub>2</sub> volna mér-



1. ábra | Hetvenöt éves asszony COVID-19-pneumoniájának CT-képe

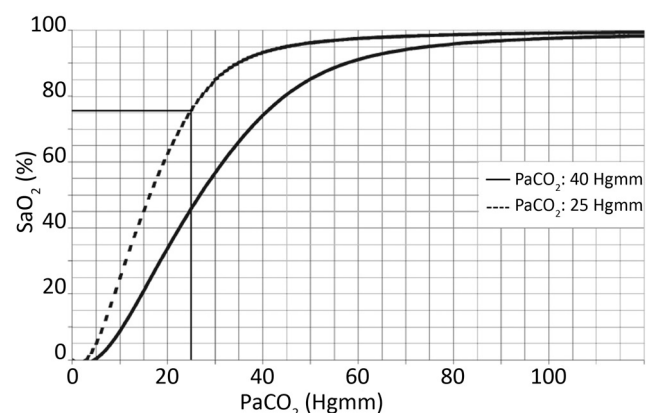


2. ábra | Az alveolaris parciális oxigénnyomás (PaO<sub>2</sub>) és a ventiláció összefüggése ([12] irodalom alapján)

hető. A dyspnoe elmaradása mellett tehát a beteg  $\text{SaO}_2$ -je is a valószínűleg messze jobb alveolocapillaris oxigenizációt sejtetett. A dyspnoe kényelmetlen, nehéz vagy fárasztó légzést jelent. Legerősebb ingere az akut hypercapnia [9], de kiválthatják – más afferens ingerek mellett – a tüdő feszítési receptorai is. Akut hypercapnia hatására fokozódik a periventiláció. Az akut hypercapniával szemben a hypoxaemia csak gyenge inger a légszomj kialakulásában [10]. Ha például – változatlan  $\text{PaCO}_2$  mellett – a  $\text{PaO}_2$  95 Hgmm-ről 65 Hgmm-re csökken, a kialakuló dyspnoe csak minimális mértékű [10, 11]. Hypoxaemiára a szervezet a légzési térfogat (hyperpnoe) és a légzési frekvencia (tachypnoe) fokozásával válaszol, vagyis a hypoxaemiára adott élettani válasz a hyperventiláció, nem feltétlenül a dyspnoe (2. ábra) [12]. Az ismertetett esetben sem igazolódott hypercapnia, sőt a pH alkalikus irányban tolódott el (pH = 7,51). A vérgázváltozásokat illetően tehát erős dyspnoeinger nem állt fenn.

### A „happy hypoxaemia” okai COVID-19-pneumoniában

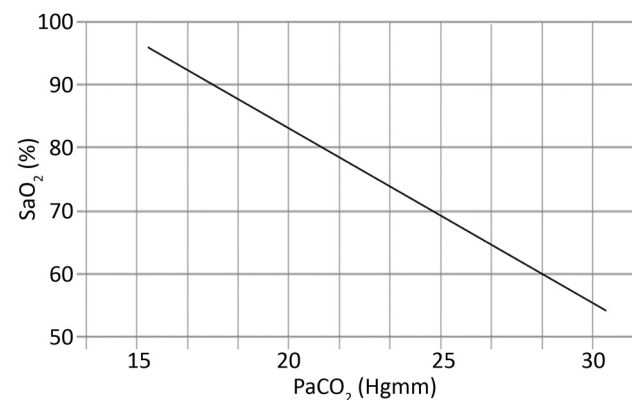
Egy több mint 1000 beteg kórlefolását elemző közleményben arról számoltak be, hogy a betegeknek csak a 18,7%-a volt dyspnoés annak ellenére, hogy a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  arány (alveolocapillaris  $\text{O}_2$ -felvétel) szinte kivétel nélkül mindenkiben jelentősen csökkent (430 felettiről <300-ra); a betegek 86%-ában kóros volt a CT-lelet is (pneumonia), és 41%-uk  $\text{O}_2$ -terápiát is igényelt [13, 14]. Nyugalomban dyspnoe nélküli súlyos hypoxaemia előfordulhat pulmonalis arteriovenosus malformációkban (intrapulmonalis jobb-bal sönt) vagy intracardialis jobb-bal sönt keringést okozó vitiumokban [15]. Ezen állapotokban közös, hogy a  $\text{PaO}_2$  csökkenése a  $\text{PaCO}_2$  egyidejű változása nélkül (vagy csökkenése mellett) alakul ki, és a tüdő tágulékonyosága is többé-kevésbé megtartott, a különféle mellkasfali és pulmonalis feszítési receptorok nem aktiválódnak. Gattinoni és mtsai [6] számoltak be



