

Posztakut COVID-19 szindróma

Szekanecz Zoltán dr.¹ ■ Vályi-Nagy István dr.²

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

²Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

A posztakut COVID-19 szindróma (PACS) az akut betegséget követő 4–12 hét szubakut, tünetes szakasz, valamint az ezt követő krónikus poszt-COVID-időszaknak az együttesét jelenti. A PACS különböző általános tünetekkel és szervi (pulmonalis, cardiovascularis, neuropszichiátriai, endokrin, mozgásszervi, bőrgyógyászati, renalis) manifesztációkkal jár. Ebben az összefoglalóban áttekintjük a PACS kialakulásához vezető patogenetikai és rizikótényezőket. Bemutatjuk a klinikumot és a diagnosztikát. A PACS ellátása alapvetően háziorvosi feladat, mely a szervi tünetek gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléséből, multidiszciplináris rehabilitációból és gondozásból áll. Kitérünk a házi-orvos feladataira, a szakellátásba történő beutalás indokaira és a poszt-COVID-hálózat létrehozásának és működtetésének szükségességére is.

Orv Hetil. 2021; 162(27): 1067–1078.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, COVID-19, posztakut COVID-19 szindróma, szervi tünetek, multidiszciplináris team, poszt-COVID-19-hálózat

Post-acute COVID-19 syndrome

Post-acute COVID-19 syndrome (PACS) includes the subacute, symptomatic phase 4–12 weeks after acute COVID-19 as well as the subsequent chronic post-COVID-19 period. PACS is associated with various general symptoms and organ (pulmonary, cardiovascular, neuropsychiatric, endocrine, musculoskeletal, dermatological, renal) manifestations. In this summary, we review the pathogenetic and risk factors leading to the development of PACS. We present the clinical picture and diagnostics. PACS should usually be managed by the general practitioner. The management of PACS includes pharmacological and non-pharmacological treatment, multidisciplinary rehabilitation and regular follow-ups. Here we also discuss the tasks of the general practitioner, the reasons for referral to specialists and the need to set up and operate a post-COVID-19 network.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome, organ symptoms, multidisciplinary team, post-COVID-19 network

Szekanecz Z, Vályi-Nagy I. [Post-acute COVID-19 syndrome]. Orv Hetil. 2021; 162(27): 1067–1078.

(Beérkezett: 2021. április 10.; elfogadva: 2021. május 5.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzin-konvertáló enzim; CK = (creatin kinase) kreatin-kináz; COVAN = COVID-19-asszociált nephropathia; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; cTn = cardialis troponin; DLCO = (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) szén-monoxid-diffúziós tüdőkapacitás; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; EKG = elektrokardiográfia; ENG = elektroneurográfia; HRCT = (high-resolution CT) nagy felbontású CT; IFN γ = interferon- γ ; IL = interleukin; LDH = laktátdehidrogenáz; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; MIS = multiszisztémás inflammációs szindróma; MRI = (magnetic resonance imaging)

mágnesesrezonancia-képképzés; NF κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; NLRP3 = (NOD-[nucleotide-binding oligomerization domain], LRR-[leucine-rich repeat] and pyrin domain-containing protein 3) nukleotidkötő oligomerizációs domént, leucingazdag ismétlődést és pirindomént tartalmazó protein-3; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriuretikus peptid; PACS = posztakut COVID-19 szindróma; PICS = (post-intensive care syndrome) posztintenzív terápiás szindróma; PaO $_2$ = parciális oxigénnyomás az artériás vérben; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; TGF β = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TNF α = (tumor necrosis factor alpha) tumornekrózisfaktor-alfa

Már 2020 őszén írtak arról, hogy amíg a COVID-19-ben szenvedő betegek nagy része meggyógyul, néhány betegben hetekig, esetleg évekig szervi károsodások és klinikai tünetek, elsősorban fáradtság, légszomj, mellkasi fájdalom, cardiovascularis eltérések, kognitív diszfunkció, mozgásszervi panaszok maradnak meg, melyek az életminőség jelentős romlásában nyilvánulnak meg [1–4]. A hazabocsátást követően, az intermedier szakaszban észlelt tüdőkárosodás arányát a betegek között akkor kevesebb mint 10%-ra becsülték [2], ami ma már 30–80%-ra tehető [3]. A COVID-19 önmagában is nagy terhet ró az egészségügyre és a társadalomra. A betegségen átesett, de még tünetekkel és szervi elváltozásokkal rendelkező betegek még tartós gondozást, rehabilitációt igényelnek [2, 3]. A közelmúltban négy országos intézet munkatársai egy gondozási protokollt is összeállítottak [5].

Ami a definíciókat illeti, az *akut COVID-19* legfeljebb 4 hétig tart. A *posztakut COVID-19 szindróma* (PACS) elnevezés a tünetek felléptét követő 4 héten túl is fennmaradó tüneteknek és a károsodásoknak az összességét jelenti. Az utóbbin belül további két szakaszt különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közötti *szubakut* vagy *tünetes COVID-19*-et és a 12 héten túl is fennmaradó tünetekkel jellemzett *krónikus* vagy *poszt-COVID-19 szindrómát*. A PACS igazolásához ki kell zárni az egyéb, hasonló klinikai képet mutató kórképeket. A szintén elterjedt *hosszú (long) COVID-19* elnevezés az akut és szubakut tünetes COVID-19, valamint a krónikus poszt-COVID-19 szindróma együttesét jelenti (1. ábra) [3, 5, 6].

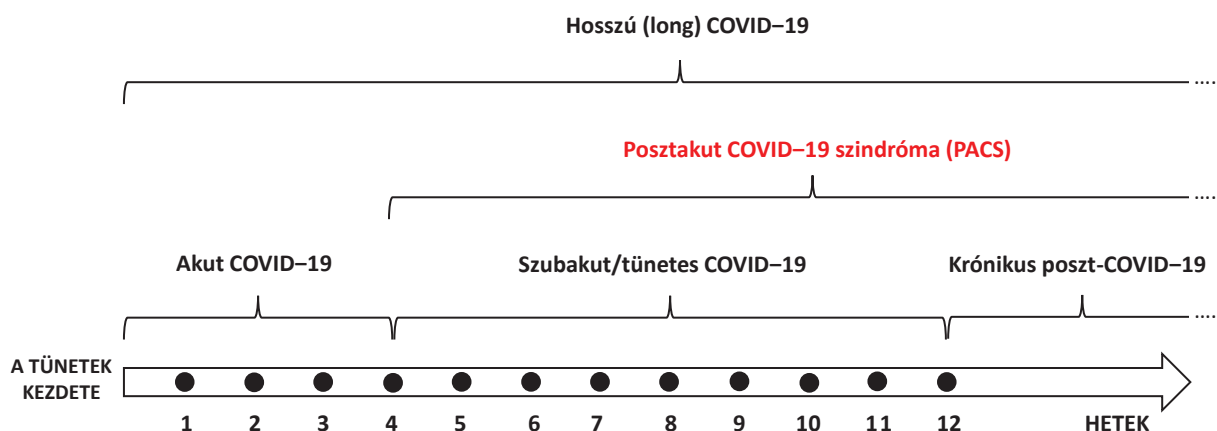
Ebben az összefoglalóban, a teljesség igénye nélkül, áttekintjük a COVID-19-fertőzést követően fennálló PACS kialakulásának, epidemiológiájának, klinikumának, kezelésének és gondozásának főbb jellemzőit. Már itt leszögezhetjük, hogy a PACS multisztémás betegségnek tekinthető, mely az egész beteg holisztikus szemléletű kezelését igényli [6].

A posztakut COVID-19 szindróma etiopatogenezise és rizikótényezői

A PACS kialakulásához elsődlegesen a súlyos SARS-CoV-2-fertőzéssel együtt járó sejtkárosodás, a kifejezett természetes immunválasz, a gyulladásos mediátorok (citokinek, bradikinin) nagyfokú termelődése, az erek gyulladása (endothelitis), a fokozott angiogenezis és a szervi microthrombusok kialakulásához vezető prokoaguláns állapot tartós fennmaradása vezet [7–12].

