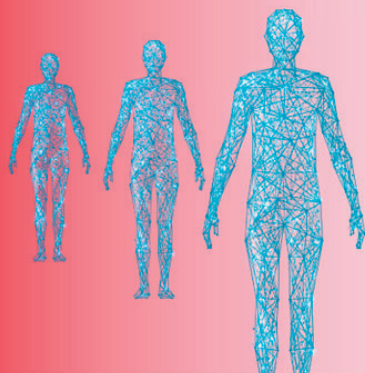


Pacjent post-COVID-owy

Co zostaje, a co się zmienia?



6-7 września 2021 roku

**Ogólnopolska konferencja hybrydowa
(Warszawa/online)**



NARODOWY INSTYTUT
GERIATRII, REUMATOLOGII
I REHABILITACJI
IM. PROF. DR HAB. MED. ELEONORY REICHER

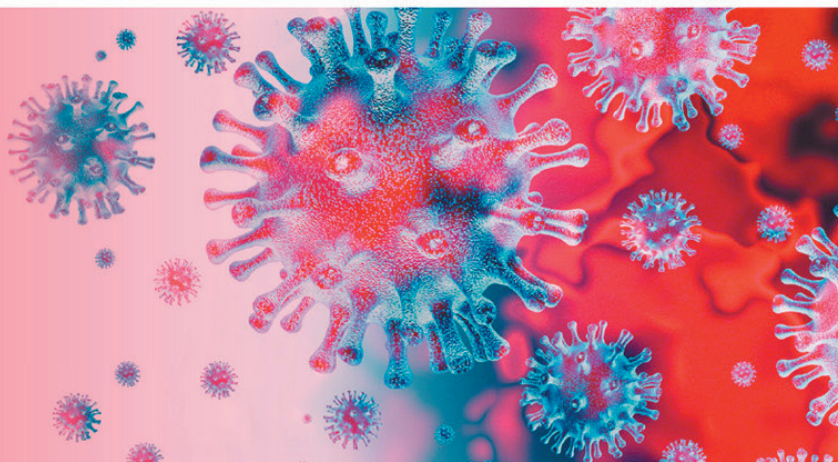
Patronat honorowy Ministra Zdrowia



Projekt dofinansowano z programu „Doskonała nauka” Ministra Edukacji i Nauki



**Ministerstwo
Edukacji i Nauki**



PATRONI MERYTORYCZNI



CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA
PODYPLOMOWEGO



Pacjent post-COVID-owy

Co zostaje, a co się zmienia?

6-7 września 2021 roku

Ogólnopolska konferencja hybrydowa
(Warszawa/online)

Patronat honorowy Ministra Zdrowia

Projekt dofinansowano z programu „Doskonała nauka” Ministra Edukacji i Nauki

Patronat merytoryczny nad wydarzeniem objęli:

Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii

Konsultant Krajowy w dziedzinie Geriatrii

Konsultant Krajowy w dziedzinie Immunologii Klinicznej

Konsultant Krajowy w dziedzinie Chorób Płuc

© Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

Warszawa 2021

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i kopiowanie bez zgody wydawcy zabronione.

Redakcja naukowa: *Maria Maślińska*

Redakcja: *Irena Lisiewska, Agnieszka Urban-Tychmanowicz*

Korekta: *Irena Lisiewska*

Projekt, skład i łamanie: *Tomasz Białkowski*

Druk i oprawa: *FOTO-DRUK Warszawa*

Fotografia na okładce: archiwum NIGRiR

Wydanie I

ISBN 978-83-956149-3-4

e-ISBN 978-83-956149-4-1

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa
www.spartanska.pl

Od redaktora

Oddajemy w ręce Czytelników książkę będącą trwałym zapisem treści wykładów prezentowanych podczas konferencji „Pacjent post-COVID-owy. Co zostaje, a co się zmienia?” – projektu dofinansowanego z programu „Doskonała nauka” Ministra Edukacji i Nauki oraz pod patronatem MEiN.

Konferencja odbyła się w dniach 6–7 września 2021 roku w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie. Słuchacze byli obecni zarówno na miejscu, jak i mogli wysłuchać wykładów online. Autorami-prelegentami byli wybitni specjaliści m.in. z reumatologii, pediatrii, geriatrii, chorób zakaźnych, kardiologii, wirusologii, którzy prezentowali tematy z zakresu swoich dziedzin w powiązaniu z problemem współczesnej pandemii SARS-CoV-2.

Celem wydawcy niniejszej publikacji jest jak najlepsze przedstawienie nowej, ale już zróżnicowanej tematyki dotyczącej przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, następstw zdrowotnych choroby COVID-19 zarówno bezpośrednio w obszarze klinicznym, jak i ekonomicznym oraz w sferze organizacyjnej.

Razem z autorami staraliśmy się przygotować publikację w sposób ciekawy i czytelny oraz zawrzeć w niej nie tylko informacje przedstawiane na konferencji, ale też pozwolić, by teksty odzwierciedlały opinię autorów i były – na co liczymy – punktem wyjścia do dalszej rozmowy o problemie. Kolejność zamieszczonych tekstów nie jest tożsama z kolejnością wystąpień konferencyjnych, została pogrupowana w bloki ściślej obejmujące określony zakres tematyczny, aby ułatwić Czytelnikom odbiór i przeprowadzić przez kolejne etapy analizowania obecnej sytuacji.

Gorąco zachęcam do lektury i liczę na to, że mimo dynamiki i zmienności zdarzeń, lektura ta będzie ciekawa i da podstawy do polemiki.

Maria Maślińska

Autorzy

Prof. dr hab. n. med. **Paweł Bogdański**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Prezes Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości

Prof. dr hab. n. med. **Adam Dżiki**

Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof J. Filipiak**

Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Dr n. ekon. **Małgorzata Gałązka-Sobotka**

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa

Prof. dr n. biol. **Włodzimierz Gut**

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Dr hab. n. o zdr. **Grzegorz Juszczak**

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Dr n. med. **Wojciech Karolak**

Klinika Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Lek. **Natalia Krysiak**

Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”, Łódź

Prof. dr hab. n. med. **Brygida Kwiatkowska**

Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii

Dr hab. n. med. **Ernest Kuchar**

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prof. hab. n. med. **Joanna Makowska**

Klinika Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr n. med. **Maria Maślińska**

Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Dr n. med. **Marcin Maruszewski**

Wydział Medyczny Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. **Tadeusz Płusa**

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

Paweł Soluch

Neuro Device Group S.A.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Targowski

Klinika i Poliklinika Geriatrii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Konsultant Krajowy w dziedzinie Geriatrii

Dr hab. n. med. Beata Tarnacka, prof. NIGRiR

Klinika Rehabilitacji, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr n. med. Marek Tombarkiewicz

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Witold Z. Tomkowski

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, prof. CMKP

Klinika Dermatologii CMKP/CSK MSWiA, Warszawa

Mgr Krzysztof Wesołowski

Klinika Rehabilitacji, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Pracownia Geriatrii, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Prezes Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego

Dr n. med. Jacek Wojarski

Klinika Alergologii i Pneumonologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Dr n. biol. Piotr Zaleski

Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej

im. prof. Ignacego Mościckiego, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”, Łódź

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Żegleń

Klinika Alergologii i Pneumonologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Spis treści

Słowo wstępne	9
<i>Marek Tombarkiewicz</i>	
1. Zakażenie SARS-CoV-2	11
1.1. Co wiemy o SARS-CoV-2 z punktu widzenia wirusologa	11
<i>Włodzimierz Gut</i>	
2. Problemy leczenia COVID-19	15
2.1. Patogenetyczne uzasadnienie postępowania na poszczególnych etapach zakażenia SARS-CoV-2	15
<i>Tadeusz Płusa</i>	
2.2. Farmakoterapia jatrogenizacyjna – co to oznacza podczas pandemii SARS-CoV-2	19
<i>Jarosław Woron</i>	
2.3. Wstępna ocena przebiegu COVID-19 u pacjentów hospitalizowanych na utworzonym oddziale covidowym w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie w czasie trzeciej fali pandemii	27
<i>Maria Maślińska</i>	
3. Kliniczne aspekty zakażenia SARS-CoV-2	31
3.1. Zespoły post-COVID oraz long COVID – próba systematyzacji	31
<i>Krzysztof J. Filipiak</i>	
3.2. Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na COVID-19	37
<i>Witold Z. Tomkowski</i>	
3.3. Objawy i choroby reumatyczne indukowane zakażeniem SARS-CoV-2	39
<i>Brygida Kwiatkowska</i>	
3.4. Zmiany skórne w przebiegu COVID-19	43
<i>Irena Walecka-Herniczek</i>	
4. Konsekwencje zakażenia u dorosłych	47
4.1. Odchylenia w wynikach badań immunologicznych po przebytych COVID-19	47
<i>Joanna Makowska</i>	
4.2. Konsekwencje COVID-19 w grupie starszych pacjentów	51
<i>Katarzyna Wieczorowska-Tobis</i>	
4.3. Opieka medyczna nad pacjentem geriatrycznym po przebytych COVID-19	55
<i>Tomasz Targowski</i>	

5. Konsekwencje zakażenia u dzieci	59
5.1. Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19 <i>Krzysztof Zeman, Natalia Krysiak</i>	59
5.2. Zespół po-COVID-owy u dzieci <i>Ernest Kuchar</i>	63
6. Rehabilitacja po przebyciu COVID-19	67
6.1. Rehabilitacja pacjentów z COVID-19 z objawami neurologicznymi <i>Beata Tarnacka</i>	67
6.2. Rehabilitacja płuc u pacjentów po przebytych COVID-19 – od czego zacząć? <i>Marcin Maruszewski, Wojciech Karolak, Jacek Wojarski, Paweł Soluch, Sławomir Żegleń</i>	73
7. Skutki pandemii	79
7.1. Epidemia otyłości w dobie post-COVID-19 – wyzwania organizacyjne <i>Paweł Bogdański</i>	79
7.2. Diagnoza i leczenie zaburzeń poznawczych oraz ich wpływ na funkcjonowanie pacjentów po przebytych SARS-CoV-2 <i>Krzysztof Wesołowski</i>	83
7.3. Wyniki leczenia nowotworów w dobie COVID-19 <i>Adam Dziki</i>	91
8. Wpływ pandemii na system ochrony zdrowia	93
8. 1. Wpływ pandemii COVID-19 na dostępność do świadczeń zdrowotnych <i>Małgorzata Gałązka-Sobotka</i>	93
8. 2. Wzmocnienie systemu zdrowia publicznego – wnioski z pandemii COVID-19 <i>Grzegorz Juszczak</i>	101
8. 3. Wyzwania, które postawiła pandemia COVID-19 przed wytwórcami substancji czynnych i produktów leczniczych <i>Piotr Zaleski</i>	105
8. 4. Czy system opieki nad pacjentami z chorobami zakaźnymi wymaga zmiany w związku z pandemią COVID-19? <i>Krzysztof Tomasiewicz</i>	109

Słowo wstępne

Marek Tombarkiewicz

Pandemia SARS-CoV-2 trwale zmieniła obraz dzisiejszej ochrony zdrowia i nadal wpływa na funkcjonowanie szpitali i opieki ambulatoryjnej. Doświadczenia zdobyte w walce z pandemią przez ostatni rok pozwalają na lepsze przygotowanie do dalszych zmagania i już pokazują potencjalne zagrożenia związane z jej długofalowymi skutkami zdrowotnymi oraz ekonomicznymi. Problemem współczesnej medycyny jest nie tylko sam COVID-19, ale i następstwa opóźnień czy wręcz zahamowania działań w obszarze wszystkich innych chorób, zwane długiem zdrowotnym. Jest to realne zagrożenie dalszego zwiększenia się śmiertelności, a już odnotowaliśmy ponad 140 tysięcy „nadprogramowych” zgonów oraz w porównaniu z rokiem poprzednim przeciętne trwanie życia skróciło się o 1,5 roku wśród mężczyzn i o 1,1 roku wśród kobiet. Pandemia COVID-19 niesie ze sobą następstwa w postaci zajęcia narządów i ich trwałego uszkodzenia, szczególnie płuc. Uwaga medyków skupia się również na zaburzeniach psychicznych związanych z izolacją oraz ciężkim przebiegiem zakażenia.

Konferencja pt. „Pacjent post-COVID-owy. Co zostaje, a co się zmienia?”, która odbyła się w dniach 6–7 września 2021 roku w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRiR) w Warszawie, miała na celu zebranie fachowców wielu różnych specjalności medycznych powiązanych zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio z opieką nad chorymi z COVID-19. Szczególnie skupiono się na omówieniu możliwych dalszych następstw przebycia objawowego zakażenia. Zaproszono też ekspertów zajmujących się epidemiologią i ekonomią, aby przedstawili analizę zaistniałego problemu coraz wyraźniej zarysowującego się w służbie zdrowia jako następstwo pandemii.

Konferencja mogła się odbyć dzięki dofinansowaniu z programu „Doskonała nauka” Ministra Edukacji i Nauki, otrzymała też honorowy patronat Ministra Zdrowia oraz patronaty konsultantów krajowych w dziedzinie reumatologii, geriatrii, immunologii klinicznej oraz chorób płuc.

Wydarzenie to przypadło na rok wyjątkowy dla NIGRiR – 70-lecia jego istnienia i chociaż pandemia ograniczyła możliwość hucznego świętowania tego jubileuszu, to jednak konferencja pod tak znamienitym patronatem była doskonałym momentem do zaakcentowania znaczenia naszego Instytutu w polskim systemie ochrony zdrowia.

W czasie trzeciej fali pandemii Instytut jako ośrodek II poziomu referencyjności był również placówką udzielającą pomocy chorym na COVID-19, dlatego jest właściwym miejscem dla przeprowadzenia debaty postkovidowej.

Jako dyrektor tej placówki pragnę gorąco zaprosić wszystkich Czytelników do zapoznania się z opracowaniami tematów podjętych przez autorów wystąpień przedstawionych na konferencji.

1. Zakażenie SARS-CoV-2

1.1. Co wiemy o SARS-CoV-2 z punktu widzenia wirusologa

Włodzimierz Gut

Koronawirusy stanowią rodzinę RNA wirusów zakażających szerokie spektrum kręgowców – od ryb i ptaków (gamma i delta koronawirusy) do ssaków (alfa i beta koronawirusy). Wśród ssaków alfa koronawirusy stanowią grupę zoonoz, dla których podstawowym gospodarzem są nietoperze, a do zakażeń człowieka dochodzi po przełamaniu bariery międzygatunkowej przy wykorzystaniu gatunków pośredniczących. W przypadku SARS-1 były to cywety, w przypadku MERS wielbłądy. Jednocześnie trzeba podkreślić, że zarówno wśród ludzi, jak i zwierząt występują powiązane na stałe z każdym gatunkiem koronawirusy (u ludzi jest to co najmniej 7 różnych koronawirusów, np. wirusy 229E, OC43).