3. ábra | Hypocapniában (alkalosisban) fokozódik a hemoglobin affinitása  $\text{O}_2$  iránt. Súlyos hypoxaemiában (pl. 35 Hgmm) közel 80%-os  $\text{SaO}_2$  mérhető. Normocapnia mellett ilyenkor az  $\text{SaO}_2$  közel 50%-ra csökkenne ([17] irodalom alapján)

arról, hogy a COVID-19-fertőzést követő kiterjedt pneumoniában is gyakran közel fiziológiás marad a tüdő tágulékonyosága, miközben az alveolocapillaris rendszerben rohamszerűen gyors és a jobb-bal sönt keringés arányát fokozó angiogenezis zajlik [16]. Az oxihemoglobindisszociációs görbe lefutásának változásai COVID-19-pneumoniában az artériás hypoxaemia hatására fellépő alveolaris hiperventiláció miatt csökken a  $\text{PaCO}_2$ . Hypocapniában [3] a Hb  $\text{O}_2$  iránti affinitása fokozódik (3. ábra) [17], tehát minden adott  $\text{PaO}_2$ -értékhez magasabb  $\text{SaO}_2$ -érték tartozik, mint normocapnia mellett. Ez részben megmagyarázza, hogy COVID-19-ben miért jár viszonylag elfogadható  $\text{SaO}_2$ -vel a súlyos, életveszélyesen alacsony  $\text{PaO}_2$  [7, 18]. A 4. ábra érzékelteti, hogy adott  $\text{PaO}_2$  (az ábrán 50 Hgmm) mellett a csökkenő  $\text{PaCO}_2$  önmagában elegendő az  $\text{SaO}_2$  emelkedéséhez. Ha a  $\text{PaCO}_2$  például 22 Hgmm, az 50 Hgmm-es  $\text{PaO}_2$  közel 90%-os  $\text{SaO}_2$ -vel jár együtt, bár 40 Hgmm-es (élettani)  $\text{PaCO}_2$  mellett az  $\text{SaO}_2$  80% alatt maradna. Az alacsonyabb  $p50$  melletti jobb szaturáció kedvez az oxigénfelvételnek a beteg tüdőben, hiszen kisebb parciális nyomás mellett több oxigén kötődik meg, így adott Hb-koncentráció és keringési perctérfogat mellett emelkedhet az oxigénszállítás a szövetek felé. Az alacsony  $p50$  azonban a periférián sem kedvez az oxigénleadásnak, a capillaris vér parciális  $\text{O}_2$ -tenziója is jelentősen csökken. Következésképpen csökken a capillaris  $\text{O}_2$ -sejt- $\text{O}_2$  gradiens, és a szöveti  $\text{O}_2$ -fluxus alacsonyabb. Részben ez magyarázza a viszonylag megtartott  $\text{O}_2$ -szaturáció melletti alacsony teherbírást. Az  $\text{SaO}_2$ -mérések – nem beszélve az  $\text{SpO}_2$  (pulzusoximetria)-mérésekről – eredménye tehát csak a fennálló hiperventiláció (tachypnoe, hyperpnoe, alacsony  $\text{PaCO}_2$ , pH) tükrében értékelhető. Az eddigiekből nyilvánvaló, hogy ha csak lehet, a beteg oxigénellátottságát célszerű ismételt artériásvérgáz-meghatározásokkal ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH) ellenőrizni.