Röviden, a SARS-CoV-2 egyrészt direkt módon aktiválja a természetes (innate) immunrendszert, másrészt az epithelsejteken az NFκB-n keresztül az adaptív immunitást, az NLRP3-inflammaszómán keresztül pedig az autoinflammációt váltja ki [9]. Ennek következtében az aktivált makrofágok, neutrofilek és T-sejtek számos citokint, elsődlegesen az interleukin-1 (IL1)-et, IL2-t, IL6-ot és a tumornekrózisfaktor-α-t (TNFα) termelik. Emellett IL4, IL7, IL10, interferon-γ (IFNγ) és kemokinek is termelődnek a citokinvihar során [8, 9]. Az ún. bradikininvihar, mely az ACE2 fokozott termelődésével függ össze, vascularis eltéréseket okoz, ami hypotensióban, arrhythmiában nyilvánul meg [10]. A szervekben, így elsősorban a tüdőben, endothelitis, az erek túlbujánzása (angiogenezis) figyelhető meg [11]. Az agyi és a perifériás idegek kisereinek gyulladását és átteresztőképességük megnövekedését (vascularis „leak”) is leírták, ami a neuropszichiátriai tünetek hátterének patológiai alapját jelentheti [13]. Emellett az említett citokinek révén aktiválódik a komplementrendszer is [14]. Egyes komplementfehérjék, elsősorban a C3a és a C5a révén aktiválódik a véralvadási kaskád is [11, 12, 14]. Fokozódik a thrombocytaaggregáció, és a véralvadási kaskád felgyorsulásával együtt a szervekben microthrombusok alakulnak ki [11].

A fent említett súlyos gyulladásos kaskád, melyet a citokinvihar és a multisztémás inflammációs szindróma (MIS) jellemez, a tünetek kezdetétől számítva általában



1. ábra | A COVID-19 akut, szubakut és krónikus eseményeinek nevezéktana
 COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

2 héttel később fejlődik ki [8, 9]. Meg kell azonban jelezni, hogy a valódi citokinvihar/MIS az összes beteg csupán 2%-ában, az intenzív terápiát igénylő súlyos esetek 5–11%-ában alakul ki [15]. Ezekben a betegekben a klinikai, radiológiai kép és a gyulladásos biomarkerek (CRP-, D-dimer-, ferritin-, fibrinogén-, esetleg IL6-szint) alapján igazolni kell a MIS és a microthrombosisok fennállását [8, 16]. A kórképet effektív gyulladásgátló és immunszuppresszív terápiával kezelni kell [8, 9, 17]. Valószínű, hogy a súlyosabb lefolyású betegséggel küzdőkben nagyobb valószínűséggel alakul ki PACS [2, 3, 8, 17].

Kérdéses, hogy a PACS kialakulásában magának a vírusnak mennyire van szerepe. Természetesen a fent leírt patológias mechanizmusok mindegyike a vírus által generált gyulladásos kaskád, valamint a virális toxicitás következtében alakul ki [18]. Replikációra képes, fertőző SARS-CoV-2-t 3 hét után már nem tudtak izolálni a betegekből [18]. Ezek alapján is valószínű, hogy a PACS kialakulásában már inkább a vírustól független gyulladásos, thromboticus események, mintsem maga a vírusfertőzés játszik szerepet [3, 18].

A súlyos, intenzív terápiát igénylő betegekben egyre jobban definiált entitás a „post-intensive care syndrome” (PICS). A fertőzés és a következményes immunológiai, gyulladásos, thromboticus jelenségek mellett a kritikus állapotú betegekben az intenzív osztályos ápolás, kiemelten az intubálás (mint a kimenetel független tényezője), az immobilitás, a másodlagos szuperinfekció és más tényezők következtében elsődlegesen fizikai, kognitív és pszichiátriai tünetek formájában jelentkező, elhúzódó állapot alakulhat ki [3, 5, 19, 20]. Ezt az állapotot korábban más kritikus fertőzések esetében is leírták [19, 20].

Gyakran felmerülő kérdés, hogy miért alakul ki PACS egyes, COVID-19-en átesett betegekben, míg másokban nem. Bár PACS akár a legenyhébb COVID-19 után is kialakulhat [6], a súlyosabb lefolyású akut COVID-19 kifejezettebb vírusterhelése, a perzisztáló viraemia, a gyenge antivirális immunválasz, a COVID-19 relapsusa, SARS-CoV-19-reinfekció, a citokinvihar elhúzódása, a pszichés stressz egyaránt szerepet játszhat abban, hogy egyes betegekben PACS alakul ki [3, 6].

Összefoglalva, az akut COVID-19, majd a következményes PACS kialakulásában domináló kóreltani és rizikótényezők a következők [3, 6, 20]:

- a vírus által generált természetes és adaptív immunválasz;
- a citokinvihar/MIS;
- a vírus direkt szöveti toxicitása;
- az endothel- és microvascularis károsodás;
- a véralvadási kaskád aktiválódása és microthrombosisok;
- a vírusfertőzés és a bradikininvihar következtében megváltozott ACE2-szabályozás;
- intenzív terápiában részesülőkben a PICS-hez vezető egyéb tényezők;
- azok a rizikófaktorok, amelyek elősegítik az akut COVID-19 elhúzódását.

A posztakut COVID-19 szindróma epidemiológiája

A PACS bármelyik, COVID-19-en átesett betegben kialakulhat [6]. Hazai adatok egyelőre nincsenek a PACS epidemiológiájára vonatkozóan. Összesen 38 amerikai centrumból származó 1250, a betegséget túlélő és a kórházból távozó betegnél a tünetek kezdetétől számított 60 nappal elemezték a betegség kimeneteli mutatóit. A PACS időszakában a betegek csaknem 7%-a elhunyt, és 15%-uk újbóli kórházi felvételt igényelt. Összesen 488 betegnél sikerült telefonos kikérdezést végezni. A 60 nap elteltével a betegek egyharmadában álltak még fenn tartós tünetek. Közülük 19%-ban a tünetek romlottak [21].

Egy olasz vizsgálatban 143, a kórházból gyógyultan távozó betegben átlagosan 60 napos követés kapcsán 87%-ban maradtak fenn tünetek. Az életminőség csökkenését a betegek 44%-ában igazolták [22]. Hasonló adatok születtek a sorrendben 110, 277, 183, illetve 100 COVID-19-túlélőn végzett brit [23], spanyol [24], amerikai [25], illetve francia tanulmányban [26]. Végül egy nagy, Vuhanban (Kína) végzett prospektív tanulmányban 1733, COVID-19-en átesett beteget vizsgáltak 6 hónappal (!) a tünetek kezdete után. A betegek háromnegyede jelzett legalább egy tünetet [27].

Újabb derült ki, hogy a középkorú nők esetében lehet a legmagasabb rizikója annak, hogy tartós PACS-tünetek maradnak fenn. A klinikai képet a fizikai és a pszichés tünetek alapján súlyosság szerint osztályozva 17%-ban nagyon súlyos, 21%-ban súlyos, 17%-ban közepesúlyos és 46%-ban enyhe kórkép alakult ki [28].

A posztakut COVID-19 szindróma klinikuma és diagnosztikája

Általános elvek: a tünetek epidemiológiája

A fő tünetcsoportokat az 1. táblázat mutatja. A nők aránya a különböző vizsgálatokban 37–56% volt. Legalább 1 tünete a betegek 33–87%-ának, 3 vagy több tünete 55%-uknak volt. Korábban a betegek 54–58%-a igényelt oxigénterápiát, ebből 15–30% noninvazív, míg 1–5% invazív lélegeztetést. A betegek 4–32%-a igényelt intenzív osztályos ellátást [3].

Az említett amerikai vizsgálatban a lépcsómászaskor jelentkező légszomj volt a leggyakoribb tünet (23%), amelyet a tartós köhögés (15%) és a szaglász-, ízérzésvésztes követett (13%) [21]. Az olasz tanulmányban a fáradtság volt a leggyakoribb (53%), amelyet a légszomj (43%), az ízületi (27%) és a mellkasi fájdalom követett (22%) [22]. A többi tanulmányban a fáradtság, a légszomj és a neuropszichiátriai eltérések (poszttraumásstressz-zavar, szorongás, depresszió, alvászavar) a követett betegek legalább 30%-ában jelentkeztek [3, 23–27].