Pod koniec grudnia 2019 roku w Wuchan wystąpiło ognisko ciężkich zakażeń oddechowych powiązanych z obszarem tzw. rynku rybnego. Wczesne postępowanie lokalnych władz odpowiadało zachowaniu się w przypadku zakażeń wywoływanych tzw. ptasią gripą. Jednak już 2 stycznia 2020 roku zidentyfikowano właściwy czynnik etiologiczny choroby nazwanej COVID-19 – nowy koronawirus SARS-CoV-2.

Analiza sekwencji patogenu wykazała wyjątkową jak dla wirusów RNA jednorodność (99,8% identyczności), co wyraźnie sugeruje, że źródłem zakażenia w Wuchan był człowiek. Badania retrospektywne wskazują, że do przełamania bariery międzygatunkowej przez wirusa nietoperzy doszło znacznie wcześniej.

Z samej definicji wirusa wynika, że poza komórką jest on martwą cząsteczką, którą oczywiście można zniszczyć czynnikami fizykochemicznymi, ale nie należy jej przypisywać właściwości organizmów żywych. Po związaniu z receptorem komórki i wejściu do jej wnętrza pierwotnie zakażający wirus ulega całkowitej destrukcji, a uwolniony materiał genetyczny (+RNA) ulega przepisaniu na białka wirusowe. Na podstawie tego materiału genetycznego powstaje matryca RNA, na której w procesie replikacji powstają potomne genomy wirusa. Skomplikowana struktura genomu i powstającej matrycy powoduje niezwykle wysoką częstość mutacji w potomnych genomach, tworząc mieszaninę cząsteczek, z których znaczna część ma charakter cząsteczek ułomnych (niezdolnych do powtórzenia całego procesu).

Na powierzchni wirionu występuje w postaci trimery białko S, które pełni funkcje zarówno białka wiążącego się z receptorem na komórce (ACE 2), jak i odpowiedzialnego za fuzję osłonki wirusa z błoną zakażanej komórki. Miejscem syntezy jest szorstkie endoplazmatyczne reticulum. Po glikozylacji (O i N) podlega na zewnątrz komórki przekształceniu do formy

dojrzałej, następnie po przyłączeniu do receptora ulega przekształceniu przestrzennemu pozwalającemu na internalizację wirionu do komórki. Z uwagi na swoje funkcje stanowi podstawowy element decydujący o odpowiedzi immunologicznej gospodarza na zakażenie oraz wytworzeniu ochrony i pamięci immunologicznej.

Powstające warianty (wynik omawianej wcześniej dużej liczby błędów) nie mogą jednak spowodować utraty struktury ośrodków aktywnych. Tym samym odpowiedź dla białka S, a zwłaszcza dla obszarów krytycznych, powinna indukować ochronę przed chorobą.

Prowadzona dyskusja o skuteczność poszczególnych szczepionek mRNA i wektorowych jest bardziej zmotywowana rywalizacją o rynek niż uzasadniona zmiennością wirusów. Wszystkie szczepionki korzystają z sekwencji uzyskanych we wczesnym okresie epidemii, a różnice wynikają ze stężenia efektora lub rodzaju wektora. Pewien problem stanowi również metoda oceny siły działania szczepionek. Poziom przeciwciał był zawsze miarą oddziaływania szczepionek zabitych i podjednostkowych. W przypadku szczepionek imitujących procesy zachodzące w czasie naturalnego zakażenia, w którym główną rolę odgrywa odporność komórkowa i wytworzenie pamięci immunologicznej, ten rodzaj oceny może prowadzić do błędnych wniosków.

Ostateczną oceną skuteczności szczepionek jest ochrona przed chorobą, jej ciężkim przebiegiem czy zgonem chorego. W tym przypadku wszystkie aktualnie stosowane szczepionki mają zbliżone charakterystyki.

Należy wyraźnie zaznaczyć, że żadna z tych szczepionek nie daje ochrony przed zakażeniem, a tylko przygotowuje organizm do kontaktu z patogenem. Ochronę przed zakażeniem dają bariery fizyczne. Częściową ochronę przed zakażeniem może dać szczepionka podawana w postaci aerozolu na nabłonki (odporność lokalna), ale równocześnie ma ona niższą zdolność do indukcji uogólnionej odpowiedzi immunologicznej.

Ostatecznym celem szczepień jest wytworzenie odporności stadnej. Z samego założenia oznacza to, że osoba rozsiewająca wirusa jest otoczona osobami uodpornionymi (przerwanie szerzenia). Pierwotnie wyspekulowane liczby były efektem zawyżania liczby tzw. zakażeń „bezobjawowych” (obecnie wiadomo, że stanowią mniej niż 50% wszystkich zakażeń) i tworzenia modeli opierających się na spekulacjach, a nie wiarygodnych danych. Oczywiście odporność stadną można również uzyskać przez przechorowanie. Różnica polega na cenie, którą musi zapłacić populacja.

Porównanie poziomów wyszczepienia w wybranych krajach pozwala na wyciągnięcie interesujących wniosków. Przy doliczeniu co najmniej 10% po przechorowaniu Wielka Brytania może pozwolić sobie na zniesienie restrykcji i przy przekroczeniu dobowej liczby zachorowań powyżej 20 000 osób osiągnie wymarzone 85% odpornych, płacąc cenę poniżej 100 zgonów/dobę. Przy analogicznej liczbie zachorowań cena płacona przez Rosję będzie co najmniej 8 razy wyższa, a szanse na osiągnięcie odporności zbiorowej w określonym czasie będą znikome. Potencjał chętnych do szczepienia (różnica pomiędzy liczbą osób w pełni uodpornionych a liczbą osób, które otrzymały częściowe uodpornienie) jest najgorszy w Polsce, a zły w Izraelu i Rosji. Osiągnięcie odporności stadnej bez intensyfikacji szczepień w tych krajach jest praktycznie niemożliwe.

Sytuacja w skali świata też nie rokuje szybkiej eliminacji problemu COVID-19. Poza kilkoma krajami o zaawansowanych programach szczepień w większości nie ma szans na eliminację wirusa i tym samym wszystko wskazuje na to, że pozostanie on w populacji.

Problemem jest także sposób i celowość badań. Jak zaznaczono przy omawianiu procesu replikacyjnego wirusa, po wnikięciu do organizmu ulega on destrukcji. Przez pierwsze 3 dni nie istnieje metoda zdolna do wykrycia zakażenia (prawdopodobieństwo wykrycia wirusa metodą genetyczną 3. dnia wynosi 20%). Dopiero w dniu wystąpienia objawów można metodami molekularnymi wykryć zakażenie z akceptowalną czułością. A zakaźność poprzedza objawy kliniczne zakażenia. W przypadku użycia testów antygenowych wykrycie zakażenia opóźnia się co najmniej o jeden dzień. Dodatkowym problemem jest podatność niektórych testów na zmiany w wirusie (mutacje w sekwencjach w metodzie RT-PCR czy stosowanie przeciwciał monoklonalnych w testach antygenowych). Uzyskanie fałszywie ujemnych wyników powoduje uwolnienie osoby zakażonej z systemu izolacji/kwarantanny i zwiększa zdolność szerzenia się wirusa.

Piśmiennictwo

1. Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA* 2021; 325: 2457–2465.
2. <https://ourworldindata.org/> [access of 17.08.2021].
3. Huang Y, Yang C, Xu XF, et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41: 1141–1149.
4. Kim D, Lee J-Y, Yang J-S, et al. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* 2020; 181: 914–921.
5. Ko SH, Bayat Mokhtari E, Mudvari P, et al. High-throughput, single-copy sequencing reveals SARS-CoV-2 spike variants coincident with mounting humoral immunity during acute COVID-19. *PLoS Pathog* 2021; 17: e1009431.

2. Problemy leczenia COVID-19

2.1. Patogenetyczne uzasadnienie postępowania na poszczególnych etapach zakażenia SARS-CoV-2

Tadeusz Płusa

Wprowadzenie

Odległy przodek wszystkich koronawirusów pojawił się około 8100 lat p.n.e. Obecnie zakażający SARS-CoV-2 wykazuje predyspozycję do komórek nabłonka oddechowego, a także błony śluzowej układu pokarmowego oraz komórek układu nerwowego. Zakażenie SARS-CoV-2 rozwija się względnie szybko, bowiem od kontaktu z osobą zakażoną do stwierdzenia objawów zakażenia upływa od 2 do 3 dni, ale szczyt narażenia przypada na 5. dzień i wówczas chory jest najbardziej niebezpieczny dla innych.

W pierwszej fazie zakażenia SARS-CoV-2 wiąże się za pośrednictwem kolca S z receptorem komórki gospodarza, którym jest ACE 2 (tab. 2.1). Po wejściu do komórki wirus trafia do endosomu, gdzie proteazy lizosomalne, w tym głównie katepsyny, powodują uwolnienie genomu wirusa do cytozolu. „Burza cytokinowa” wywołana przez SARS-CoV-2 jest odpowiedzialna za szeroko rozumiane narządowe zmiany patologiczne, ze szczególnym zajęciem układu oddechowego.

Tabela 2.1. Fazy zakażenia SARS-CoV-2

Faza zakażenia	Zmiany patogenetyczne i obraz choroby
I faza zakażenia	wirus wiąże się z receptorem ACE 2 i wchodzi do komórki wirus się namnaża układ odpornościowy uruchamia mechanizmy obronne, które uszkodzają struktury układu oddechowego objawy nieswoiste: kaszel, stany gorączkowe
II faza zakażenia	niekontrolowana replikacja wirusa cytotoksyczność ACE 2 nasila stan zapalny nasilona hipoksemia
III faza zakażenia	znaczne zwiększenie stężeń cytokin i chemokin(burza cytokinowa), w tym nasilona aktywność i zwiększenie stężeń: – czynnika tworzącego kolonie granulocytów (G-CSF) – cytokin prozapalnych: IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α – makrofagowego białka zapalnego 1- α – D-dimerów, CRP i ferrytyny krytyczny stan chorych, wstrząs, niewydolność oddechowa i krążeniowa

Najbardziej obciążającym czynnikiem wystąpienia objawów COVID-19 jest podeszły wiek oraz choroby układu krążenia, choroby metaboliczne, w tym głównie cukrzyca, a także przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i palenie papierosów. Limfopenia jest najbardziej charakterystyczną zmianą w morfologii krwi obwodowej u chorych zakażonych SARS-CoV-2, a w obrazie radiologicznym – obustronne zmiany typu „mlecznej szyby” w miąższu płucnym.

Leczenie zakażenia

Podejmowane leczenie zakażonych SARS-CoV-2 powinno być uwarunkowane etapem rozwoju procesu zapalnego. Blokowanie wejścia SARS-CoV-2 do komórki człowieka jest możliwe przy wykorzystaniu dostępnych leków. Leczenie wielokierunkowe chorych na wczesnym etapie zakażenia SARS-CoV-2 powinno uwzględniać: zablokowanie dalszego wnikania SARS-CoV-2 do komórek nabłonka oddechowego (hydroksychlorochina, amantadyna, iwermektyna, cynk), działanie hamujące replikację SARS-CoV-2 (azytromycyna, lewofloksacyna, doksycyklina, ceftriakson) oraz podawanie do obwodowych dróg oddechowych preparatu glikokortykosteroidowego, który działa przeciwzapalnie (cyklezonid, budezonid). Należy również rozważyć po 6 dniach od początku zakażenia SARS-CoV-2 zasadność podania metyloprednizolonu w dawce 0,5–1,0 mg/kg mc. przez 7–14 dni, aby wzmocnić działanie przeciwzapalne (zmniejszyć stężenia cytokin prozapalnych, w tym IL-6) (tab. 2.2).

Tabela 2.2. Proponowane postępowanie lecznicze u osób podejrzanych i chorych na COVID-19 i dostosowanie leczenia do skali MEWS

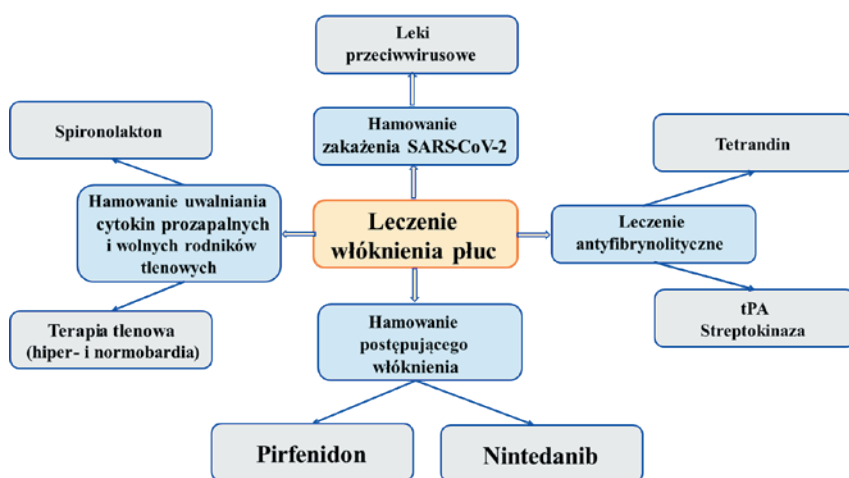
Grupa	MEWS	Zalecenia	Dawkowanie
Osoby podejrzewane o zakażenie SAR-CoV-2	0	leki przeciwgorączkowe	doraźnie
		azytromycyna	1 x 500 mg przez 6 dni
		chlorochina	2 x 250 mg przez 6 dni
		cyklezonid	2 x 160 mg przez 6 dni
Chorzy na COVID-19 + dodatni PCR	< +3	chlorochina	2 x 250 mg przez 6 dni
		azytromycyna	1 x 500 mg przez 6 dni
		lewofloksacyna	1 x 500 mg przez 6–14 dni
		cyklezonid	2 x 160 µg wziewnie 14 dni
Chorzy na COVID-19 + dodatni PCR	+ 3–4	chlorochina	2 x 250 mg przez 6 dni
		azytromycyna	1 x 500 mg przez 6 dni
		remdesiwr	100–200 mg dożylnie 6–10 dni
		cyklezonid	2 x 320 µg wziewnie 14–21 dni
Chorzy na COVID-19 + dodatni PCR	> +4	lewofloksacyna	1 x 500 mg przez 10 dni
		azytromycyna	1 x 500 mg przez 9 dni
		remdesiwr	100–200 mg dożylnie 6–10 dni
		hydroksychlorochina	2 x 200 mg do ustąpienia
		lopinawir + rytinawir	2 x 2 tabl. (400/100 mg) 14 dni
		metyloprednizolon	0,5–1,0 mg/kg mc.
		cyklezonid	2 x 320 µg wziewnie 21–28 dni

MEWS – zmodyfikowana skala wczesnego ostrzegania (Modified Early Warning Score)

U części chorych zakażonych SARS-CoV-2 i obciążonych przewlekłymi chorobami COVID-19 przebiega bardzo ciężko i rozwijają się kolejne stadia – zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome – ARDS), posocznica i wstrząs, które wymagają nadzoru i leczenia na oddziałach intensywnej terapii z użyciem aparatury wspomagającej czynności życiowe.