A súlyosan hypoxaemiás COVID-19-pneumoniásokban elmaradó légszomj okaként a hypocapnia mellett említenek más mechanizmusokat is. A szaglász- és az ízér-



4. ábra | A  $\text{PaCO}_2$  és az  $\text{SaO}_2$  közötti inverz összefüggés vérben, magaslati körülmények között, körülbelül fél atmoszférás légköri nyomáson ([7] irodalom alapján)

zés jellegzetes kiesése az ingereket közvetítő neuralis struktúrák vírusos gyulladásával függ össze. Ugyanezt igazolták a nervus glossopharyngeusszal és a glomus caroticummal kapcsolatban is [19]; az utóbbi struktúráknak lényeges szerep jut a légzőközpont afferentációjában. Elmaradhat a tüdő feszítési receptorainak kóros ingerülete is, mivel COVID-19-pneumóniában – az esetek mintegy felében – a megbetegedett tüdő tágulékony-sága (compliance) alig csökken [6, 13], szemben a „klasszikus” felnőttkori respirációs distressz szindrómával, melyben a tüdőtágulékony-ság rendszerint kórosan alacsony. Tekintettel az alacsony PaO<sub>2</sub>-értékre és a súlyosan csökkent diffúziós kapacitásra, COVID-19-pneumóniában a minimális terhelés is gyors további deszaturációt idéz elő, így a betegek minimális mozgása, terhelése vagy akár egy belázasodás kritikus oxigénhiányos állapothoz vezethet, ami akár fatális lehet. Miután a beteg nem feltétlenül érzi a hypoxiát, a kezelőorvosnak szükséges erre odafigyelnie, esetleg a beteg mozgásának korlátozásával is (például nem mehet ki a WC-re). Ezt szem előtt kell tartani a betegek kezelése során.

*Anyagi támogatás:* A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* L. Gy. kezdeményezte a kézirat megírását és írta az eredeti kéziratot. L. J. gyakorlati és intenzív terápiás tapasztalatokkal és a szöveg javításával járult hozzá a kézirathoz. S. Z. volt a beteg kezelő szakorvosa, és pulmonológiai tapasztalatokkal támogatta a kézirat létrejöttét. L. A. intenzív terápiás tapasztalatokkal és a szöveg javításával járult hozzá a kézirathoz. M. V. kezdeményezte L. Gy.-gyel együtt a kézirat létrejöttét és javította a szöveget. A cikk végleges változatát valameny-nyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.

- [2] Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 837–840.
- [3] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 2020: 356–360.
- [4] Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, et al. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38: 2243.e5–2243.e6.
- [5] Ottestad W, Seim M, Maehlen JO. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020 Apr 11; 140(7). Doi: 10.4045/tidsskr.20.0299. [English, Norwegian]
- [6] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 1299–1300.
- [7] Ottestad W, Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesthesia* 2020; 125: e280–e281.
- [8] Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95: 1138–1147.
- [9] Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, et al. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 20–32.
- [10] Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1547–1553.
- [11] Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol.* 1986; 61: 906–911.
- [12] Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest.* 1970; 49: 1061–1072.
- [13] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1099–1102.
- [14] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020; 382: 1708–1720.
- [15] Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, et al. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21: 198.
- [16] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 120–128.
- [17] Kelman GR, Nunn JF. Nomograms for correction of blood PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH, and base excess for time and temperature. *J Appl Physiol.* 1966; 21: 1484–1490.
- [18] Woyke S, Rauch S, Ströhle M, et al. Modulation of Hb-O<sub>2</sub> affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2021; 40: 38–39.
- [19] Divani AA, Andalib S, Biller J, et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20: 60.

(Losonczy György dr.,  
Budapest, Tömő u. 25–29., 1083  
e-mail: losonczygyrgy@gmail.com)