1. táblázat | A PACS klinikai manifesztációi (a [3] alapján)

Szervrendszer	Kórképek, tünetek
Általános	Gyengeség Láz Általánosult fájdalom
Légzőszervi	Légszomj Köhögés
Szív-ér rendszeri	Mellkasi fájdalom Palpitatio
Neuropszichiátriai	Szorongás/depresszió Alvászavar Poszttraumásstressz-zavar Ízérzés/szaglás vesztese Fejfájás
Gastrointestinalis	Hasi fájdalom Hasmenés Hányinger, hányás
Vese	Veseelégtelenség (akut)
Endokrin/anyagcsere	Diabetes mellitus Thyreoiditis Osteoporosis
Bőr	Hajhullás Kiütés
Mozgásszervi	Ízületi fájdalom Izomfájdalom
Hematológiai	Thromboembolia

PACS = posztakut COVID-19 szindróma

A légzőszervek eltérései

Patológiai szempontból a tüdő gyulladásában és károsodásában virális és attól független tényezők vesznek részt. A SARS-CoV-2 megfertőzi az alveolaris epithel- és endothelsejteket. Emellett a vírusellenes immunválasz és a szöveti gyulladás, a lymphocyták, neutrofilek beáramlása alakul ki, ami végső soron először lokalizált, majd kiterjedt fibrosishoz vezet [7–9]. A fibrosis kialakulásában elsődleges szerepe van az IL6-nak és a transzformáló növekedési faktor- β -nak (TGF β) [29]. A gyulladás és a fibrosis a bakteriális felülfertőződés táptalaja [30]. A COVID-19 következtében kialakult tüdőkárosodás nagyban hasonló a más okból kialakuló, előrehaladott tüdőfibrosishoz [29]. A betegek 20–30%-ában a tüdőben is micro- és macrothrombosis alakul ki, az endothelkárosodással és a microangiopathiával együtt [11, 12].

A különböző tanulmányokban nehézlégzés 42–66%-ban, köhögés 2–21%-ban figyelhető meg, és 8 héten túl is fennmaradhatnak [6, 21, 22, 26, 27]. A betegek 6–7%-a még hónapok után is otthoni oxigént, illetve alváskor légzéstámogatást igényelt [21]. Csökkent a terhelhető-

ség is: a kínai vizsgálatban a 6 perces sétateszt 6 hónap után a betegek mintegy egynegyedében kóros volt [27]. A PICS-betegek jelentős részénél csökkent diffúziós kapacitás (DLCO), restriktív légzésvizsgálatra utaló légzésfunkciós lelet, a képalkotókon pedig a tejüveghomály és a gyulladás következtében fibrosis (lépésméztüdő) maradt meg a követés során is. A DLCO csökkenése a leggyakoribb élettani eltérés, amely arányos a korábbi akut betegség súlyosságával [27, 31]. A COVID-19 lezajlása után 6 hónappal a betegek felében látható még a nagy felbontású CT-n (HRCT) legalább egy laesio, a leggyakrabban tejüveghomály [27]. Az akut szakban elsősorban a tüdőalapon kialakuló gyulladásos elváltozások normál-körülmények között heteken belül felszívódnak. Egy tanulmányban 6 héttel az elbocsátás után a betegek 88%-ában volt még kimutatható laesio [2, 27]. Az intubáció és a tracheotomia szorosan összefüggnek a későbbi tartós légzőszervi panaszok fennmaradásával [2]. Egy nagy spanyol vizsgálatban a tracheotomián átesett betegeknek csak a felét sikerült leszoktatni a mechanikus lélegeztetésről [32]. A progresszió vagy a javulás követésére otthoni pulzoximetria, légzésfunkciós vizsgálat, 6 perces sétateszt és HRCT javasolt [21, 22, 26, 27].

Szív- és érrendszeri manifesztációk

A poszt-COVID cardiovascularis szövődmények kialakulásában a direkt vírusátvitel (sejtinvázió) mellett az ACE/ACE2 arány megváltozása (részben a bradikinin-vihar miatt), illetve a szívmot, a pericardiumot és az ingervezető rendszert érintő gyulladás vesz részt [9, 33, 34]. A vírus valóban kimutatható az elhunyt betegek kétharmadának szívében [35]. A gyulladás a szívizomsejtek elhalásához és a szívizom elzsírosodásához, fibrosishoz vezet [9, 33, 34]. A szívizom és az ingervezető rendszer gyulladása, fibrosisa miatt 're-entry' arrhythmia alakul ki [36]. Ismeretes, hogy a proinflammatoricus citokinek proarrhythmogen hatásúak [36]. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer diszfunkciója, a felborult ACE/ACE2 egyensúly következtében – döntően bradikininmediált útvonalon – vasodilatatio, hypotensio, hypokalaemia és következményes arrhythmia, szívélgtelenség, tüdőoedema alakulhat ki [9, 10]. Cardialis MR-vizsgálatokkal 2 hónappal a kórházi elbocsátást követően a betegek csaknem 60%-ában mutattak ki tartós myocarditist [37]. Mindenesetre ezek a szövődmények is összefüggnek a súlyossággal, mert tünetmentes vagy enyhe tünetekkel járó SARS-CoV-2-fertőzésen átesett sportolóknál az MRI csak 15%-ban mutatott ki fennálló szívizomgyulladást [3, 37]. A tartós cardiovascularis tünetek esetén rendszeres klinikai, EKG- és echokardiográfias követés javasolt [3].

A különböző felmérésekben, a fenti mechanizmusok következtében, mellkasi fájdalom 60 nap után a PACS-betegek 20%-ában volt igazolható [22]. Palpitatio 6 hónapot követően a betegek 9%-ában volt észlelhető [27].

Neuropszichiátriai tünetek

A neuropatológiai eltérések között a direkt vírushatás, a szisztémás gyulladás, a microvascularis „leak” és thrombosis, a neuroinflammatio és a neurodegeneratio egyaránt szerepet játszik [3, 11–13]. Más típusú koronavírusok esetén sikerült kimutatni virális elemeket az agyban [38], de a SARS-CoV-2 esetében nincsenek még ezt megerősítő adatok. Mindenesetre a vírus direkt módon károsítja a vér–agy és vér–liquor gátakat, ami kedvez a neuroinflammatio és a vascularis károsodások kialakulásának [11, 13]. Az agyban memória-T-sejt-felhalmozódást és proinflammatoricus citokinek mutattak ki [39]. A magas citokinszinteknek tulajdonítják az elhúzódó vagy később jelentkező kínzó, migrénszerű fejfájást is [3, 39]. A microvascularis károsodásról már volt szó [13]. Mindenesetre ilyen eltéréseket találtak a nervus olfactoriusban is [13], ami – azzal együtt, hogy a vírus az olfactorius epithelsejteket is megfertőzi [40] – magyarázza a szaglászavart. Számos PACS-beteg számol be „ködös agyról” („brain fog”), tompaságról, amelyet ma elsősorban a poszttraumásstressz-zavar következményének tartanak [41].

A kritikus állapotú betegekben az elbocsátást követően 24–40%-ban marad fenn klinikailag jelentős szorongás és/vagy depresszió, 25–30%-ban alvászavar, 20–30%-ban kognitív diszfunkció, 5–38%-ban fejfájás és 7–22%-ban a szaglás és az ízézés zavara [3, 21–23, 26, 27, 42]. A legkínzóbb a fejfájás, mely 6 hét után 38%-ban jelentkezhet, és gyakran nem reagál fájdalomcsillapítókra [3, 39]. A szaglás és az ízézés zavara 6 hónap után is fennmaradhat a betegek egytizedében [21, 27]. A „brain fog” és a kognitív zavarok fluktuálhatnak vagy stabilan fennállhatnak, és a koncentráció nehézségével, memóriazavarokkal, szóértési nehézségekkel járnak [43]. Egy olasz vizsgálatban több mint 400 betegben 1 hónappal a hazabocsátás után a betegek 56%-ában még fennállt legalább egy, pszichiátriai jellegű tünetcsoport [44]. Egy nagy, több mint 60 ezer beteget magában foglaló amerikai tanulmányban a COVID-19-diagnózis utáni 14–90 napos időszakban az első vagy visszatérő pszichiátriai kórkép incidenciája 18% volt [45]. Összességében annak veszélye, hogy 90 napon belül új pszichiátriai betegség alakul ki, 5,8%, ami magasabb, mint influenza- vagy más légúti fertőzések után [45]. A neurológiai kórképek közül COVID-19 után megnő az ischaemiás vagy vérzéses stroke, a hypoxiás agyi károsodás, a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, a „critical illness” (kritikus állapothoz társuló) polyneuropathia, a myopathiák és az akut disszeminált myelitis gyakorisága – ezek elhúzódhatnak, és tartós rehabilitációt igényelnek [3, 46]. A közelmúltban megjelent, legnagyobb eddigi vizsgálatban több mint 230 ezer, COVID-19-en átesett beteg közül 6 hónap eltelte után 34%-ukban maradtak meg neuropszichiátriai tünetek. Közülük 13%-ban új keletű volt a betegség. A súlyos COVID-19-betegekben a neuropszichiátriai tünetek tartós fennmaradásának rizikója 1,6-szorosa volt annak, amit az enyhébb fertőzés kapcsán észleltek [42].