Zespół post-COVID-owy dotyczy zróżnicowanych objawów, które są następstwem zakażenia SARS-CoV-2 i wymagają szerokiej oceny specjalistycznej. Zahamowanie czynnego procesu włóknienia miąższu płucnego jest możliwe poprzez podanie glikokortykosteroidów, w tym metyloprednizolonu w dawce 0,5–1,0 mg/kg mc. w zmniejszanych dawkach przez 3–6 tygodni pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej i DL_{CO} , oraz podanie wziewnego cyklezonidu w dawce 2 razy/dobę po 160 µg, a także stosowanie leków krążeniowych. Stosowanie deksametazonu, który znalazł się w wielu rekomendacjach, mimo jego działań niepożądanych, jest w długotrwałym leczeniu dyskusyjne.

Strategia leczenia postępującego włóknienia płuc po przebytych ARDS u chorych na COVID-19 powinna uwzględniać możliwe do kontroli mechanizmy, ponieważ jedynie kompleksowe postępowanie może dać korzystne efekty (ryc. 2.1).



Rycina 2.1. Możliwe do kontroli mechanizmy w leczeniu postępującego włóknienia płuc u chorych po przebytych COVID-19

Podsumowanie

Każdy zakażony SARS-CoV-2 i objawowy chory wymaga szybkiej i kompetentnej pomocy medycznej. Opóźnienie w jej udzieleniu stwarza zagrożenie zdrowia i życia. Należy jednak śledzić aktualną i dostępną literaturę dotyczącą tego tematu, ponieważ stale poszerzająca się wiedza zmusza do modyfikacji zaleceń. Przedstawione powyżej metody farmakoterapii oparte były na zaleceniach ośrodków chińskich, amerykańskich i europejskich, a w trakcie trwania kolejnych fal pandemii były modyfikowane.

Obecnie nadal poszukuje się optymalnych, najbardziej skutecznych metod farmakoterapii COVID-19, określa czynniki rokownicze i ukierunkowuje postępowanie w czasie aktywnego zakażenia oraz po zakażeniu, aby zwiększyć przeżywalność chorych i zahamować wystąpienie chorób/zjawisk „pokowidowych”.

Piśmiennictwo

1. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 295: 200463.
2. Cheng W, Li Y, Cui L, et al. Efficacy and safety of corticosteroid treatment in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 571156.
3. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105932.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 105949.
5. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36: 646–654.
6. Han W, Quan B, Guo Y, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020; 92: 461–463.
7. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: report of three cases. *J Infect Chemother* 2020; 26: 625–632.
8. Karampela I, Dalamaga M. Could respiratory fluoroquinolones, levofloxacin and moxifloxacin, prove to be beneficial as an adjunct treatment in COVID-19? *Arch Med Res* 2020; 51: 741–742.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
10. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med* 2021; 174: 69–79.
11. Mori N, Katayama M, Nukaga S. Triple therapy with hydroxychloroquine, azithromycin, and ciclesonide for COVID-19 pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54: 109–112.
12. Nakajima K, Ogawa F, Sakai K, et al. A case of coronavirus disease 2019 treated with ciclesonide. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1296–1297.
13. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases, multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102163.
14. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacological-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs* 2020; 80: 1267–1292.
15. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo)* 2019; 72: 759–768.
16. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–271.
17. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Targeted Ther* 2020; 5: 57.

2.2. Farmakoterapia jatrogenizacyjna – co to oznacza podczas pandemii SARS-CoV-2

Jarosław Woron

Wprowadzenie

Leczenie pacjentów z klinicznymi objawami zakażenia wirusem SARS-CoV-2 było oparte na zmieniających się zaleceniach stosowania różnych leków. Niestety bezrefleksyjne stosowanie się do tych zaleceń – bez uwzględnienia istotnych cech, które były związane ze specyfiką leczonego pacjenta oraz jednocześnie podawanymi lekami – zamiast efektów terapeutycznych doprowadziło do jatrogenizacji, co nie wpływało korzystnie na bezpieczeństwo leczenia. Co więcej, pojawiające się w praktyce objawy niepożądane nierzadko były podobne do objawów spowodowanych infekcją, co doprowadzało do licznych absurdów w leczeniu pacjenta.

Żadne z wydanych oficjalnych zaleceń skutecznie nie ostrzegały przed określonymi interakcjami w stosowanej politerapii, które w szczególności były istotne w praktyce z uwagi na ich działanie kliniczne oraz częstość stosowania poszczególnych leków. W praktyce – i dotyczyło to zarówno lekarzy POZ, jak i farmakoterapii w czasie hospitalizacji – zapomniano, że bez względu na to, czy pacjent przebywał w domu lub był hospitalizowany, dochodziło do licznych zmian w zakresie farmakokinetyki leków, których brak uwzględnienia w praktyce mógł w bardzo istotny sposób zmieniać zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowanego leczenia farmakologicznego, co było szczególnie istotne dla pacjentów z wielochorobowością. Oznaczało to, że infekcja SARS-CoV-2 wpłynęła na farmakokinetykę leków. W praktyce chodziło o to, że u pacjentów, którzy stosowali farmakoterapię i dobrze ją tolerowali, nagle – w sytuacji gdy zachorowali na COVID-19 – oprócz objawów choroby o różnym nasileniu wystąpiły polekowe działania niepożądane, które wprost wynikały z interakcji lek–choroba.

Zmiany farmakokinetyki leków

Warto przypomnieć, że odpowiedź biologiczna na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 oraz konsekwencje reakcji zapalnej bez względu na nasilenie objawów wpływały na procesy farmakokinetyczne stosowanych leków, co w wielu przypadkach z farmakoterapii skutecznej i bezpiecznej czyniło farmakoterapię jatrogenizacyjną. W tabeli 2.3 zebrano najistotniejsze zmiany w profilu farmakokinetycznym leków u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.

Tabela 2.3. Zmiany farmakokinetyki leków w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2

Proces farmakokinetyczny	Znaczenie kliniczne
Absorpcja	zmniejszenie się ekspresji CYP w jelitach, co w szczególności może zwiększać biodostępność ogólnoustrojową leków o klirensie CYP3A4, ale równocześnie zmniejszenie ekspresji glikoproteiny P (P-gp), co może zmniejszać transport przez błonowy leków
Dystrybucja	zmniejszenie się ekspresji P-gp, zwiększenie penetracji leków przez barierę krew-mózg
Metabolizm	zmniejszenie się aktywności metabolicznej izoenzymów cytochromu P450, redukcja klirensu wątrobowego leków, wydłużenie okresu ich półtrwania zwiększenie się ryzyka ujawnienia skutków interakcji farmakokinetycznych, szczególnie z udziałem leków wykazujących zdolność do inhibicji izoenzymów cytochromu P450
Znaczenie dla ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych interakcji	nasilenie się ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, zwiększenie się ryzyka interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami, co dotyczyło przede wszystkim ryzyka interakcji farmakokinetycznych

Jedną z głównych przyczyn podwyższenia aktywności enzymów indykatorowych wątroby jest występująca w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 ogólnoustrojowa reakcja zapalna, której towarzyszy wysoka aktywność cytokin prozapalnych. Należy też pamiętać, że objawy hepatotoksyczności mogą towarzyszyć również posocznicy (sepsie), która jest potencjalnym powikłaniem COVID-19 o ciężkim przebiegu. Nie bez znaczenia jest także zmniejszenie się podaży tlenu w przypadku ciężkiego przebiegu choroby, co samo w sobie może być czynnikiem ryzyka hepatotoksyczności oraz może niekorzystnie wpływać na metabolizm wątrobowy leków stosowanych u pacjentów. Coraz częściej jednak wskazuje się, że przyczyną hepatopatii jest stosowana farmakoterapia. Dodatkowe czynniki, które mogą wpływać na ryzyko uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19, to:

- zmniejszona podaż tlenu,
- nadmierna aktywacja komórek Browicza-Kupffera,
- stres oksydacyjny,
- endotoksemia jelitowa,
- aktywacja układu współczulnego,
- aktywacja kory nadnerczy.

Kolejnym elementem nierzadko występujących błędów w terapii było stosowanie leków przeciwbakteryjnych, które z uwagi na swój profil PK/PD nie mogły osiągać stężeń terapeutycznych w kompartmentcie płucnym. Z uwagi na zmiany w płucach, do jakich dochodziło u pacjentów z covidowym zapaleniem płuc wymagającym antybiotykoterapii, następowało zwiększenie straty dystrybucyjnej, która wymagała zwiększenia dawek antybiotyków oraz stosowania leków o dużej objętości dystrybucji (Vd).

Do zmian zachodzących w kompartmentcie płucnym w przypadku zapalenia płuc w przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2 należą:

- niszczenie i włóknienie tkanki płucnej,
- obrzęk przestrzeni międzypęcherzykowej,

- przekrwienie i odczyn zapalny pneumocytów,
- nacieki komórkowe,
- tworzenie błon hialinowych.

Stosowanie antybiotyków i chemioterapeutyków

Antybiotyki charakteryzujące się dużą objętością dystrybucji to:

- ceftriakson,
- piperacylina/tazobaktam,
- ceftarolina,
- meropenem,
- linezolid,
- ceftazydym/awibaktam,
- meropenem/waborbaktam,
- imipenem/relebaktam,
- fluorochinolony, ale z licznymi ograniczeniami.

Z góry można założyć, że niektóre antybiotyki z uwagi na towarzyszący zakażeniu SARS-CoV-2 nasilony stan zapalny i powikłania zakrzepowe będą nieskuteczne. W praktyce polskich szpitali antybiotykami, których stosowanie wiązało się z dużym ryzykiem nieskuteczności, były amoksycylina z kwasem klawulanowym, wankomycyna oraz imipenem z cylastatyną (tab. 2.4).

Tabela 2.4 Potencjalne przyczyny nieskuteczności niektórych antybiotyków

Antybiotyk	Możliwe przyczyny nieskuteczności u pacjentów z COVID-19
Amoksycylina z klawulanianem	antybiotyk z uwagi na zależność przeciwbakteryjną $T > MIC$ oraz profil farmakokinetyczny wykazuje niewystarczającą skuteczność w zmieniających się warunkach dystrybucji w kompartencie płucnym oraz wysokie ryzyko nieskuteczności zwiększenie się ryzyka hepatopatii indukowanej przez kwas klawulanowy dotyczy szczególnie pacjentów, u których następuje wzrost aktywności enzymów indykatorowych wątroby spowodowanych infekcją SARS-CoV-2
Wankomycyna	wankomycyna została zarejestrowana do stosowania w bakteriiemii MRSA z uwagi na fakt, że jest hydrofilna i ma bardzo dużą masę cząsteczkową, ale penetruje do kompartmentów obwodowych, jej stężenie jest też osobniczo zmienne w przypadku współwystępowania mikrozakrzepicy w naczyniach płucnych dochodzi do niewydolności dystrybucyjnej w tej populacji pacjentów znacznie lepsze parametry dystrybucyjne wykazuje linezolid
Imipenem/cylastatyna	z uwagi na wzrost aktywności cytokin prozapalnych u pacjentów z COVID-19 możliwe jest zwiększenie aktywności enzymu, który rozkłada imipenem zawarta w produkcie cylastatyna i jej dawka, która ma chronić antybiotyk przed rozkładem przez dehydropeptydazę I może w tej szczególnej sytuacji nie być wystarczająca większą V_d u pacjentów z COVID-19 wykazuje meropenem

W czasie pandemii znacznie wzrosła liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu chemioterapeutyków z grupy fluorochinolonów. Pomimo tego, że dla tej grupy leków zostały wydane komunikaty bezpieczeństwa informujące o zwiększonym ryzyku występowania kolagenotoksyczności, tendinopatii oraz zastawkowych wad serca, ostrzeżenia te są niestety powszechnie lekceważone, podobnie jak interakcje tej grupy leków, co w sposób oczywisty zwiększa częstość występowania powikłań.

Stosowanie fluorochinolonów jako leków pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 w znacznej części przypadków zamiast pomagać generuje powikłania, które mogą w istotny sposób wpływać na stan zdrowia pacjenta. Chemioterapeutyki z grupy fluorochinolonów nie powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z COVID-19 i towarzyszącym zapaleniem płuc o etiologii bakteryjnej w sytuacji gdy u pacjenta dochodzi do spadku saturacji oraz narastania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Fluorochinolony mogą także wpływać na aktywność topoizomerazy mitochondrialnej, co w konsekwencji może prowadzić do kumulacji mleczanów i powikłań. W skojarzeniu z deksametazonem zwiększa się znacznie ryzyko wystąpienia tendinopatii. Z uwagi na ryzyko wywołania dysfunkcji mitochondriów podczas stosowania fluorochinolonów u pacjentów z COVID-19 nie zaleca się ich łączenia z niektórymi lekami (tab. 2.5).

Tabela 2.5. Leki, których nie należy kojarzyć z chemioterapeutykami z grupy fluorochinolonów u pacjentów z COVID-19

Lek/grupa leków	Niekorzystny wpływ na funkcje mitochondriów
Statyny – szczególnie simwastatyna i atorwastatyna	hamowanie fosforylacji oksydacyjnej, zwiększenie uwalniania jonów wapnia, obniżenie się stężenia ATP
Omeprazol	hamowanie transporterów acylokarnityny
Paracetamol	zwiększenie przepuszczalności błon mitochondrialnych, nasilenie procesu powstawania wolnych rodników tlenowych
Klopidogrel	deplecja glutationu, indukcja stresu oksydacyjnego
Metformina	wzrost ryzyka wystąpienia kwasicy metabolicznej

Stosowanie leków przeciwgorączkowych

Działania niepożądane występowały także w przypadku stosowania leczenia przeciwgorączkowego. Najczęstszym błędem prowadzącym do zwiększenia się ryzyka uszkodzenia wątroby było stosowanie paracetamolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon. W tabeli 2.6 zebrano informacje na temat leczenia przeciwgorączkowego u pacjentów z COVID-19.

Tabela 2.6. Terapia przeciwgorączkowa u pacjentów z COVID-19

Pacjent otrzymujący deksametazon	Pacjent otrzymujący remdesiwir	Pozostali pacjenci
nie stosować paracetamolu, ponieważ indukcja P-gp oraz CYP3A4 przez deksametazon prowadzi do metabolizmu paracetamolu do hepatotoksycznego metabolitu NAPQI – N-acetylo-p-benzochinonoininy w tej grupie pacjentów należy w leczeniu przeciwgorączkowym po wykluczeniu przeciwwskazań rekomendować metamizol, deksketoprofen lub ketoprofen	paracetamol deksketoprofen ketoprofen ibuprofen trzeba uważać na interakcje farmakokinetyczne z metamizolem – nie stosować łącznie	metamizol deksketoprofen ketoprofen ibuprofen

Warto pamiętać, że paracetamol nie zawsze może być traktowany jako lek pierwszego wyboru w przypadku gorączki w przebiegu COVID-19, ponieważ może powodować zwiększenie przepuszczalności błon mitochondrialnych oraz nasilenie procesu powstawania wolnych rodników tlenowych.

Deksketoprofen i ketoprofen – z uwagi na krótki okres półtrwania, na obwodzie nieprzekraczający 2 godzin – nie są związane z dużym ryzykiem występowania powikłań, dodatkowo warto pamiętać, że nie ulegają one metabolizmowi przy udziale izoenzymów cytochromu P450; ulegają sprzęganiu, co zasadniczo zmniejsza liczbę interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami.

Stosowanie leków przeciwkaszlowych

Z uwagi na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej w przypadku suchego, nieproduktywnego kaszlu, pomimo jej obecności w zaleceniach, bezwzględnie jest przeciwwskazana kodeina. W tabeli 2.7 zebrano leki, które mogą być i które nie powinny być stosowane jako leki przeciwkaszlowe u pacjentów z COVID-19.

Tabela 2.7. Leki przeciwwskazane i wskazane w leczeniu kaszlu u pacjentów z COVID-19

Leki przeciwwskazane	Leki do rozważania w zależności od stanu klinicznego pacjenta	Leki uznawane za bezpieczne w leczeniu kaszlu nieproduktywnego u pacjenta z COVID-19
kodeina	dekstrometorfan – w zależności od spadku saturacji	butamirat lewodropropizyna bromek ipratropium

Warto przypomnieć, że interakcje, które mogły skutkować powikłaniami, dotyczyły także pacjentów przyjmujących deksametazon i remdesiwir.

Deksametazon

Kortykosteroidy wykazują liczne działania farmakodynamiczne, które prowadzą do wystąpienia efektu przeciwzapalnego oraz immunoregulacyjnego, które mogą odpowiadać za korzystne działanie deksametazonu u pacjentów z COVID-19. Niestety, w praktyce

zapomina się o licznych interakcjach, szczególnie farmakokinetycznych, które w konsekwencji mogą prowadzić do wystąpienia powikłań u tych pacjentów. Silne induktory, np. tiopental, ryfampicyna lub inhibitory CYP3A4, m.in. klarytromycyna czy azolowe leki przeciwgrzybicze, mogą istotnie zmieniać stężenia deksametazonu, powodując albo osłabienie działania, albo większe ryzyko toksyczności.

Klasycznym przykładem interakcji, którą wywoływano i lekceważono w polskich szpitalach, w których leczono pacjentów z COVID-19, było jednoczesowe łączenie deksametazonu z klarytromycyną. Połączenie to w mechanizmie farmakokinetycznym prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności oraz kardiotoxyczności. Trzeba pamiętać, że deksametazon jest induktorem CYP3A4, a większość danych wskazuje, że zmniejsza on ekspozycję na substraty CYP3A4 o prawie 20%, co może w istotny i niekorzystny sposób modyfikować prowadzoną farmakoterapię.

Kortykosteroidy i niedepolaryzujące leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe niekorzystnie wpływają na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. To połączenie może powodować długotrwałe osłabienie mięśni, neuropatię, a także miopatię.

W przypadku skojarzenia deksametazonu z rywaroksabanem, apiksabanem oraz dabigatranem z uwagi na indukcję glikoproteiny P, a także CYP3A4 może dochodzić do ograniczenia skuteczności przeciwzakrzepowej tych leków. Interakcje te są obserwowane przede wszystkim na oddziałach intensywnej terapii, głównie u pacjentów wymagających dożylnych dużych dawek steroidów i wentylacji mechanicznej.

Remdesiwir

Remdesiwir (GS-5734) to nadal badany analog nukleotydu, który został udostępniony w USA na podstawie zezwolenia na stosowanie w nagłych przypadkach (EUA) w leczeniu COVID-19 u dorosłych i dzieci hospitalizowanych z powodu ciężkiej choroby. Jedną z ostatnich aktualizacji jego EUA jest dodatkowe ostrzeżenie o potencjalnej interakcji leków z hydroksychlorochiną i chlorochiną, oparte na danych *in vitro* sugerujących, że chlorochina może antagonizować aktywację wewnątrzkomórkową i działanie przeciwwirusowe remdesiwiru. Nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania remdesiwiru z chlorochiną lub hydroksychlorochiną.

W aspekcie potencjalnych interakcji warto przypomnieć, że remdesiwir jest substratem dla izoenzymów cytochromu P450, takich jak CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A4, a także substratem dla polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i transporterów glikoproteiny P (P-gp). Wszystko to sprawia, że ryzyko interakcji farmakokinetycznych, które mogą wystąpić podczas stosowania remdesiwiru, jest istotne klinicznie.

Nie bez znaczenia praktycznego jest fakt, że remdesiwir jest metabolizowany głównie przez hydrolazę *in vivo*. Wydaje się, że jest wrażliwy na esterazy osoczowe, co sugeruje, że esteraza może być odpowiedzialna za przynajmniej część metabolizmu remdesiwiru *in vivo*. Ponadto wykazano, że u małp rzesz lek ten jest szybko rozprowadzany do jednokomórkowych komórek krwi obwodowej, gdzie jest przekształcany w aktywny metabolit trifosforanowy nukleotydu. Dane te potwierdzają trudne obecnie do sprecyzowania

ryzyko interakcji farmakokinetycznych, ponieważ te szlaki metabolizmu i dystrybucji nie są zwykle zaangażowane w takie interakcje.

Remdesiwir został opisany jako strukturalnie podobny do alafenamidu tenofowiru, który podlega interakcjom farmakokinetycznym z udziałem transporterów, w tym transporterów anionów organicznych. W rezultacie nie można całkowicie wykluczyć interakcji farmakokinetycznych bez bardziej szczegółowych danych i wydaje się rozsądne, aby w miarę możliwości zminimalizować liczbę stosowanych leków.

Oczywistym faktem jest, że remdesiwir jest stosowany u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, a zatem najczęściej pacjentów z wielochorobowością, stosujących polifarmakoterapię, a wszystkie te czynniki są istotnymi elementami zwiększenia polekowej jatrogenizacji. Co więcej, remdesiwir wykazuje zdolność do inhibicji CYP3A4, OATP1B1/1B3, co może w przypadku stosowania leku powodować powikłania obecnie trudne do przewidzenia, jednak zdarzające się w populacji pacjentów o zwiększonym ryzyku powikłań polekowych.

W literaturze opisano interakcję z amiodaronem, której konsekwencją jest uszkodzenie wątroby (objawy ustąpiły po odstawieniu remdesiwiru). Nie należy stosować jednocześnie remdesiwiru z klarytromycyną oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi – z uwagi na znaczny wzrost ryzyka wystąpienia zarówno uszkodzenia wątroby, jak i wydłużenia QTc w zapisie EKG. Remdesiwir może potencjalnie wchodzić w niekorzystne interakcje z deksametazonem, który jest induktorem CYP3A4, uczestniczącym w metabolizmie remdesiwiru.

U pacjentów leczonych remdesiwirem nie należy stosować metamizolu jako leku przeciwgorączkowego. Metamizol jest induktorem CYP3A4 i w mechanizmie farmakokinetycznym może zmniejszać stężenie remdesiwiru poprzez przyspieszenie klirensu leku. Z tych samych przyczyn nie należy kojarzyć remdesiwiru z barbituranami, karbamazepiną i ryfampicyną.

U pacjentów, u których podjęto decyzję o stosowaniu remdesiwiru, należy w miarę możliwości minimalizować stosowanie innych leków. Informacje o profilu bezpieczeństwa remdesiwiru są coraz bardziej szczegółowe. Do niedawna doświadczenia z podawaniem leku dotyczyły głównie pacjentów z zakażeniem wirusem Ebola, w przypadku którego występujące objawy kliniczne są różne w stosunku do osób zakażonych SARS-CoV-2, dlatego ekstrapolacja danych o bezpieczeństwie stosowania leku w tych różniących się populacjach pacjentów jest co najmniej problematyczna. Zwraca się uwagę na możliwość występowania hipotonii podczas podawania dawki nasycającej. Inne działania niepożądane remdesiwiru zebrano w tabeli 2.7.

Tabela 2.7. Działania niepożądane remdesiwiru

Lokalizacja objawów niepożądanych	Objawy kliniczne działań niepożądanych
Wątroba	nasilenie się aktywności aminotransferaz
Przewód pokarmowy	zaparcie nudności biegunka wymioty gastropareza
Układ oddechowy	ARDS (acute respiratory distress syndrome) odma opłucnowa
Nerki	ostra niewydolność nerek krwimocz
Zaburzenia jonowe	hipernatremia
Układ sercowo-naczyniowy	hipotonia migotanie przedsionków zatrzymanie akcji serca

Remdesiwir może być stosowany u pacjentów powyżej 12. roku życia, jeśli saturacja wynosi $< 94\%$, klirens kreatyniny > 30 ml/min, a aktywność aminotransferazy alaninowej jest mniejsza niż 5-krotność górnej granicy normy i nie wykazano przewlekłych chorób wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Podsumowanie

Przedstawiono tylko najważniejsze problemy farmakoterapii u pacjentów z COVID-19, warto przypomnieć, że w każdym przypadku należy stosować farmakoterapię spersonalizowaną, z uwzględnieniem wszystkich czynników wpływających na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Reddy VP, El-Khateeb E, Jo H, et al. Pharmacokinetic under the COVID-19 storm. Br J Clin Pharmacol 2021; 10.1111/bcp.14668 [Online ahead of print].
2. Tymiński R, Woron J (red.). Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune, Warszawa 2020.
3. Woron J, Drygalski T, Wordliczek J. Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce. Almanach 2021; 16: 28–36.
4. Woron J, Wordliczek J, Drygalski T. Farmakoterapia u pacjenta chorego na COVID-19, o czym należy pamiętać w praktyce. Almanach 2020; 15: 18–23.

2.3. Wstępna ocena przebiegu COVID-19 u pacjentów hospitalizowanych na utworzonym oddziale covidowym w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie w czasie trzeciej fali pandemii

Maria Maślińska

Wprowadzenie

Wybuch pandemii SARS-CoV-2 postawił przed współczesną medycyną szczególne wyzwania w zakresie organizacji, szybkiego stworzenia skutecznych metod terapeutycznych i co okazało się kluczowe – stworzenia prewencji pierwotnej, czyli skutecznej szczepionki.

Personel oddziałów szpitalnych – często niepowiązanych bezpośrednio z chorobami zakaźnymi, leczeniem ciężkich zakażeń czy działaniami z zakresu intensywnego nadzoru i terapii – podjął wysiłek szybkiego przekształcenia i zapewnienia chorym najlepszej opieki.

Kolejne fale zachorowań przyniosły nowe doświadczenia, zwiększała się wiedza o powikłaniach w przebiegu COVID-19 oraz różnych schematach terapii. Obecnie szczególnie analizuje się potencjalne czynniki ryzyka cięższego przebiegu infekcji oraz wystąpienia wielu zjawisk czy chorób „pokowidowych”.

Początek pandemii wskazywał na szczególne znaczenie wieku chorych i tym samym chorób współistniejących powiązanych z podeszłym wiekiem, takich jak choroby układu krążenia, zaburzenia metaboliczne (przede wszystkim cukrzyca czy przewlekła obturacyjna choroba płuc), jako elementy najistotniejsze w zachorowalności i poważniejszym rokowaniu. Trzecia fala objęła jednak populację młodszych chorych (w wieku 40–60 lat), częściej mężczyzn, a przebieg zakażeń wydawał się mniej przewidywalny. Szybki i ciężki przebieg choroby obserwowano również u młodszych pacjentów bez zidentyfikowanych dotychczas istotnych czynników ryzyka.

Obserwacje własne

Doświadczenia z tego etapu pandemii miał również NIGRiR, uczestniczący jako ośrodek II referencyjności w leczeniu chorych z COVID-19, dysponujący możliwością tlenoterapii, w tym wysokoprzepływowej (high-flow), a w sytuacjach zagrożenia życia i wyższej konieczności również wentylacją mechaniczną. Wśród lekarzy byli specjaliści chorób wewnętrznych i reumatologii, kardiolodzy, lekarze rehabilitacji, rezydenci z zakresu specjalizacji z reumatologii i rehabilitacji oraz jako wsparcie anesteziolodzy, fizjoterapeuci oraz psycholog.

Dysponując oprócz klasycznego zdjęcia rentgenowskiego badaniami obrazowymi, m.in. tomografią komputerową (CT), rezonansem magnetycznym (MRI), ultrasonografią (USG), przekłatkowym badaniem echokardiograficznym (TTE), można było dokonać

niezbędnej oceny stanu pacjenta i wnioskować o rokowaniu oraz reagować na zaistniałe nagłe powikłania w przebiegu choroby COVID-19.

Do najczęstszych powikłań w przebiegu infekcji należały: zatorowość płucna, zmiany zakrzepowo-zatorowe naczyń obwodowych, nierzadko zaburzenia rytmu serca (najczęściej migotanie przedsionków) oraz tętniaki aorty. Do częstszego rozpoznawania zmian stwierdzanych w aorcie, przede wszystkim piersiowej, ale też brzusznej, przyczyniało się rutynowe wykonywanie CT u chorych z COVID-19. Badanie to, mimo że ukierunkowane głównie na ocenę nasilenia zmian śródmiąższowych płuc (odsetek zajęcia płuc), nierzadko wykazywało również istotne zmiany w naczyniach. W większości były to zmiany bezobjawowe, powiązane często z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego i postępującym procesem miażdżycowym, natomiast proces diagnostyczny związany z zakażeniem zwracał uwagę na istniejący, a jeszcze nierozpoznany złożony problem.

Od początku pandemii istniała obawa, że chorzy na zapalne choroby reumatyczne mogą być bardziej narażeni zarówno na zakażenie, jak i cięższy jego przebieg. Aby to monitorować, powstały takie rejestry, jak np. COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA), które mają na celu zbieranie danych z ośrodków reumatologicznych na świecie. Ostatnio wykazano, że na 1324 badanych pacjentów z chorobami reumatycznymi 36% było hospitalizowanych, a 6% zmarło. W 26% przypadków konieczne było zastosowanie wentylacji mechanicznej.

W naszych obserwacjach nie stwierdzano istotnie większej liczby chorych z COVID-19 i chorobami reumatycznymi, ponieważ tylko u około 2% zaobserwowano współwystępowanie choroby reumatycznej. Choroba reumatyczna nie miała też istotnego wpływu na ciężkość przebiegu zakażenia. Potwierdzały się wcześniejsze obserwacje, że istotną rolę odgrywają w tym zakresie inne choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i przewlekła niewydolność krążenia.

W dostępnych obserwacjach jako istotny czynnik ryzyka cięższego przebiegu COVID-19 oraz zwiększającego śmiertelność podaje się wcześniejsze stosowanie glikokortykosteroidów w dawce powyżej 10 mg/dobę, szczególnie u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej i zapaleniami naczyń. Metotreksat i większość pozostałych leków modyfikujących przebieg choroby (wyjątek stanowią rytuksymab i sulfasalazyna) nie wpływają na gorszy przebieg zakażenia. W omawianej grupie nie można było wyciągnąć takich wniosków z powodu małej liczby chorych z chorobami reumatycznymi.