Gyomor-bél rendszeri eltérések

Az ilyen tünetek PACS-ban ritkák, legfeljebb hasmenés fordulhat elő. Komolyabb gyomor-bél rendszeri vagy hepaticus eltérések nincsenek [23]. A vírus a széklettel viszont tartósan ürül: a vírus-RNS-t a fertőzés kezdetét követő 28 nappal is észlelték a székletben [47]. A COVID-19 potenciálisan megváltoztatja a bélmikrobiomot, és az opportunisták fertőző baktériumok relatív szaporodása figyelhető meg [48]. Mindezek miatt a gyógyulás után 1–10%-ban hasmenés marad fenn [23, 27]. Jelenleg folynak vizsgálatok a COVID-19 után fennmaradó gyomor-bél rendszeri tünetek, elsősorban az irritábilisbél-szindróma és a dyspepsia vonatkozásában [3].

Vesebetegségek

A SARS-CoV-2-t izolálták a veseszövetből, és az elhunytak boncolásakor a leggyakrabban akut tubularis nekrozist látnak [49]. Az akut vesekárosodás a legtöbb COVID-19-betegnél visszafordul a gyógyulás után, de az eGFR csökkenése 6 hónap után PACS esetén gyakran kimutatható [3, 49]. Egy új entitást is definiáltak: a COVID-19-asszociált nephropathia (COVAN) a fokális szegmentális glomerulosclerosis egyik speciális variánsa, mely akut tubularis nekrozishoz vezet. A COVAN kialakulásában az interferonoknak és kemokineknek lehet patogenetikai szerepük [50]. A veseartériák microvascularis, microthromboticus eltérései is vesekárosodáshoz vezethetnek [51].

Endokrin és anyagcsere-eltérések

Ezek a manifesztációk direkt vírushatás, gyulladás révén vagy iatrogén hatásra alakulhatnak ki. Szublinikai diabest a vírusfertőzés aktiválhat, a hasnyálmirigy β -sejtjeinek tartós károsodása eddig nem igazolódott [52]. Insulinrezisztencia a leginkább másodlagosan, a gyulladás következtében alakul ki [52]. Sajnos az újonnan kialakuló diabetes általában az akut COVID-19-szak lezajlása után sem reverzibilis [52]. Tartósan fennálló COVID-19 és a PACS, a szisztémás gyulladás, immobilizáció, kortikoszteroidkezelés, D-vitamin-hiány, valamint a korábban már szedett antioszteoporotikumok kihagyása következtében csökken a csont ásványianyag-tartalma is [53].

Szubakut thyreoiditist szintén leírtak hetekkel a COVID-19 tüneteinek megszűnése után [54]. A latens thyreoiditis a SARS-CoV-2-fertőzés által indukált autoimmunitás révén manifeszt Hashimoto- vagy Graves-Basedow-betegséggé alakulhat, melyek ezt követően tartósan fennállnak [55].

Bőrgyógyászati kórképek

Különböző bőrtünetek az akut COVID-19-es betegek 15%-ában, utána a szubakut-krónikus szakban a 64%-ukban kialakultak [3, 27]. A PACS-ot illetően 6 hónappal a

fertőzés után már csak a betegek 3%-ában észleltek bőrkiütéseket [27]. A leggyakoribb bőrgyógyászati tünet a hajhullás, mely a betegek 20–22%-ában észlelhető a PACS-stádiumban [26, 27]. Az alopecia hátterében telogen effluviumot vagy a stressz szerepét vetették fel [27]. Az esetleges immunológiai vagy gyulladásos patogenezis egyelőre nem igazolt.

Mozgásszervi tünetek

A vírusellenes immunitás és a gyulladás következtében mozgásszervi tünetek is fennmaradhatnak. Az említett olasz vizsgálatban az arthralgia a PACS-betegek 27%-ában volt kimutatható [22]. Összességében a különböző vizsgálatokban ízületi fájdalom 5–27%-ban, myalgia 2–19%-ban jelentkezett és maradt fenn [22–24, 27].

Hematológiai eltérések

A thromboemboliás események hátterét, a komplementrendszer, a koagulációs kaskád és a trombocitaaggregáció jelentőségét a fentiekben tárgyaltuk [11, 12]. A COVID-19-hez társuló fokozott alvadási és thrombosis-készség a gyulladásos folyamatok velejárója, és nagyban különbözik a consumptió coagulopathiáktól [11, 12]. A PACS során észlelt thromboticus rizikó összefügg az azt megelőző gyulladásos állapot súlyosságával és időtartamával [3, 11].

Összességében COVID-19 után a vénás thromboembolia gyakorisága 5% alatt marad. Egy amerikai centrumban végzett felmérésben 163 beteg követésekor 30 nappal az elbocsátást követően, thromboprophylaxis nélkül, a tüdőembolia, az intracardialis thrombus és a stroke együttes incidenciája 2,5% körüli volt [56]. Több nemzetközi vizsgálatban 100–390 beteg közül 1–2 thromboemboliás esetet igazoltak, vagy egyet sem [3].

Egyéb diagnosztikai megfontolások

A PACS diagnózisának alapját a korábban lezajlott COVID-19 és a fent leírt szervi manifesztációk jelentik [3, 6]. Specifikus képalkotó és laboratóriumi eltérések nincsenek (lásd később). Fontos kiemelni, hogy bár egyes jelentések szerint a súlyosabb akut COVID-19-lefolyást követően a PACS kialakulásának és tartósabb fennmaradásának veszélye nagyobb lehet, PACS a legenyhébb COVID-19 után is felléphet [6]. Miután az alapellátásban a SARS-CoV-2-fertőzés igazolása nélkül is felállítható a COVID-19 diagnózisa, sok COVID-19-betegnek nem volt pozitív teszthez. Emellett sok az álnegatív SARS-CoV-2-teszt is. Ezért a pozitív teszt nem kötelező a PACS diagnózisának felállításához [6].

A képalkotó és laboratóriumi diagnosztika során nem specifikus, a megfelelő szervi klinikai manifesztációkkal korreláló laboreltérések jelentkezhetnek [6]. Mint az algoritmusból is látszik (2. ábra), alapszinten nincs szükség

ilyen vizsgálatokra. Ha a tünetek súlyosbodnak, és differenciáldiagnosztikai kérdés merül fel (például tüdőembolia, szívinfarktus), akkor az alábbiak közül az adekvát vizsgálatok elvégzése indokolt lehet [3, 6]:

- labor: vérkép (anaemia, lymphopenia), CRP (akut infekció), ionok, máj- és vesefunkció, cardialis troponin (cTn), kreatin-kináz (CK), D-dimer (prothromboticus állapot), ferritin (gyulladás, prothromboticus állapot), LDH, vizelet, esetleg NT-proBNP, pajzsmirigy-funkció, prokalcitonin (bakteriális szuperinfekció), ENG („critical illness” polyneuropathia);
- egyebek: EKG, mellkasröntgen (12 hetet követően), esetleg légzésfunkciós vizsgálat, tüdő-HRCT.