Przeanalizowano pod kątem rozległości zmian płucnych (CT) i korelacji zmian z parametrami zapalnymi grupę pacjentów ($n = 39$), hospitalizowanych w Klinice Wczesnego Zapalenia Stawów, i wykazano, że średni czas od wystąpienia początkowych objawów do hospitalizacji wynosił 7 dni, średni odsetek zajęcia płuc dla kobiet to 29%, dla mężczyzn – 33%. Co ciekawe, odsetek zajęcia płuc nie korelował z czasem trwania objawów w chwili przyjęcia do szpitala, 15,4% chorych ($n = 6$) z tej grupy miało zmiany powyżej 80% zajęcia płatów, a stopień zajęcia płuc korelował istotnie statystycznie ze stężeniem ferrytyny; nie wykazywano takiej zależności dla pozostałych oznaczanych wskaźników ostrej fazy.

Uwagę zwracały różnice w średnim stężeniu D-dimerów, IL-6, białka C-reaktywnego czy liczby płytek krwi pomiędzy grupą chorych mężczyzn i kobiet. W grupie mężczyzn wartości tych parametrów były wyższe, różnice dotyczyły też średniego czasu trwania objawów 10 dni vs 7, wartości BMI 29,41 vs 26,1. Średnia temperatura ciała w obu grupach wynosiła 36,75° (min. 36,1°, max 38,8°). Wiek badanych mężczyzn wynosił 57,7 ±14,2 roku, a kobiet 59,2 ±16 lat (nie wykazano istotnej statystycznie różnicy), średnia wieku całej ocenianej grupy to 58 ±14,5 roku.

Analizując większą grupę hospitalizowanych ($n = 54$), cukrzycę stwierdzono u 11% kobiet i 33% mężczyzn, nadciśnienie tętnicze u 28% kobiet i aż u 50% mężczyzn, podobnie często w obu grupach stwierdzano POChP – 5% i 5,5% badanych. Co istotne, w chwili przyjęcia w obrazie radiologicznym płuc (RTG) zmiany rozsiane występowały u 59% kobiet i aż u 82% mężczyzn.

Decyzję o leczeniu tocylizumabem (anty-IL-6) podjęto u 4 osób z analizowanej grupy, u wszystkich chorych prowadzono standardowo tlenoterapię z wykorzystaniem odpowiednich metod (wąsy, maska prosta, maska z rezerwuarem, HFNOT) i przepływów – zależnie od ciężkości stanu pacjenta i zapotrzebowania. Oceniano stopień zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi oraz prowadzono kontrolę w kierunku rozpoznania zatorowości płucnej, która nierzadko towarzyszyła COVID-19. W zależności od oceny stanu stosowano leki przeciwzakrzepowe w odpowiedniej dawce profilaktycznej lub leczniczej. U większości chorych monitorowano glikemię, zarówno u tych pacjentów, u których wcześniej rozpoznano cukrzycę, jak i u chorych, u których po rozpoczęciu leczenia deksawenem obserwowano wzrost glikemii. Aż u 25,9% chorych rozpoznano cukrzycę.

Zależnie od wyników pomiarów podejmowano decyzję o modyfikacji leczenia hipoglikemizującego czy też o rozpoczęciu leczenia insuliną. Istotną rolę w terapii stanowiło zbilansowanie płynowe, odpowiednie nawodnienie oraz możliwość rozpoczęcia rehabilitacji oddechowej jeszcze w czasie hospitalizacji. Było to możliwe dzięki współpracy z fizjoterapeutami wspierającymi zarówno w rehabilitacji, jak i w podstawowej obsłudze pacjenta.

Powyższe obserwacje są zgodne z danymi przedstawianymi przez innych autorów, zwracających uwagę na znaczenie rokownicze wcześniej rozpoznanej cukrzycy oraz wystąpienia nieprawidłowych glikemii, a także jawnej cukrzycy w przebiegu COVID-19. Podkreślano również duże rozpowszechnienie zatorowości i powikłań zakrzepowo-zatorowych. I tak, w jednej z prac (Xiong i wsp.) podano, że powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczyły 22% chorych (95% CI 0.08–0.40), a ich liczba zwiększała się w chwili przyjęcia na oddziały intensywnej opieki nawet do 43% (95% CI 0.29–0.65). W analizowanej grupie wszyscy chorzy mieli istotnie podwyższone stężenie D-dimerów, natomiast zatorowość płucną potwierdzono u 5,5% chorych, zakrzepicę u 2,8%, wśród tych chorych zdecydowanie przeważali mężczyźni.

Dane na temat ciężkości przebiegu choroby u pacjentów z chorobami reumatycznymi są sprzeczne, niektórzy wiążą nawet lepsze rokowanie ze względu na stosowane w tej grupie leki immunosupresyjne, w tym leki biologiczne, takie jak tocylizumab, mające istotne znaczenie w hamowaniu procesu zapalnego.

Podsumowanie

Jak wynika z wstępnych analiz, wśród osób hospitalizowanych przeważali mężczyźni, którzy charakteryzowali się dłuższym czasem trwania choroby, wyższym BMI, częstszym występowaniem cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, wyższymi parametrami zapalnymi, większym nasileniem zmian płucnych. Wiek chorych był niższy niż obserwowano na początku pandemii (średnia $58 \pm 14,5$ roku).

Chorobami towarzyszącymi najczęściej były cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Wśród powikłań stosunkowo często obserwowano zatorowość płucną i zmiany zakrzepowo-zatorowe, a także zwiększenie glikemii. Choroby reumatyczne występowały u niewielkiego odsetka chorych i nie można ich wiązać z cięższym przebiegiem choroby w ocenianej grupie.

Chociaż przedstawiony obraz nie pozwala jeszcze na wyciągnięcie pełnych wniosków, a dopiero całościowa ocena wszystkich hospitalizowanych w NIGRiR pacjentów z COVID-19 pozwoli na końcowe podsumowanie, to już dostrzeżone zmienne i różnice mogą być przydatne do oceny realnych zagrożeń występujących w przebiegu COVID-19.

Obserwacje te były możliwe dzięki pracy moich Koleżanek i Kolegów z Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów oraz Kliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, a także wszystkich pracowników medycznych: anestezjologów, radiologów, psychologa, fizjoterapeutów, radiologów i techników radiologii, którzy pracowali podczas trzeciej fali pandemii COVID-19.

Piśmiennictwo

1. Gianfrancesco MA, Leykina LA, Izadi Z, et al. Association of race and ethnicity with COVID-19 outcomes in rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 374–380.
2. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17: 71–72.
3. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler* 2021; 33: 151–157.
4. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 930–942.
5. Xiong X, Chi J, Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2021; 19: 32.

3. Kliniczne aspekty zakażenia SARS-CoV-2

3.1. Zespoły post-COVID oraz long COVID – próba systematyzacji

Krzysztof J. Filipiak

Interdyscyplinarność objawów COVID-19

Interdyscyplinarność objawów choroby COVID-19, wywołanej zakażeniem nowym rodzajem koronawirusa SARS-CoV-2, a w związku z tym konieczność zwracania uwagi na wiele różnych objawów przez specjalistów różnych dziedzin, ma swoje symboliczne początki w historii jego klinicznego odkrycia. Li Wenliang, 34-letni okulista pracujący w Wuhan, był prawdopodobnie pierwszym z lekarzy, który 30 grudnia 2019 roku zwrócił uwagę na wzrost częstości występowania wirusowego zapalenia płuc o obrazie przypominającym zapalenie wywoływane przez SARS-CoV-1 (SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome). Sam Li Wenliang zaraził się wirusem SARS-CoV-2 w czasie pracy. Zmarł w Wuhan 7 lutego 2020 roku w wyniku niewydolności oddechowej związanej z COVID-19.

Już w okresie ostrym choroby zwracano uwagę na objawy pozapłucne COVID-19, opisując wśród nich najczęściej: objawy neurologiczne (ból głowy, zawroty głowy, encefalopatia, zespół Guillaina-Barrégo, utrata smaku, utrata węchu, ból mięśniowy, epizody niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, łącznie z udarem mózgu), objawy nefrologiczne (zapalenie nerek, proteinuria, hematuria), objawy hepatologiczne (ostra i przewlekła hepatotoksyczność), objawy jelitowe (biegunka, wymioty, ból brzucha, anoreksja), objawy angiologiczne (zakrzepica żylna, zatorowość płucna, powikłania zakrzepowe), objawy kardiologiczne (zapalenie mięśnia sercowego, mikromartwica, wstrząs kardiogeny, zawał serca, zaburzenia rytmu serca), objawy trzustkowe (hiperglikemia, indukcja cukrzycy, kwasica ketonowa) czy objawy dermatologiczne (wybroczyny, wysypki, pokrzywki, pęcherzyki, palce covidowe, skóra covidowa) i inne.

Klasyfikacja zespołów covidowych

Niestety okazało się, że u części chorych objawy te nie ustępują i trwają jeszcze po okresie ostrego zachorowania (początkowo definiowano go jako 10–12 dni, w przypadku bardziej zakaźnych, nowych mutantów postuluje się wydłużenie określania fazy ostrej do 16–18 dni). Chcąc usystematyzować obserwację tych chorych, najczęściej przyjmuje się, że objawy utrzymujące się powyżej 3 tygodni (lub nowe objawy post-covidowe) powinno się określać zespołem post-COVID. W przypadku ich utrzymywania się powyżej 3–6 miesięcy

lub wystąpienia odległych powikłań w tym czasie, przypisywanych przechorowaniu, zaczęto mówić o chorobie przewlekłej, tzw. długim COVID, która w literaturze przedmiotu uzyskała nazwę chronic COVID lub long COVID.

W każdej z dyscyplin medycznych zaczęło się porządkowanie naszej wiedzy i klasyfikacja odpowiednich objawów chorobowych do: fazy ostrej, zespołów post-COVID oraz long COVID. Próbę takiej klasyfikacji w przypadku kardiologii przedstawiono na rycinie 3.1.



Rycina 3.1. Przykładowa klasyfikacja objawów ostrego zakażenia SARS-CoV-2 (ostry COVID-19), zespołów post-COVID oraz long COVID w zakresie powikłań kardiologicznych; PIMS – paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with coronavirus disease – temporally associated with SARS-CoV-2 – wieloukładowy zespół zapalny związany z COVID-19 u dzieci, IMS – wieloukładowy zespół zapalny związany z COVID-19. Klasyfikacja odpowiednich objawów chorobowych do: fazy ostrej, zespołów post-COVID oraz long COVID (rycina autorska, 2021)

Najczęstsze raportowane objawy post-COVID

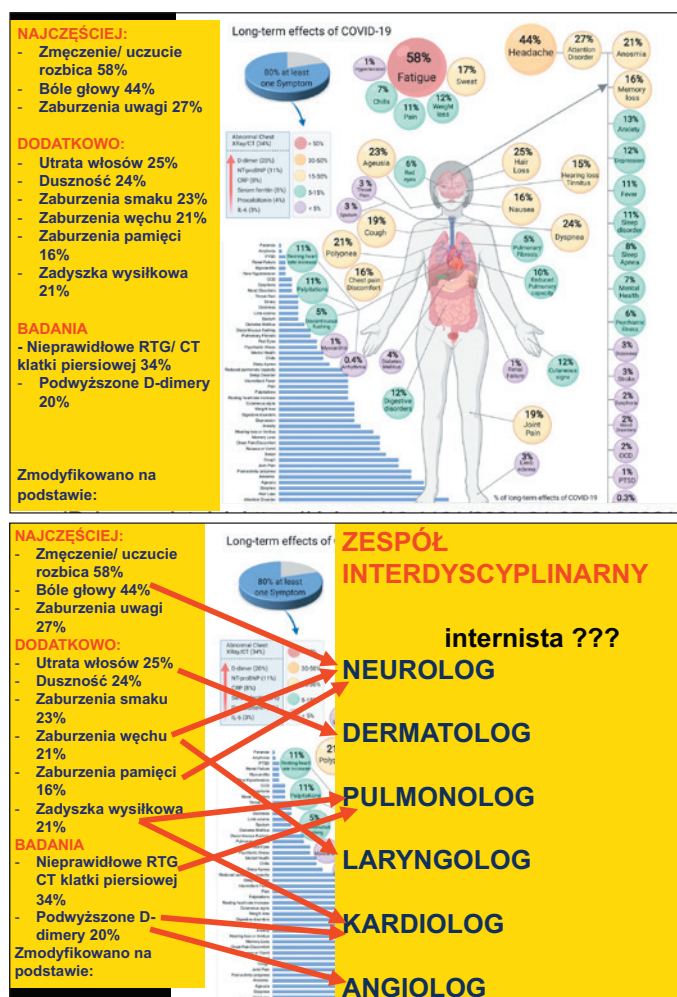
W literaturze opisuje się obecnie ponad 70 różnych objawów post-COVID. W pierwszych usystematyzowanych obserwacjach, obejmujących kohorty dziesiątek tysięcy chorych z jakimkolwiek objawem post-COVID, początkowo pisano o 50–55 objawach, które mogłyby być tak klasyfikowane. Najczęściej opisywano objawy neurologiczne oraz ogólnoustrojowe: zmęczenie, złe samopoczucie, zmniejszenie wydolności fizycznej. Wśród objawów ogólnoustrojowych, nieprzypisywanych do konkretnych układów i narządów, w literaturze przedmiotu wymieniano również:

- złe samopoczucie powysiłkowe,
- stany podgorączkowe i niestabilność temperatury ciała,
- dreszcze, poty, poty nocne bez cech infekcji,
- przeczulicę skóry, uczucie zimna lub nietolerancję ciepła.

Wielu chorych podawało też inne objawy, przynależne określonym narządom i układom, a zwłaszcza:

- objawy pulmonologiczne (duszność, uczucie „braku oddechu”, szybkie męczenie się, zmiany radiologiczne w obrazie RTG oraz CT klatki piersiowej odpowiadające włóknieniu i toczącej się reakcji zapalnej, hipoksemia, objawy osłabionej perfuzji płuc i transportu tlenu przez pęcherzyki płucne),
- objawy sercowo-naczyniowe (niespecyficzne dolegliwości dławicowe, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie aorty, kołatanie serca, tachykardia, bradykardia, zwiększona częstość epizodów napadowego migotania przedsionków, pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, nadciśnienie płucne, kardiomiopatia pozapalna, niewydolność serca de novo, arytmia serca de novo, nadciśnienie tętnicze de novo, hipotonia, skłonność do reakcji omdleniowych, dysregulacja współczulno-przywspółczulna),
- objawy neuropsychiatryczne (poczucie lęku, depresja, bezsenność, poczucie „mgły mózgowej”, utrata funkcji kognitywnych, pogorszenie myślenia, kojarzenia, zapamiętywania, utrata funkcji językowych, zespoły dekoncentracji i deficytu uwagi),
- objawy nerkowe (ostra niewydolność nerek, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek),
- objawy laryngologiczne (brak powrotu smaku pomimo wielu miesięcy od przechorowania, brak powrotu węchu pomimo wielu miesięcy od przechorowania, ból gardła pomimo braku cech infekcji, suchy kaszel),
- objawy dermatologiczne (łysienie, wysypki, skóra covidowa),
- objawy endokrynologiczne (nowe przypadki cukrzycy, pogorszenie kontroli cukrzycy, kwasica ketonowa, zapalenie tarczycy, subkliniczna nadczynność lub niedoczynność tarczycy),
- objawy gastrologiczne (biegunki, nietolerancja pokarmowa, utrata apetytu, cechy uszkodzenia komórek wątrobowych),
- objawy hematologiczne (powikłania zakrzepowo-zatorowe w naczyniach żylnych),
- objawy stawowo-mięśniowe (bóle stawowe, bóle mięśniowe),
- objawy okulistyczne (zespół „czerwonego oka”, zakażenia grzybicze – mukormykoza – grzybami z rzędu Mucorales – „czarny grzyb” – postać zatokowo-oczodołowo-mózgowa),
- objawy ze strony układu płciowego (ryzyko niepłodności u mężczyzn, zaburzenia erekcji, spadek libido).

W wielu publikacjach próbowano nawet dokonywać rankingu częstości tych objawów, podkreślano też znaczenie interdyscyplinarnego podejścia do diagnostyki objawów post-COVID oraz long COVID (ryc. 3.2).



Rycina 3.2. Przykładowa częstość raportowanych objawów medycznych zespołów post-COVID i long COVID w bazie blisko 48 000 pacjentów, opublikowana na początku 2021 roku; wymieniono najczęściej występujące objawy wg tej pracy; nałożono je na docelowe specjalizacje lekarzy, którzy powinni otoczyć opieką badanych pacjentów (rycina autorska, zmodyfikowana na podstawie: Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021; 1:16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>)

Dalsze badania nad zespołami post-COVID oraz long COVID

W literaturze przedmiotu stale ukazują się nowe prace opisujące objawy zespołów post-COVID oraz long COVID. Koncentrują się one na samym opisie tych objawów, szukaniu wspólnej patofizjologii i ich przyczyn. Wśród wspólnych przyczyn objawów, tak różnych oraz pochodzących z tak różnych układów i narządów, wymienia się przede wszystkim hipotezę śródbłonkową, tożsamą z hipotezą zatorowo-zakrzepową.

Od początku pandemii wiadomo, że wirus SARS-CoV-2 może wnikać do śródbłonka naczyń, wywołując swoiste zapalenie tych komórek (*endothelitis*). Większość ekspertów uznaje

jednak, że to pojęcie należy rozszerzyć na wszystkie inne struktury okołosródbłonkowe (uszkodzenie glikokaliksu, naczyń krwionośnych odżywiających śródbłonek – *vasa vasorum*, naczyń limfatycznych, struktur połączeniowych, cytoszkieletowych), dlatego też termin *endothelialitis* wydaje się lepiej opisywać patofizjologię tego zjawiska. Uszkodzony śródbłonek zwiększa ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, mogą powstawać mikrozatory w małych naczyniach, w dowolnych obszarach i narządach, co tłumaczyłoby tak zróżnicowane objawy post-COVID oraz long COVID.

Alternatywne tłumaczenia obejmują obecnie teorie immunologiczne, podkreślające rolę wtórnej odpowiedzi zapalnej i immunologicznej organizmu na SARS-CoV-2. Pojawiają się również inne teorie, m.in. o wtórnej reaktywacji, po zakażeniu SARS-CoV-2, innych zakażeń wirusowych, charakterystycznych dla większości populacji – z bezobjawowym przebiegiem pierwotnej infekcji, np. wirusem Epsteina-Barr, cytomegalowirusem. Prawdziwość tych teorii wymaga jednak udowodnienia w szerszej skali.

Kolejne pytania, na które dotąd nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi, to:

- Czy ciężkość przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 koreluje z częstością wystąpienia post-COVID oraz long COVID (dotychczas brak dowodów na związek obu zdarzeń)?
- Czy ciężkość przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 koreluje z natężeniem (skalą ciężkości objawów) post-COVID oraz long COVID (niektóre z badań sugerują, że ciężkość tych objawów jest większa u pacjentów z „umiarkowanym przebiegiem” ostrej infekcji – w porównaniu z chorymi z ciężkimi objawami lub bezobjawowymi w fazie ostrej)?
- Czy nasilenie objawów post-COVID/long COVID ma związek z przebiegiem ostrej fazy (brak odpowiedzi na to pytanie)?
- Jak długo będą się utrzymywać objawy COVID-19 i od czego to zależy?
- Czy wiek pacjentów, schorzenia współwystępujące mają zasadniczy wpływ na częstość objawów post-COVID oraz long COVID (z jednej strony raportuje się zwiększone ryzyko demencji i pogorszenie funkcji kognitywnych u seniorów zakażonych SARS-CoV-2, z drugiej strony – pojawiają się prace sugerujące, że odsetek ciężkich przypadków „mgły mózgowej post-covidowej” jest odwrotnie skorelowany z wiekiem i najcięższe przypadki dotyczą osób młodych)?

W niektórych pracach dotyczących objawów post-COVID oraz long COVID próbuje się też klasyfikować opisywane w literaturze objawy nie tylko pod względem przynależności do danych narządów czy układów, ale z uwagi na czas pojawienia się i dynamikę raportowanej ciężkości tych objawów w przebiegu zespołu post-COVID oraz long COVID. Zaproponowano wyróżnienie trzech grup:

- Grupa 1: objawy wczesne, których szczyt przypada na początku diagnozy zespołu post-COVID – 3 tygodnie od ostrego zachorowania, a następnie objawy te w dłuższej perspektywie raczej łagodnieją.
- Grupa 2: objawy „bezszczytowe”, które mogą ujawnić się w każdym okresie post-COVID i nie mają dynamiki zmiany ciężkości – w dotychczasowych obserwacjach można im zaradzić jedynie objawowo, ponieważ u większości chorych nie ustępują.
- Grupa 3: objawy późne, nasilające się w zakresie ciężkości i uciążliwości po kilku miesiącach od przechorowania, pacjenci z long COVID.

Powyższa klasyfikacja jest o tyle interesująca, że może tłumaczyć rozbieżność w wielu pracach opisujących częstość i rodzaj objawów post-COVID/long COVID. Przykładowo, w zakresie objawów sercowo-naczyniowych: skłonność do omdleń, niespecyficzne dolegliwości dławicowe, tachykardię zalicza się do objawów grupy 2, a bradykardię, uczucie kołatania serca, zmiany zatorowo-zakrzepowe żył powierzchniowych do grupy 3. W zakresie objawów gastroenterologicznych: biegunki, zmniejszenie apetytu i wymioty zalicza się do grupy 1, bóle brzucha i nudności do grupy 2, a zatwardzenie i nasilenie refluksu żołądkowo-przełykowego do grupy 3.

Podsumowanie

Pandemia SARS-CoV-2 to w Europie (i w Polsce) zaledwie półtora roku obserwacji pacjentów. W skali globalnej SARS-CoV-2 rozpoczął się pod koniec 2019 roku, a więc dopiero w grudniu 2021 roku pierwsi pacjenci, którzy przeszli COVID-19 w Chinach, będą obserwowani w 24-miesięcznym badaniu follow-up. Oznacza to, że na wiarygodne publikacje dotyczące tej grupy pacjentów trzeba poczekać do 2022 roku.

Obecnie zatem klasyfikacja zespołów post-COVID oraz long COVID ma charakter wstępny, zarówno co do patofizjologii, epidemiologii, opisu przebiegu, jak i zasad leczenia. Jedynym dostępnym dotychczas postępowaniem w zakresie prewencji post-COVID oraz long COVID jest uniknięcie zakażenia SARS-CoV-2, a więc powszechne, pełne szczepienie, z dawkami przypominającymi („booster”), które będzie trzeba powtarzać w zależności od postępu szczepień w populacji i/lub pojawienia się nowych wariantów wirusa. Do początku października 2020 roku na świecie podano 6 miliardów szczepionek przeciwko COVID-19, co daje nadzieję, że zespoły post-COVID oraz long COVID nie staną się pierwszoplanowym problemem medycznym w przyszłości.

Część ekspertów, o czym nie wspomniano w tym krótkim tekście, uważa, że objawy zespołów post-COVID można zdiagnozować u 5–20% pacjentów, którzy przebyli zakażenie. Gdyby przyjąć wartość średnią z tych szacunków (10% pacjentów), oznaczałoby to, że obecnie w Polsce szacunkowo objawy post-COVID dotyczą populacji ponad miliona osób, patrząc z perspektywy ostatniego kwartału 2021 roku.

Piśmiennictwo

1. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019.
2. Dzieciatkowski T, Filipiak KJ (red.). Koronawirus SARS-CoV-2. Zagrożenie dla współczesnego świata. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2020.
3. Dzieciatkowski T, Filipiak KJ (red.). Koronawirus SARS-CoV-2. Zagrożenie współczesnego świata. Suplement 2021 – diagnostyka – farmakoterapia – szczepienia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2021.
4. Dzieciatkowski T, Szarpak L, Filipiak KJ, et al. COVID-19 challenge for modern medicine. *Cardiol J* 2020; 27: 175–178.
5. Gasecka A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies. *Cardiol J* 2020; 27: 485–488.
6. Gasecka A, Pruc M, Kukula K, et al. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J* 2021; 28: 353–354.
7. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021; 2021.01.27.21250617 (Preprint).

3.2. Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na COVID-19

Witold Z. Tomkowski

Zator tętnicy płucnej (ZTP) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG), będące zasadniczymi elementami żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), stanowią częste powikłania występujące zarówno w ostrym, jak i przewlekłym okresie COVID-19. Częstość występowania ŻChZZ zależy od ciężkości przebiegu COVID-19: jest stosunkowo mała u pacjentów, u których obserwuje się łagodny przebieg choroby, osiągając kilkadziesiąt procent w grupie krytycznie chorych. U kilkunastu procent pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 ZTP stanowi główną przyczynę zgonu z powodu COVID-19.

Nowym powikłaniem obserwowanym u chorych na COVID-19 w stanie krytycznym jest zakrzepica tętnic płucnych potwierdzona w badaniach autopsyjnych. Niewydolność oddechowa wymagająca stosowania wysokich stężeń tlenu w mieszaninie oddechowej oraz bardzo wysokie stężenia D-dimerów mogą budzić podejrzenie zakrzepicy naczyń płucnych, czemu zazwyczaj towarzyszy rozproszone uszkodzenie pęcherzyków płucnych (Diffuse Alveolar Damage – DAD).

U kilkadziesiąt procent chorych na COVID-19 obserwowane jest wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated Partial Thromboplastin Time – aPTT), co u części z nich wiąże się z występowaniem antykoagulantu tocznia i sprzyja tworzeniu się skrzepin w łożysku naczyniowym.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe, choć niezwykle rzadko, mogą wystąpić szczególnie po szczepieniach szczepionkami wektorowymi. Powikłanie to ma charakter immunologiczny zakrzepicy z trombocytopenią indukowaną szczepionką (Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia – VITT) i związane jest z tworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi płytkowemu czwartemu, co z kolei indukuje trombocytopenię. Analiza obrazu klinicznego oraz stwierdzenie trombocytopenii decyduje o rozpoznaniu VITT. Leczenie jest podobne jak w przypadkach trombocytopenii wywołanej heparyną (Heparin Induced Thrombocytopenia – HIT) (uwaga: nie należy stosować heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej – HDCz): powinno się zastosować leczenie pośrednimi lub bezpośrednimi inhibitorami Xa, podać immunoglobuliny lub wykonać plazmaferezę.

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na COVID-19 o łagodnym przebiegu budzi kontrowersje, natomiast u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Lekami z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe. W uzasadnionych przypadkach u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 należy stosować rozszerzoną profilaktykę przeciwzakrzepową.

Rozpoznanie ZTP i/lub ZŻG powinno być oparte na obiektywnych testach: angiografii tętnicy płucnej metodą tomografii komputerowej (CT) oraz badaniu ultrasonograficznym

układu żył głębokich. Ośrodki, w których prowadzona jest intensywna terapia chorych na COVID-19, powinny być wyposażone w ultrasonografy.

Potwierdzone obiektywnym testem rozpoznanie ŻChZZ wymaga zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego w dawkach terapeutycznych. Lekami z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe (Low Molecular Weight Heparin). U chorych z podejrzeniem zakrzepicy naczyń płucnych i w przypadku braku poprawy po zastosowaniu terapeutycznych dawek HDCz należy uznać nieefektywność dotychczasowej terapii przeciwzakrzepowej i w konsekwencji zwiększyć dawkę HDCz o 25%.

Podsumowanie

Powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić u chorych z tzw. long COVID-19. Związane jest to najprawdopodobniej z utrzymywaniem się przewlekłego stanu zapalnego i zwiększonej aktywności niektórych mediatorów zapalenia oraz antykoagulantu tocznia. Występowanie objawów klinicznych ZZG lub ZTP oraz zwiększonego stężenia D-dimerów wymaga wykonania badania ultrasonograficznego układu żył głębokich i/lub angiografii tętnicy płucnej metodą CT.

W każdym przypadku potwierdzenia ŻChZZ należy wdrożyć pełne leczenie przeciwzakrzepowe. Przewlekła terapia przeciwzakrzepowa powinna trwać minimum 3 miesiące lub dłużej. W każdym przypadku powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie oceny ryzyka krwawienia i ryzyka nawrotu ŻChZZ.

Piśmiennictwo

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2092–2101.
2. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24: 360.
3. Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4: 1178–1191.
4. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1620–1630.
5. Salzman EW. Low-molecular-weight heparin: is small beautiful? *N Engl J Med* 1986; 315: 957–959.
6. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Heparin for moderately ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2021; 07.08.21259351 [Preprint].
7. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1903–1921.
8. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 790–802.
9. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 777–789.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.

3.3. Objawy i choroby reumatyczne indukowane zakażeniem SARS-CoV-2

Brygida Kwiatkowska

Wprowadzenie

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 oprócz zmian narządowych powiązanych z przebiegiem zakażenia i tropizmem wirusa do tkanki płucnej może mieć znaczenie w rozwoju zjawisk autoimmunologicznych. Aktualne obserwacje pozwalają powiązać wiele chorób z przebiegiem COVID-19, spośród których część należy do chorób reumatycznych – dominują zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty układowy (TRU) i zapalenia stawów.

Do najczęstszych chorób o podłożu autoimmunologicznym powiązanych z przebiegiem COVID-19 należą:

- zespół Guillaina-Barrégo,
- zespół Millera-Fishera (MFS),
- zespół antyfosfolipidowy,
- immunologiczna plamica małopłytkowa,
- zespół Evansa,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- choroba Kawasaki,
- choroba zimnych aglutynin i autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna,
- zespół Devica (neuromyelitis optica – NMO),
- zapalenie mózgu związane z receptorem NMDA,
- myasthenia gravis,
- zapalenie mięśni,
- cukrzyca typu I,
- zapalenie dużych naczyń,
- zapalenie średnich naczyń,
- zapalenie małych naczyń,
- łuszczyca,
- podostre zapalenie tarczycy,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- sarkoidoza,
- zapalne choroby stawów.