A posztakut COVID-19 szindróma kezelési, rehabilitációs és gondozási szempontjai

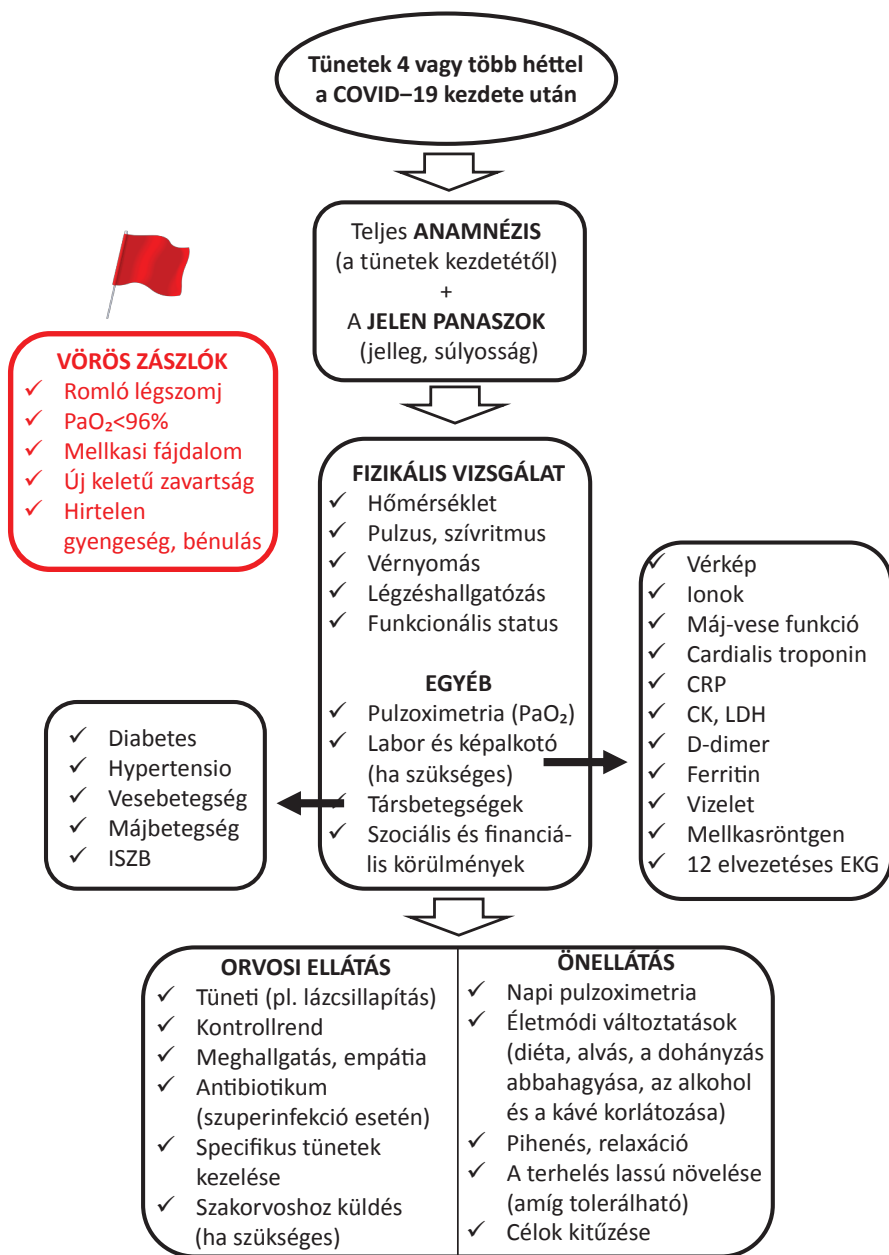
A PACS kezelése és a betegek követése az európai ajánlásoknak megfelelően alapvetően alapellátási feladat (2. ábra) [3, 4, 6]. Természetesen egyre több helyen, így hazánkban is elindultak a poszt-COVID-19-ambulanciák, amelyek az alapellátással és a szakellátással hálózatot alkotnak (3. ábra). Ezek működéséről később, a gondozás kapcsán lesz szó.

A 2. ábra egy lehetséges ellátási algoritmust mutat be [6]. A tünetek kezdetétől számított 4 hetet követően, legalábbis addig, amíg a tünetek tartanak, a házi orvosnak rendszeresen követnie kell a beteget. Mindenekelőtt fel kell vennie az anamnézist, meg kell határoznia, hogy a COVID-19 kezdetétől mennyi idő telt el, és rögzítenie kell a jelen panaszokat. Az alapvetően elvégzendő vizsgálatok közé tartozik a fizikális vizsgálat, a lázmérés, elsősorban a légzés és a keringés alapos vizsgálata és a funkcióképesség felmérése. Pulzoximetria történjen a rendelőben, majd otthon. Laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok nem mindig szükségesek, de fennálló, romló panaszok esetén a gyulladásra, szervi károsodásra utaló jelek vizsgálatához (például vérkép, ionháztartás, máj- és vesefunkció, cTn, esetleg CK és NT-proBNP is, a gyulladás monitorozására CRP és ferritin, a thromboticus események kizárására D-dimer-, vizeletvizsgálat, valamint mellkasröntgen és EKG) kérhetők. Fel kell mérni a társbetegségeket, mivel láttuk, hogy a már fennálló komorbiditásokat a COVID-19 ronthatja, és új keletű kórképek is jelentkezhetnek. Végül, ugyancsak fontos feltérképezni a beteg szociális és pénzügyi helyzetét. A COVID-19 jelentősen ronthatja a munkaképességet, a családi szerepvállalást, ami pénzügyi nehézséget, állandó stresszt válthat ki (2. ábra) [6].

Ezt követi a terápia, amely az orvosi rendelőben tüneti kezelésből (például paracetamol), a beteg empatikus meghallgatásából, bakteriális felülfertőződés esetén antibiotikumról és utána az egyes szervi elváltozásoknak megfelelő gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésből

áll. Ezt egészíti ki a beteg önellátó tevékenysége, amely a rendszeres pulzoximetriából, az életmódi tényezők (például diéta, alvás, dohányzás, alkohol, koffein) optimalizálásából áll. A beteg sokat pihenjen, és fokozatosan emelje fizikai terhelését. Fontos, hogy minden lépés közös megegyezésen alapuljon, az orvos és a beteg közösen határozzák meg az elérendő célokat. Nagyon fontos a gyakran jelentkező mentális elváltozások kezelése, a folyamatos követés, a polypragmasia kerülése, a vizitek jellegének optimalizálása (személyesen vagy telemedicina révén). Ha elérhető, igénybe kell venni szociális munkás, dietetikus, gyógytornász, pszichológus és a betegszervezetek segítségét (2. ábra) [5, 6].