Zapalne choroby stawów nie są jednolitą grupą chorób. Pojęcie to może zawierać wiele jednostek chorobowych, takich jak: reaktywne zapalenie stawów, spondyloartropatia obwodowa, spondyloartropatia osiowa z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych oraz reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Reaktywne zapalenie stawów

Reaktywne zapalenie stawów (ReZS) to dobrze znane powikłanie po przebyciu infekcji, jednak po COVID-19 dotychczas opisano tylko pojedyncze przypadki. Ogólnie ustalono, że w ReZS obecność HLA-B27 i stwierdzenie spondyloartropatii w rodzinie zwiększają ryzyko wystąpienia choroby. W przypadku COVID-19 w zajęтым zapaleniem stawie nie znajdowano materiału wirusowego SARS-CoV-2 badanego metodą RT-PCR. W bardzo aktywnym zapaleniu należy rozważyć również możliwość innej przyczyny zapalenia wywołanego współistniejącym patogenem.

W leczeniu w opisanych przypadkach z powodzeniem stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i prednizolon.

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych

Opisywano pojedyncze przypadki zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych po przebyciu zakażenia, z reguły bez obecności HLA-B27, o początku z bólami stawów i zapalnym bólem kręgosłupa miesiąc po potwierdzonym zakażeniu SARS-CoV-2. Obserwowano poprawę po zastosowaniu NLPZ.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W pracy autorów koreańskich analizowano 241 117 pacjentów chorych na RZS, wykazano częstsze występowanie RZS po przebyłym zakażeniu wirusowym górnych dróg oddechowych (najczęściej od 6 do 7 tygodni po ekspozycji). Spośród 8 wirusów 3 miały wpływ na zwiększone ryzyko rozwoju RZS, a były to:

- wirus paragrypy (4,8%),
- koronawirus (9,2%),
- metapneumowirus (hMPV) (44%).

Zakażenie SARS-CoV-2 może indukować rozwój RZS z uwagi na podobne patomechanizmy immunologiczne obserwowane w przypadku tych chorób. Na stężenie cytokin prozapalnych: TNF- α , IL-6 i IL-8, które odgrywają również istotną rolę w RZS, wpływa podwyższony poziom angiotensyny II w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Zwiększenie się stężenia CRP u predysponowanych osób (czynniki genetyczne i środowiskowe) można łączyć z możliwym rozwojem RZS u chorego zakażonego SARS-CoV-2. Silna aktywacja populacji limfocytów i odpowiedzi Th1/Th17 po zakażeniu SARS-CoV-2 mogą być kluczowym czynnikiem pojawienia się RZS po zakażeniu.

W tabeli 3.1 przedstawiono porównawczo charakterystykę kliniczną RZS i objawowego zakażenia SARS-CoV-2 oraz cechy profilu immunologicznego w obu chorobach.

Tabela 3.1. Charakterystyka kliniczna reumatoidalnego zapalenia stawów i COVID-19 oraz cechy profilu immunologicznego tych chorób

Choroba	Reumatoidalne zapalenie stawów	COVID-19
Przyczyna	proces autoimmunologiczny	SARS-CoV-2
Rola cytokin	IL-6, TNF, IL-17, IL-1, IL-8, GM-CSF	IL-6, TNF, IL-17, IL-1, IL-12, GM-CSF, IFN- γ
Rola komórek	makrofagi, limfocyty T	makrofagi, limfocyty T
Narząd docelowy	stawy (błona maziowa)	tkanka płucna
Czynniki ryzyka	palenie papierosów, Porphyromonas gingivalis, otyłość	palenie papierosów, POChP, astma oskrzelowa, otyłość, cukrzyca
Aktywacja białek ostrej fazy	silna	bardzo silna, możliwa burza cytokinowa
Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych	istnieje (wtórny zespół antyfosfolipidowy, zwiększenie stężenia D-dimerów, fibrynogenu, przewlekłe zapalenie)	bardzo wysokie stężenie D-dimerów, fibrynogenu, zaburzenia mikrokrażenia, ostry uogólniony proces zapalny
Reakcja na glikokortykosteroidy	dobra	tak w ciężkim i krytycznym COVID-19, nie w lekkim przebiegu COVID-19

Toczeń rumieniowaty układowy

Opisano kilka przypadków rozwoju TRU po zakażeniu SARS-CoV-2. Wszyscy chorzy spełniali aktualne kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR (2019) dla TRU i wszyscy wymagali leczenia immunosupresyjnego.

Zapalenie mięśni

Bóle mięśni obserwowano u 11–50% chorych z zakażeniem SARS-CoV-2. Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej (CK) obserwowano u ok. 14% chorych, a rhabdomyoliza została opisana u 0,2% chorych. Z przebiegiem COVID-19 wiąże się obraz kliniczny, który w zasadzie nie różni się od zapalenia wielomięśniowego, ale nie wykazuje obecności swoistych autoprzeciwciał.

Dotychczas opisano pojedyncze przypadki zapalenia mięśni po przebiegu zakażenia, w tym przypadek o początku objawów 15 dni po ustąpieniu objawów COVID-19, natomiast pełnoobjawowe zapalenie skórno-mięśniowe po 2 miesiącach od zakażenia. Było to zapalenie z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie 1: 640 i obecnością przeciwciał Mi2 oraz zwiększonym stężeniem CK w surowicy do 3814 U/l. W tym przypadku uzyskano potwierdzenie histopatologiczne zapalenia mięśni oraz obserwowano dobrą reakcję na standardowe leczenie reumatologiczne (początkowo pulsy metyloprednizolonu).

Zapalenia naczyń

Zapalenia naczyń same w sobie stanowią problem diagnostyczny. W czasie pandemii COVID-19 to właśnie z zapaleniami naczyń, takimi jak ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA – granulomatosis with polyangiitis) oraz eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (EGPA – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis), należy różnicować zmiany w układzie oddechowym. Zarówno zapalenia naczyń z przeciwciałami ANCA, jak

i te skąpo wyrażone immunologicznie, dotyczące małych i średnich naczyń, takie jak GPA, EGPA, MPA, mogą jednak wystąpić również po przebiegu COVID-19.

Opisywano ostre uszkodzenie nerek z obecnością pANCA oraz potwierdzeniem zapalenia naczyń w badaniu histopatologicznym, były opisywane przypadki zmian śródmiąższowych w płucach z obecnością cANCA, ANA, a także przeciwciał SSA/Ro u chorych po zakończeniu aktywnej i objawowej fazy zakażenia SARS-CoV2.

W opisywanych przypadkach leczenie nie odbiegało od przyjętych standardów leczenia zapalen naczyń – stosowano m.in. pulsy metyloprednizolonu, cyklofosfamid, rytuksymab (przeciwciało anty-CD20) lub plazmaferezy. U chorych po przebiegu COVID-19 obserwowano zmiany naczyniowe dotyczące naczyń obwodowych i obserwowane jako objaw Raynauda, a nawet bardziej zaawansowane zmiany niedokrwienne palców. W kapilaroskopii obraz z reguły był niespecyficzny.

Takie zmiany mogą towarzyszyć zapaleniom naczyń, być sygnałem choroby układowej ze spektrum twardziny, a mogą też ustąpić po różnym czasie od przebytej infekcji SARS-CoV-2.

Podsumowanie

- Dalsze obserwacje i badania epidemiologiczne powinny wykazać, jaki jest udział koronawirusa SARS-CoV-2 w zwiększeniu się liczby zachorowań na SARS-CoV-2.
- Pacjenci po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2, bez względu na ciężkość infekcji, wymagają okresowej kontroli z powodu możliwości rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym chorób reumatycznych.

Piśmiennictwo

1. Allena N, Patel J, Nader G, et al. A Rare Case of SARS-CoV-2-Induced Microscopic Polyangiitis. *Cureus* 2021; 13: e15259.
2. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: e42.
3. Borges NH, Godoy TM, Kahlou BS. Onset of dermatomyositis in close association with COVID-19-a first case reported. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60 (SI): SI96.
4. Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A, et al. Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. *Viruses* 2021; 13: 1558.
5. Hønge BL, Hermansen MF, Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e241375.
6. Izci Duran T, Turkmen E, Dilek M, et al. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int* 2021; 41: 1523–1529.
7. Joo JB, Lim Y-H, Kim K-J, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 199.
8. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 465–470.
9. Tripathy A, Swain N, Gupta B. The COVID-19 pandemic: an increased risk of rheumatoid arthritis. *Future Virology* 2021; 16: 431–442.
10. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102883.

3.4. Zmiany skórne w przebiegu COVID-19

Irena Walecka-Herniczek

Wprowadzenie

Podstawowym objawem klinicznym zakażenia SARS-CoV-2 jest infekcja dróg oddechowych o szerokim spektrum – od bezobjawowego nosicielstwa, poprzez łagodną infekcję grypopodobną, aż do ciężkiego, śródmiąższowego zapalenie płuc o bardzo poważnym rokowaniu. Najczęstszymi objawami infekcji są gorączka, suchy kaszel, osłabienie. Wśród objawów klinicznych wymienia się również objawy ze strony przewodu pokarmowego: nudności, ból brzucha, biegunkę, a także inne, takie jak zanik węchu i smaku czy różnorodne zmiany skórne.

Zmiany skórne

Według większości publikacji naukowych do najczęstszych zmian skórnych u osób zakażonych SARS-CoV-2 należą zmiany o charakterze plamisto-grudkowym/odropodobnym, o charakterze pokrzywki, pęcherzykowe oraz zmiany naczyniowe.

Zmiany plamisto-grudkowe mogą być zarówno reakcją polekową, jak i bezpośrednią reakcją na infekcję wirusową. Objawy dotyczą głównie pacjentów w średnim wieku i starszych, a większość zmian występuje na tułowie. Zmiany skórne o tym charakterze zazwyczaj pojawiają się po ponad 20 dniach od pierwszych objawów COVID-19 i wiążą się z cięższym przebiegiem choroby oraz większą śmiertelnością w tej grupie pacjentów.

Do rzadziej opisywanych dermatoz należą zmiany w postaci bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczynioruchowego. Opierając się na dostępnych danych, wydaje się, że są one wynikiem zmian polekowych lub „burzy cytokinowej”. Zmiany o charakterze pokrzywki dotyczą zwykle pacjentów młodszych bądź w średnim wieku, a ich początek często występuje jednocześnie z innymi objawami COVID-19.

Obraz dermatoz o podłożu naczyniowym w przebiegu COVID-19 może być zróżnicowany. Wyróżna się: zmiany odmrozinowe, wybroczynowe/plamicze oraz o charakterze siności siatkowatej. W tej grupie chorych mogą znajdować się zarówno pacjenci bezobjawowi, skąpoobjawowi, jak i hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii. Prawdopodobnie zmiany te są wynikiem zaburzeń krzepnięcia i wiążą się z mikrozatorami, które mogą pojawiać się w układzie krążeniowo-oddechowym, ośrodkowym układzie nerwowym, a w ciężkich przypadkach – prowadzić do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC).

Zmiany o charakterze odmrozinowym mogą stanowić jedyny objaw COVID-19 i zazwyczaj dotyczą młodzieży oraz młodych dorosłych. Najczęściej są asymetryczne z lokalizacją na palcach stóp, rzadziej palcach rąk (tzw. palce „pokowidowe”). Przebieg choroby u tych pacjentów jest zazwyczaj łagodny, a zmiany skórne pojawiają się kilka-kilkanaście dni po

wystąpieniu pierwszych objawów zakażenia wirusem, dlatego u pacjentów często stwierdzany jest ujemny wynik testu RT-PCR SARS-CoV-2.

Jak pokazują badania, zmiany mikroangiopatyczne mogą być spowodowane nadmierną reakcją układu immunologicznego, związaną ze zwiększoną produkcją interferonu typu 1, która występuje podczas zakażenia SARS-CoV-2, zwłaszcza u dzieci i młodych dorosłych. Wydaje się, że taka reakcja prawdopodobnie stanowi czynnik ochronny przed wystąpieniem „burzy cytokinowej” i pełnoobjawowego COVID-19.

W miarę trwania pandemii SARS-CoV-2 coraz więcej pacjentów, którzy przebyli COVID-19, zaczęło zgłaszać się do lekarzy z powodu długotrwałego utrzymywania się niektórych objawów (nawet do 12 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów zakażenia), takich jak duszność, zmęczenie, kaszel oraz zaburzenia węchu i smaku. Oprócz długo utrzymujących się objawów charakterystycznych dla COVID-19, ostatnie doniesienia mówią o objawach o późnym początku (late-onset symptoms). Należą do nich m.in. zmiany dermatologiczne, takie jak nadmierne wypadanie włosów (łysienie telogenowe, łysienie o charakterze łysienia plackowatego) oraz zmiany dotyczącej płytek paznokciowych.

W tabeli 3.2 przedstawiono najczęstsze zmiany skórne opisywane w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz po przebyciu COVID-19.

Tabela 3.2. Najczęstsze zmiany skórne opisywane w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz po przebyciu COVID-19

Zmiana	Wiek chorych	Komentarz
Zmiany plamisto-grudkowe/odropodobne o charakterze pokrzywki	średni i starsi, w podeszłym wieku	bezpośrednia reakcja na zakażenie wirusowe reakcja polekowa? cięższy przebieg COVID-19
Bąble pokrzywkowe i/lub obrzęk naczyńioruchowy	młodzi i w średnim wieku	burza cytokinowa zmiany polekowe
Zmiany odmrozinowe	młodzież i młodzi dorośli	zazwyczaj łagodny przebieg COVID-19 zmiany mikroangiopatyczne
Wybroczyny/plamica	średni i starsi, w podeszłym wieku	zmiany mikroangiopatyczne, zaburzenia krzepnięcia, mikrozatory, czasem w przebiegu DIC
Siność siatkowata	w każdym wieku	zmiany mikroangiopatyczne
Łysienie telogenowe/ łysienie plackowate	w każdym wieku	objaw „pokowidowy”
Zmiany paznokciowe/ zmiany przypominające objaw Raynauda	w każdym wieku	objaw „pokowidowy”

Podsumowanie

Wirus SARS-CoV-2 nadal stanowi ogromne zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi na całym świecie. Dokładna diagnostyka, w tym ocena zmian skórnych, może czasami okazać się

kluczowa dla szybkiej interwencji medycznej, co zapobiegnie dalszemu rozprzestrzenianiu się choroby, szczególnie w populacji pediatrycznej, gdzie zmiany skórne mogą być jedynym objawem COVID-19.

Częste występowanie późnych objawów dermatologicznych COVID-19 u dorosłych powinno sugerować potrzebę dalszych badań wśród populacji dziecięcej.

Piśmiennictwo

1. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311–322 [Article in English, Spanish].
2. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183: 71–77.
3. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720.
5. 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.
6. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* 2020; 20: 1144.
7. Mahe A, Birckel E, Krieger S, et al. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e246–e247.
8. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol* 2020; 30: 71–74.
9. Megna M, Cinelli E, Napolitano M, et al. Paracetamol-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) in a psoriasis patient receiving apremilast therapy. *Contact Dermatitis* 2019; 81: 451–454.
10. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
11. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020; 94: 154–155.
12. Piva S, Filippini M, Turla F, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care* 2020; 58: 29–33.
13. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–998.
14. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. [Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 2020; 73: 749–757 [Article in Spanish].
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
16. World Health Organization. Novel Coronavirus Situation Reports (2021); <https://covid19.who.int>.
17. Yamada Y, Iwasa A, Kuroki M, et al. Human parvovirus B19 infection showing follicular purpuric papules with a baboon syndrome-like distribution. *Br J Dermatol* 2004; 150: 788–789.
18. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 555–557.
19. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75: 1730–1741.