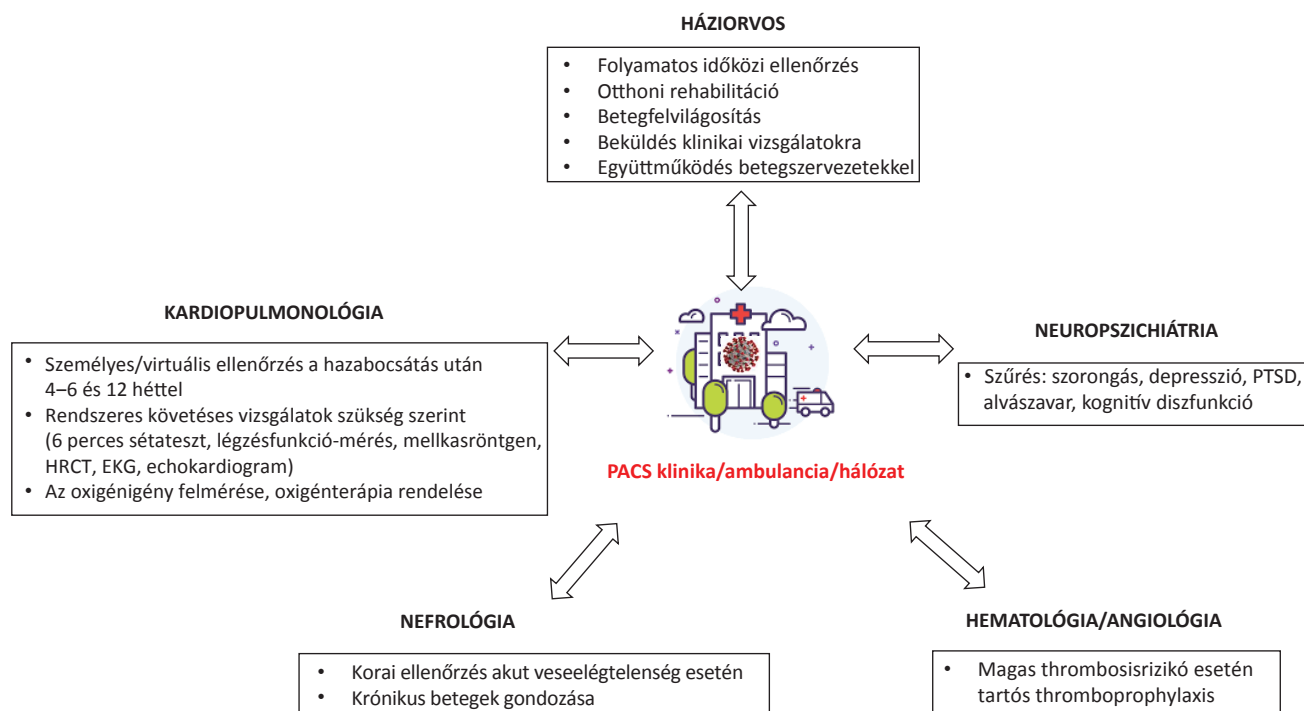
Mindez az esetek többségében gyógyuláshoz vagy legalább stabil állapothoz vezet. Ám nagyon fontos kiemelni az ún. „vörös zászlókat”, azaz a riasztó tényezőket. Ha az amúgy egyensúlyban levő betegnél fokozódó légszomj, új keletű mellkasi fájdalom, zavartság, hirtelen gyengeség, bénulás lép fel, vagy hypoxia jelei észlelhetők (a pulzoximéterrel mért $PaO_2 < 96\%$), sürgős orvosi ellátás szükséges. Emellett szakorvosi segítséget kell kérni, ha súlyos pneumonia, pulmonalis embolia (pulmonológus), feltételezett myocardialis infarctus, pericarditis, myocarditis vagy szívelégtelenség (kardiológus), akut stroke (neurológus) alakul ki, vagy a már meglévő állapotok hirtelen romlani kezdenek (2. ábra) [6].



2. ábra

Egy ajánlott kezelési és gondozási algoritmus az alapellátásban (a [6] nyomán)

CK = kreatin-kináz; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; EKG = elektrokardiográfia; ISZB = ischaemiás szívbetegség; LDH = laktátdehidrogenáz; PaO_2 = parciális oxigénnyomás az artériás vérben



3. ábra | Posztakut COVID-19 szindróma (PACS-) ambulanciák, klinikák hálózata és kapcsolata az alapellátással és a szakellátással (a [3] nyomán)

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; EKG = elektrokardiográfia; HRCT = nagy felbontású számítógépes tomográfia; PTSD = poszttraumás stressz-zavar

A szervi manifesztációk kezelése és követése

A *légzőszervi tünetek* vonatkozásában az otthoni pulzoximetriát a legtöbb egészségügyi hatóság ajánlja, mert segítségével a tünetes beteg oxigénellátottsága jól monitorozható [57]. Emellett időszakosan javasolt ellenőrizni a légzésfunkciót és a 6 perces sétatesztet tartós légszomj esetén. Ugyancsak ajánlott a kórházból hazabocsátás után 4–6 héttel, majd 12 héttel pulmonológiai szakorvosi vizsgálat, illetve 6 és 12 hónap után a tüdő-HRCT megismétlése [57]. Az ellátás szigorúsága, a kontrollok sűrűsége a lezajlott COVID-19 súlyosságától függ, és attól, hogy a beteg igényelt-e intenzív ellátást [57]. Mind az enyhe-középsúlyos, mind a súlyos eseteket követően minden betegnek klinikai vizsgálatot és mellkasröntgent javasolnak 12 hét elteltével. Ehhez járulhatnak kiegészítő vizsgálatok (például légzésfunkciós vizsgálat, 6 perces sétateszt, echokardiogram és köpetvizsgálat), amennyiben indokolt. A 12 hetes vizsgálat döntheti el, hogy a későbbiekben további követés (HRCT, légzésfunkció-mérés, echokardiográfia) szükséges-e, vagy a beteg gyógyultnak nyilvánítható, és további kezelést nem igényel. Súlyos esetben (kiterjedt pneumonia, intenzív ellátás, idősek, több társbetegség) a 12 hetes vizitet megelőzően már 4–6 hét elteltével is szükséges lehet komplex felmérés, amely a légzőszervi vizsgálatok mellett a pszichés status, a thromboembolia és a rehabilitációs szükséglet felmérését is magában foglalja [57]. A gyógyszeres kezelés tekintetében a pneumonia és a szisztémás

gyulladás maradványtünetei esetén a betegek egy része tovább kezelhető kortikoszteroidokkal. A kortikoszteroidkezelés ugyanis egy vizsgálatban 6 héttel az elbocsátás után is észlelt szervülő pneumonia esetén kedvező tüneti és radiológiai hatást mutatott [58]. Ugyancsak figyelemre méltó, hogy ha még az akut COVID-19 idején alkalmaztak kortikoszteroidot, 6 hónap elteltével nem észleltek DLCO-csökkenést vagy radiológiai eltéréseket [27]. Klinikai vizsgálatok folynak a tüdőfibrosis megelőzésére [59].

A *cardiovascularis eltérések* vonatkozásában perzisztáló tünetek esetén 4–12 hetente EKG- és echokardiográfias vizsgálatot javasolnak [57]. A laboratóriumi markerek mérése (cTn, CK, esetleg NT-proBNP) is hasznos lehet, de komplexebb képalkotó vizsgálatokat (szív-MRI) rutinszerűen nem, csak kiemelt esetekben ajánlanak [6]. Versenysportolóknál az edzést és a versenyzést 3–6 hónapra fel kell függeszteni, amíg a cardialis MRI és a cTn szintje normalizálódik [60]. Míg korábban az ACE2 emelkedett szintje miatt kérdések merültek fel az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazhatóságával kapcsolatban, ma ezek tartós alkalmazása javasolt stabil cardiovascularis betegség esetén. E szerek hirtelen abbahagyása potenciálisan káros lehet [61]. Ugyancsak folytatni kell a szívelégtelenség, arrhythmia kezelését, mert egy 3000 betegen végzett retrospektív vizsgálatban a javasolt szívgyógyszerek elhagyása megnövelte a PACS alatti halálozást [61]. A béta-blokkolók is jól alkalmazhatók a PACS-hoz társuló arrhythmia ke-

zelésére, de tüdőfibrosis esetén óvatossággal alkalmazandók [3].

A *neurológiai tünetek* – mint a fejfájás – esetén a szokásos terápia javasolt, de a beteget neurológushoz kell küldeni, és képalkotó vizsgálatokat kell végezni refrakter fejfájás, hirtelen jelentkező bénulás, stroke-gyanú esetén [6, 62]. Mint láttuk, a PACS gyakran jár pszichiátriai kórképekkel. Fel kell ismerni a szorongást, a depressziót, a poszttraumásstressz-zavart, az alvászavarokat és a tartós gyengeséget, ezeket a szakma szabályai szerint kell kezelni. A kognitív viselkedésterápiának is kiemelt jelentősége van [3, 21–23, 26, 27].

Az akut COVID-19 után fennmaradó *gyomor-bél rendszeri kórképek* esetén tüneti kezelés javasolt. A megváltozott bélmikrobiom miatt probiotikumok használata előnyös lehet [6].

A *vesebetegségek* vonatkozásában kiemelendő, hogy amennyiben az akut COVID-19-et követően is vese-funkciós eltérések maradnak fenn, a PACS-szakaszban a nefrológiai ambulancián korán megkezdett, rendszeres kontroll szükséges. A rendszeres nefrológiai gondozás kedvezőbb hosszú távú kimenetellel jár együtt [6].

Az *anyagcsere- és endokrin betegségek* vonatkozásában az akut COVID-19 idején újonnan felismert diabetes mellitus esetén a PACS idején rendszeres ellenőrzés, laborkontroll, kiemelten a postprandialis C-peptid kontrollja, szükség esetén a 2-es típusú diabetes diétás és gyógyszeres kezelése javasolt [3]. A SARS-CoV-2 destruktív thyreoiditist okozva vezethet friss hyperthyreosis-hoz. A korai szakban ez kortikoszteroidokkal kezelhető [63]. Alapszinten háziorvosi, szükség esetén tartós szakorvosi ellenőrzés javasolt [6].

A *bőrgyógyászati és mozgásszervi tünetek* általában tüneti szereppel kezelendők. A legtöbbször a háziorvosi kezelés elégséges, csak tartósabban fennálló, krónikus betegségek esetén javasolt szakorvosi kezelés és gondozás [6].

A *hematológiai, thromboemboliás szövődmények* kapcsán jelenleg folynak tanulmányok a thromboprophylaxis és a postthromboticus véralvadást megelőző protokolljainak kidolgozására (például COVID-PREVENT, PREVENT-HD) [3]. Mindenesetre a legtöbb adat arra utal, hogy az akut COVID-19 ambuláns ellátása során végzett hosszabb primer prophylaxis (akár 45 napig), illetve kórházi kezelés esetén az elbocsátást követő kiterjedt thromboprophylaxis és antikoaguláns kezelés (akár 6 hétig) esetén a hosszabb távú kimenetel kedvezőbb [3]. Azt is figyelembe kell venni, hogy a tartósan emelkedett D-dimer-szint (a normáltartomány felső határát legalább kétszer meghaladó érték) a thromboticus kimenetel egyik legjobb biomarkere, mely összefügg a halálozással is [16, 64]. Emellett a tartós immobilizálás és a malignus alapterbetegség is komoly rizikófaktor [64]. Mindezek tartósabb gyógyszeres kezelést vonnak maguk után, amelyre nemzetközi ajánlások is születtek [6, 64]. Röviden, a COVID-19 utáni tartós antikoagulálás során az LMWH és a direkt orális antikoagulánsok preferáltak,

mert ezek mellett nem szükséges rendszeres laborkontroll (amit a pandémia idején különösen nehéz kivitelezni) [64]. A képalkotókkal igazolt vénás thromboembolia esetén a terápiás dózisu antikoagulációt legalább 3 hónapon keresztül javasolt folytatni [64]. Az acetilszalicilsav (aszpirin) rendszerint ajánlott akut COVID-19-ben önmagában vagy antikoagulánsokkal kombinálva [11], de PACS-ban a tartós alkalmazása mint elhúzódo thromboprophylaxis még nem egyértelmű [64]. A rendszeres fizikai aktivitás viszont ebből a szempontból is kiemelten fontos [6, 64].

Rehabilitáció és gondozás

A PACS-betegek többsége otthon tartózkodik, ezért a rehabilitációt alapvetően a háziorvosnak kell koordinálnia, szakorvosok segítségével [6]. Problematikus esetekben a beteg természetesen beküldhető a poszt-COVID-19 hálózatba/ambulanciára (lásd később) [6]. A PACS-ellátással és -rehabilitációval kapcsolatban a közelmúltban hazai ajánlás jelent meg [5], ezért a rehabilitáció és a gondozás részleteit illetően utalunk erre a dokumentumra és még néhány kiváló összefoglalóra [3, 6, 57].

Általánosságban a háziorvos rendszeresen találkozik vagy telemedicina révén konzultál a beteggel. Az anamnézist, a fizikális vizsgálatot, a pulzoximetriát és az esetleg szükséges kiegészítő vizsgálatokat, a társbetegségek felismerését és kezelését, valamint a szociális és pénzügyi szempontokat a fentiekben már említettük [6]. A beteg egyrészt életmódi változtatásokat tesz, rendszeresen méri a PaO₂-t pulzoximéterrel, pihen, és lassan emeli fizikai terhelését az elérendő céloknak megfelelően. A háziorvosnak figyelnie kell a polypragmasia elkerülésére, és a beteggel való találkozás sűrűségét igény szerint állítja be [6]. Az említett „vörös zászlók” esetén a beteget szakorvoshoz küldi [6].

A rehabilitáció komplex, de hangsúlyozott az előtérben levő szervi elváltozások szerint. Számos beteg spon-tán gyógyul az akut COVID-19 után 6 héten belül, és nem igényel légzésrehabilitációt [6]. Fennálló dyspnoe esetén *légzésrehabilitációra* van szükség, ennek indokolt-ságát a fentiek szerint elvégzett mellkasröntgen/HRCT kontrollok is alátámasztják. A tartós köhögést egyszerű légzőgyakorlatokkal is rendezni lehet (például légzés-kontroll, rekeszi légzés, lassú mélylégzés-gyakorlatok, jóga) [5, 65]. A légszomj kisebb-nagyobb mértékben megmaradhat COVID-19 után, ha súlyos, azonnali be-utalást igényel. A pulzoximetria nagyon hasznos kiegészítő a monitorozáshoz. Hazabocsátás után 3–5 napig mindenképpen rendszeresen mérni kell a PaO₂-t. Ha nincs ellenjavallat, a vizsgálatot nyugalomban, majd sík terepen megtett 40 lépés után is érdemes elvégezni [6]. Ha a nyugalmi szaturáció 94%-nál alacsonyabb, illetve a séta után legalább 3%-kal esik, kivizsgálást igényel [6]. A beteget a pulzoximéter használatára meg kell tanítani (tisztá, meleg kézujj, körömlakk nélkül, 20 percnyi pihe-nés után) [6]. A cél 94–98%, míg 92% esetén vagy alatta

oxigénterápia javasolt (kivéve, ha a betegnek már ismert légzési elégtelensége van) [6]. Ha a beteg PaO₂-je a hazabocsátást követően tartósan 96%, nem szükségesek vizsgálatok. A 94–95% tartós értékek mellett gyakoribb ellenőrzés, esetleg kivizsgálás javasolt [5, 6]. Összességében a légzésrehabilitáció olyan komplex, multidiszciplináris intervenció, mely többek között magában foglalja a légzőtornát, az izomerősítést, a felvilágosítást és a viselkedésterápiát is. Ennek hatására mind a fizikai, mind a pszichológiai statusnak javulnia kell [5, 6]. A rehabilitációt általában intézményben kezdik, de a betegek nagy száma, az egészségügyi ellátórendszer terhelése és a COVID-19 biztonságossági szempontjai miatt inkább virtuális oktatás (videógyakorlatok, online csoportos rehabilitáció, oktatási segédanyagok) javasolt, szükség esetén telefonos vagy online konzultációval [5, 6].

A *fáradtság* akut COVID-19 után – a más fertőzések után kialakuló krónikus fáradtság-szindrómához hasonlóan – gyakran megmarad [6]. Egyelőre nem jelentek meg olyan kutatási eredmények, amelyek a fáradtság optimális kezelésére vonatkoznak. Indirekt bizonyítékok vannak a fáradtság ellátására, valamint az egyre fokozódó terhelésre [6, 66]. A leginkább a sportolók számára készített, a sérülés utáni visszatérést segítő protokollok használhatók (1 hétig csak alacsony erősségű nyújtás, lassú séta pihenőkkel, és ezt követően lehet fokozni a terhelést). Kifejezettebb tünetek (köhögés, légszomj, láz, fáradtság) esetén a hazabocsátástól számított 2–3 hétig csak a maximális szívfrekvencia 60%-áig szabad terhelni a szervezetet. Korábban hypoxiás vagy lymphopeniás betegnek légzésfunkciós vizsgálat, szívérítettség esetén kardiológiai vizsgálat szükséges a gyakorlatok előtt [5, 66].

A COVID-19-betegek mintegy 20%-ának van cardiovascularis érintettsége [3]. Csökkent balkamra-funkció, szívégtelenség esetén standard ajánlás szerint kell végezni a rehabilitációt [5, 6]. Myocarditis, pericarditis után az intenzív torna és a rehabilitációs gyakorlatok 3 hónapig nem végezhetők. A megszokott tevékenység végzése, különösen sportolók esetében, funkcionális vizsgálat, biomarkerek értékelése után történhet [6, 66].

Neuropszichiátriai eltérések esetén a standard stroke-rehabilitáció, a viselkedésterápia áll előtérben. A mentális egészség helyreállítása és fenntartása kiemelten fontos, mert az akut COVID-19 kifejezett stresszt jelent a betegnek és környezetének, mely szorongást, magárahagyottság-érzést, alvászavart, depressziót, kétségbeesést, reménytelenséget okozhat [6, 66]. Az Egészségügyi Világszervezet ajánlása követhető [67]. A mentális állapot összefügg a szociális tényezőkkel (szegénység, diszkrimináció). Komplex ellátásra (betegcsoportok, pszichológus, szociális munkás) van szükség [6, 67].

A *mozgásszerveket* tekintve a panaszok általában átmenetiek, tartós károsodás többnyire nem alakul ki. Tüneti

terápia javasolt, erősebb panaszok esetén a beteg reumatológushoz utalható [6]. Hazánkban különösen jól kihasználhatók a gyógyfürdők, melyek megfelelőek fizio-balneoterápiára, és a jótékony pszichés hatásukkal együtt alkalmasak lehetnek a komplex poszt-COVID-rehabilitációra [68].

Külön figyelmet kell fordítanunk az *idősekre*, akikben az akut COVID-19 eleve súlyosabb, és a PACS is gyakran fordul elő [69]. A fizikai állapot mellett a fent említett pszichoszociális problémák az idősekben még kifejezettebben jelentkeznek, delírium, anorexia döntően idősekben lép fel. Szoros orvosi ellenőrzés, a napi tevékenységek segítése, a mozgás támogatása, a szociális kapcsolatok erősítése és professzionális multidiszciplináris támogatás (házi orvos, ápoló, szociális munkás, rehabilitációs team) lehet a megoldás [4, 6, 69].

A PACS-*gondozás* szervezeti alapját a poszt-COVID-19 ambulanciák/klinikák és ezek hálózata jelentheti (3. ábra). Ebben is a házi orvos áll a középpontban, aki a PACS-betegek alapellátását a fenti elveknek megfelelően irányítja és team segítségével végzi is. A problémás betegeket, különösen „vörös zászlók” esetén, a felépített hálózat szakorvosi pontjaira utalhatja, ahol az adott szervrendszeri problémakörrel foglalkoznak. A poszt-COVID-19-hálózatba a beteg a házi orvoson keresztül kerül (3. ábra) [3]. A felmérésre, szűrésre vonatkozó algoritmust a 2. ábra mutatja be [6]. Hasonló rendszer hazánk több pontján is elindult. A PACS-gyanús beteget a házi orvos standard kérdőívvel szűri, és vagy továbbra is a házi orvosi körzetben látja el, vagy szükség esetén továbbutalja a megfelelő szakambulanciákra, rehabilitációs egységekre [5, 70].

Következtetés

Az akut COVID-19 lezajlása után a hazabocsátott betegnél a házi orvosnak igazolnia kell a PACS fennállását. Az alapvizsgálatokat és egyes, szükség esetén kiegészítő vizsgálatokat is elvégezhet, szükség esetén szakorvosi segítséggel. A PACS ellátása, rehabilitációja, gondozása multidiszciplináris team munkája. A hazai poszt-COVID-19-ambulanciák és az ezekből felállított hálózat lehetnek a COVID-19-fertőzésen átesett betegek otthoni optimális ellátásának letéteményesei.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. Z.: A hipotézis kidolgozása, irodalomkutatás, a kézirat szövegezése, véglegesítése. V.-N. I.: A hipotézis kidolgozása, a kézirat véglegesítése.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol.* 2020; 215: 87–93.
- [2] Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature* 2020; 585: 339–341.
- [3] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27: 601–615.
- [4] Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372: n136.
- [5] Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A, et al. Protocol for patients affected by post-acute COVID-19 syndrome. [A COVID-19 vírusfertőzésen átesett – és visszamaradó károsodásokat szenvedő – POSZT-COVID SZINDRÓMÁS betegek gondozási protokollja.] Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Gottsegen György Országos Kardiiovaszkuláris Intézet, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest, 2021. Available from: <https://tudogyogvasz.hu/Media/Download/30445> [accessed: May 3, 2021]. [Hungarian]
- [6] Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
- [7] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, et al. Immunologic and rheumatologic aspects of COVID-19. [A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai.] *Immunol Szle.* 2020; 12(2): 5–17. [Hungarian]
- [8] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, et al. COVID-19: cytokine storm and beyond. [COVID-19: a citokinviaron innen és túl...] *Immunol Szle.* 2020; 12(4): 5–15. [Hungarian]
- [9] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine storm in COVID-19 – immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020; 11: 1648.
- [10] Garvin MR, Alvarez C, Miller JJ, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020; 9: e59177.
- [11] 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.
- [12] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 581–589.
- [13] Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 481–483.
- [14] Sinkovits G, Mező B, Réti M, et al. Complement overactivation and consumption predicts in-hospital mortality in SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2021; 12: 663187.
- [15] Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv.* 2020; 6: eabe3024.
- [16] Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e754–e763.
- [17] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T, et al. Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19. [Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 643–651. [Hungarian]
- [18] van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021; 12: 267.
- [19] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1306–1316.
- [20] Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* 2019; 6: 233–246.
- [21] Chopra V, Flanders SA, O’Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174: 576–578.
- [22] Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
- [23] Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76: 399–401.
- [24] Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82: 378–383.
- [25] Jacobs LG, Gourna Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2020; 15: e0243882.
- [26] Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81: e4–e6.
- [27] Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232.
- [28] Torjesen I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms. *BMJ* 2021; 372: n829.
- [29] McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202: 812–821.
- [30] Hendaus MA, Jomha FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 2020: 1–7. Doi: 10.1080/07391102.2020.1772110.
- [31] Méndez R, Latorre A, González-Jimenez P, et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann Am Thor Soc.* 2021 Jan 20. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL. [Online ahead of print]
- [32] Martín-Villares C, Perez Molina-Ramirez C, Bartolome-Benito M, et al. Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278: 1605–1612.
- [33] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 1017–1032.
- [34] Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020; 41: 1798–1800.
- [35] Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1281–1285.
- [36] Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, et al. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 521–535.
- [37] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1265–1273.
- [38] Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014; 194: 145–158.
- [39] Perrin R, Riste L, Hann M, et al. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110055.
- [40] Morbini P, Benazzo M, Verga L, et al. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146: 972–973.
- [41] Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34: 1498–1514.

- [42] Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 416–427.
- [43] Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2: fcaa069.
- [44] Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020; 89: 594–600.
- [45] Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; 8(2): 130–140. [Published online 2020 Nov 9.] [Erratum: *Lancet Psychiatry* 2021; 8(1): 1–86.e1.]
- [46] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 767–783.
- [47] Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 434–435.
- [48] Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, et al. Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 576551.
- [49] Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98: 219–227.
- [50] Velez JC, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16: 565–567.
- [51] Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98: 509–512.
- [52] Gentile S, Strollo F, Mambro A, et al. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 2507–2508.
- [53] Salvio G, Gianfelice C, Firmani F, et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2020 Sep 1. Doi: 10.1007/s12018-020-09274-3. [Epub ahead of print]
- [54] Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: 2367–2370.
- [55] Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2020 Jul 16. Doi: 10.11622/smedj.2020106. [Epub ahead of print]
- [56] Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136: 1342–1346.
- [57] George PM, Barratt SL, Condliff R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020; 75: 1009–1016.
- [58] Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: an observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18: 799–806.
- [59] George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 807–815.
- [60] Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: preamble, principles, and general considerations: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2343–2349.
- [61] Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 2205–2215.
- [62] Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNN00P10 list. *Neurology* 2019; 92: 134–144.
- [63] Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)* 2021; 20: 219–221.
- [64] Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 2950–2973.
- [65] Homerton University Hospital. Post COVID-19 patient information pack. Helping you to recover and manage your symptoms following COVID-19. May 2020. Available from: <https://www.hackneycitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5.pdf> [accessed: May 3, 2021].
- [66] Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54: 949–959.
- [67] World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. 18 March 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf> [accessed: May 3, 2021].
- [68] Kardeş S. Spa therapy (balneotherapy) for rehabilitation of survivors of COVID-19 with persistent symptoms. *Med Hypotheses* 2021; 146: 110472.
- [69] Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020; 80: 639–645.
- [70] Post-COVID Special Outpatient Network. [Post-COVID Szakambulancia Hálózat.] 3 May, 2021. Available from: <https://klinikaikozy.pont.unideb.hu/hu/poszt-covid-szakambulancia-halozat-alaptevenyseg-bemutatasa> [accessed: May 3, 2021].

(Szekanecz Zoltán dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)