4. Konsekwencje zakażenia u dorosłych

4.1. Odchylenia w wynikach badań immunologicznych po przebytych COVID-19

Joanna Makowska

W trakcie trwania pandemii COVID-19 obawy budzi nie tylko ciężki przebieg ostrej infekcji u części pacjentów, ale również długotrwałe konsekwencje jej przebiegu. Podczas ostrej infekcji wirusem SARS-CoV-2 obserwowane są liczne zaburzenia w odpowiedzi immunologicznej. Uogólniając, można powiedzieć, że infekcja COVID-19, a zwłaszcza jej ciężki przebieg, wiąże się z nasiloną odpowiedzią zapalną: wrodzoną oraz zaburzoną i nieadekwatną odpowiedzią nabytą.

Do głównych zmian obserwowanych w trakcie ostrego COVID-19 należą:

- limfopenia,
- dysregulacja odpowiedzi ze strony monocytów i makrofagów,
- neutrofilia,
- burza cytokinowa,
- zmniejszona lub opóźniona odpowiedź interferonowa,
- zjawisko wzmocnienia zależnego od przeciwciał.

Kwestią otwartą pozostaje odpowiedź na pytanie, jak długo takie zaburzenia mogą się utrzymywać po przebyciu COVID-19 i czy wiążą się one z objawami tzw. Post Acute COVID-19 Syndrome (PASC) lub długiego COVID-19 („long COVID-19”).

W ostatnich miesiącach ukazało się wiele publikacji dokumentujących przedłużające się odchylenia w subpopulacjach komórkowych, stopniu ich aktywacji oraz w przedłużonej odpowiedzi zapalnej. W badaniu Liu analizowano subpopulacje komórkowe po kilku miesiącach od zakażenia COVID-19 (średnio po 3,5 miesiącach od zachorowania), w grupie badanej byli pacjenci z różną ciężkością przebytej infekcji. W badaniach obserwowano zaburzenia dotyczące subpopulacji limfocytów NKT.

U ozdowieńców liczba komórek NKT (CD3+CD56+) oraz iNKT (CD3+ and T cell receptor [TCR] Va24-Ja18+) była istotnie obniżona w porównaniu z liczbą u osób zdrowych, natomiast liczba i odsetek komórek dendrytycznych były podwyższone. W przypadku komórek odporności nabytej obserwowano zwiększenie odsetka komórek regulatorowych i zwiększenie ekspresji TIM-3 na komórkach CD4 i CD8, natomiast właściwości cytotoksyczne (ekspresja granzymu B) komórek NKT i T były istotnie obniżone. Nie obserwowano odchyień w zdolności limfocytów T do proliferacji i produkcji cytokin prozapalnych.

W badaniu Shuwa i wsp. również obserwowano przesunięcie w odsetku limfocytów CD8 o profilu cytotoksycznym. Limfocyty B, mimo braku różnic jeżeli chodzi o odsetek subpopulacji, częściej prezentowały profil prozapalny i w odpowiedzi na agonistę receptorów TLR wykazywały zwiększoną produkcję interleukiny 6. Limfocyty T wykazywały natomiast zwiększoną produkcję IL-17 oraz dominację populacji Th1 produkującej interferon gamma. W badaniu Shuwa i wsp. próbowano powiązać profil immunologiczny ozdrowieńców z przebiegiem klinicznym infekcji COVID-19.

Wyodrębniono 3 klaster na podstawie badań immunologicznych: klaster 1 charakteryzował się wysoką ekspresją markerów związanych z krążeniem limfocytów oraz wysokim odsetkiem limfocytów T i B dziewiczych – w grupie tej znajdowały się głównie osoby młodsze i kobiety z łagodnym przebiegiem infekcji. Klaster 2 z wysokim odsetkiem limfocytów B IgA+ IgG+ oraz limfocytów B pamięci, w grupie tej znaleźli się mężczyźni z cięższym przebiegiem COVID-19. Klaster 3 obserwowany u osób z przetrwałymi zmianami w badaniach obrazowych klatki piersiowej wiązał się z wysokim odsetkiem limfocytów T CD8+ TEMRA oraz nasiloną produkcją cytokin prozapalnych TNF i IFN-gamma.

W przypadku obserwacji dotyczących profilu cytokinowego surowicy ozdrowieńców okazało się, że poziom większości cytokin prozapalnych ulega normalizacji w ciągu kilku miesięcy po przechorowaniu COVID-19. Wyjątek stanowią cytokiny i czynniki wzrostu, takie jak PDGF-BB, BDNF, VEGF A i D (markery aktywacji śródbłonna), których stężenia były istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniami u osób zdrowych po 180 dniach. Również cytokiny, takie jak MIP-1 beta, SDF-1, eotaksyna, IL-12p70 czy IL-17, wykazywały przewlekłe podwyższone poziomy.

Badanie Filesa poszerzyło naszą wiedzę o markerach fenotypowych populacji limfocytów T. Okazało się, że pacjenci hospitalizowani z powodu COVID-19 charakteryzowali się zwiększonym odsetkiem limfocytów T zaktywowanych (ekspresja markerów CD69, OX69, OX40, HLA-DR i CD154), natomiast odsetek limfocytów T o fenotypie zaktywowanym i wyczerpanym (PD-L1 i TIGIT) był wyższy u pacjentów niezależnie od przebiegu klinicznego. Limfocyty B również wykazywały fenotyp wyczerpanych komórek. Co ciekawe, zmiany te były długofalowe i dotyczyły również pacjentów z łżejszym przebiegiem infekcji.

Podsumowując, u ozdrowieńców po COVID-19 obserwowano zarówno zmiany w subpopulacjach komórkowych, jak i profilu cytokinowym. Powstaje pytanie, co może być przyczyną tak długotrwałe utrzymujących się zmian oraz konsekwencji immunologicznych.

Jedna z hipotez zakłada, iż przyczyną zaburzeń mogą być ukryte rezerwuary wirusa. W badaniach autopsyjnych wykazano obecność wirusa w komórkach układu oddechowego, mięśnia sercowego, mózgu, wątroby, nerek oraz komórkach krwi. Materiał genetyczny wirusa SARS-CoV-2 jest wykrywany nawet 3 miesiące po przechorowaniu zakażenia.

Nieprawidłowości w wynikach badań immunologicznych można częściowo tłumaczyć zaburzeniami dotyczącymi mikrobiomu jelitowego zachodzącymi w trakcie ostrej infekcji. Badania na małpach wykazują, że przebycie zakażenia wirusem SARS-CoV-2 może prowadzić do zmiany składu flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym, co w konsekwencji może zwiększać przepuszczalność bariery jelitowej, indukować przewlekłe

zapalenie i stymulować generację cytokin oraz potencjalnie prowadzić do rozwoju chorób z autoimmunizacji. Wydaje się, że również u ludzi może dochodzić do zaburzeń mikrobiomu. W badaniu Tian i wsp. wykazano, że zaburzenia w mikrobiomie jelitowym utrzymują się nawet 3 miesiące po wyzdrowieniu.

Kolejne pytanie, na które musimy znaleźć odpowiedź to, czy obserwowane zmiany w układzie immunologicznym mają konsekwencje kliniczne.

Jedną z prezentacji klinicznych są długotrwale utrzymujące się objawy tzw. długiego COVID-19, takie jak zmęczenie, osłabienie, zaburzenia snu. Zaburzeniom immunologicznym przypisywane jest również zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych obserwowane u pacjentów wiele miesięcy po przebytej infekcji. W badaniu Chioh i wsp. stwierdzono podwyższone stężenie cytokin prozapalnych po przebytej infekcji, które korelowało z liczbą zaktywowanych komórek śródbłónka, zaburzając jego funkcję. Zaktywowane cytotoksyczne limfocyty T mogą również prowadzić do postępującego uszkodzenia komórek śródbłónka.

Kwestią otwartą pozostaje również problem indukcji chorób z autoagresji po przebytym COVID-19. Mimo że opisywano pojawianie się autoprzeciwciał, m.in. przeciwciał antyfosfolipidowych czy przeciwiądrowych u pacjentów z COVID-19, to są one wykrywane w czasie różnych ostrych infekcji wirusowych i bakteryjnych, a ich obecność nie musi prowadzić do rozwoju chorób z autoimmunizacji.

Podsumowanie

Do najczęściej opisywanych chorób autoimmunologicznych, których objawy pojawiły się w ciągu krótkiego czasu po infekcji, należą: idiopatyczna płamica małopłytkowa, zespół Guillaina-Barrégo czy zapalenia mięśni. Jedną z przyczyn skłonności do autoagresji może być podobieństwo strukturalne pomiędzy białkami wirusa a autoantygenami.

Zakażenie SARS-CoV-2 może również przyczyniać się do autoagresji w innych mechanizmach, np. krzyżowej reaktywności pomiędzy przeciwciałami anti-SARS-CoV-2 a autoantygenami, przełamania tolerancji immunologicznej na drodze destrukcji tkankowej i uwolnienia autoantygenów z tkanek oraz w wyniku tzw. przypadkowej aktywacji komórek autoreaktywnych (bystander activation).

Konieczne są dalsze badania dotyczące zaburzeń immunologicznych po przebyciu infekcji COVID-19 oraz ocena ich znaczenia klinicznego.

Piśmiennictwo

1. Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife* 2021; 10: e64909.
2. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102597.
3. Files JK, Boppana S, Perez MD, et al. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. *J Clin Invest* 2021; 131: e140491.
4. 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.
5. Liu J, Yang X, Wang H, et al. Analysis of the long-term impact on cellular immunity in COVID-19-recovered individuals reveals a profound NKT cell impairment. *mBio* 2021; 12: e00085-21.

6. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, et al. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8965.
7. Ong SWX, Fong SW, Young BE, et al. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab156.
8. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590–592.
9. Shuwa HA, Shaw TN, Knight SB, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med (N Y)* 2021; 2: 720–735.e4.
10. Sokol H, Contreras V, Maisonnasse P, et al. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbes* 2021;13:1893113.
11. Tian Y, Sun K, Meng T, et al. Gut microbiota may not be fully restored in recovered COVID-19 patients after 3-month recovery. *Front Nutr* 2021; 8: 638825.
12. Yang L, Xie X, Tu Z, et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 255.

4.2. Konsekwencje COVID-19 w grupie starszych pacjentów

Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Wprowadzenie

Osoby starsze chorują inaczej. Oznacza to m.in., że nie mają typowych dolegliwości czy objawów. Już prawie 30 lat temu zwrócono uwagę na to, że w przypadku różnych problemów klinicznych u osób starszych stwierdzano upadki lub majaczenie (delirium). Może też pojawić się nagłe pogorszenie sprawności funkcjonalnej, czyli zwiększa się zależność od osób z otoczenia w zakresie czynności życiowych. Te objawy, określane jako niespecyficzne w związku z tym, że mogą świadczyć o różnych stanach patologicznych, pojawiają się np. w przebiegu zapalenia płuc, zaostrzenia niewydolności serca, chorób tarczycy, niedokrwistości lub też jako konsekwencje zespołów jatrogennych. Takie przejawy chorób występują przede wszystkim u najstarszych chorych oraz chorych ze złożoną wielochorobowością. Uważa się np., że u ponad połowy chorych po 80. roku życia majaczenie jest typowe w przebiegu zapalenia płuc.

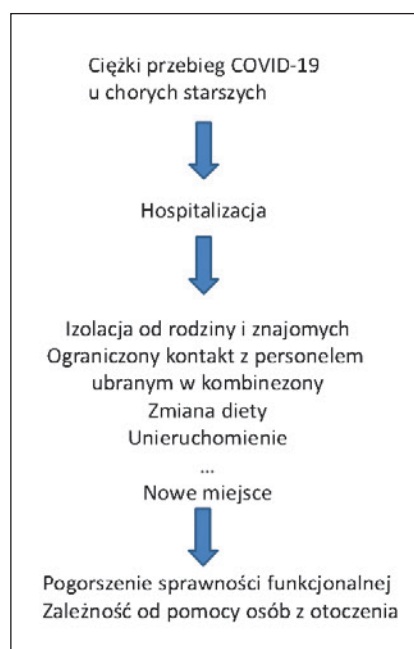
COVID-19 wpisuje się w tę charakterystykę, chociaż wydaje się, że uświadomienie sobie tego faktu zajęło trochę czasu. W przeglądzie systematycznym, który objął wszystkie prace opisujące COVID-19 u osób starszych opublikowane do końca maja 2020 roku, majaczenie nie znalazło się wśród objawów często stwierdzanych u osób hospitalizowanych (najczęściej były to: gorączka, kaszel, duszność, osłabienie i zmęczenie, bóle mięśni, uczucie ucisku w klatce piersiowej i biegunka). Jest jednak wymienione wśród tych objawów, które zdarzają się rzadziej, obok m.in. zaburzeń chodu. Ward i wsp. zwrócili uwagę na majaczenie jako nietypowy objaw COVID-19 utrudniający postawienie właściwej diagnozy, a tym samym izolację pacjentów z najstarszych grup wiekowych. Opisali 4 chorych o średniej wieku ponad 80 lat, u których nie wystąpiły żadne z wymienionych wcześniej częstych objawów, pojawiło się natomiast majaczenie z towarzyszącą utratą łaknienia lub odrzucaniem pomocy pomimo wyraźnej niesamodzielności w codziennym funkcjonowaniu. Problemy z ustaleniem właściwego rozpoznania trwały u tych pacjentów aż 7 dni.

Konsekwencje COVID-19 dla osób starszych

Zwraca się uwagę, że zespół COVID-19 nie powinien być traktowany jako pandemia, ale raczej jako syndemia. Syndemia to współistnienie pandemii, czyli współwystępowanie zagrożeń. Odnosi się ona jednak nie tylko do zagrożeń biologicznych, ale i społecznych, przy czym znaczenie mają tu wzajemne interakcje i oddziaływania niosące ze sobą nasilenie negatywnych skutków. Na szczególne znaczenie braku kontaktów społecznych i izolację zwrócili uwagę Holt-Lunstad, Smith i Layton, którzy postulują, aby traktować

je jako pełnoprawne czynniki ryzyka zgonu. Używając zatem określenia pandemia, należy zdawać sobie sprawę z szerszego kontekstu COVID-19.

Isolacja dotyczy pacjentów starszych w sposób szczególny. Jeszcze przed pandemią w grupie tej izolację społeczną zgłaszano znacznie częściej niż w grupach młodszych, a związane z COVID-19 ograniczenia nasiliły to zjawisko. Ciężki przebieg choroby i konieczność hospitalizacji ma tu dodatkowe znaczenie. Hospitalizacja chorych starszych per se wpływa niekorzystnie na ich sprawność funkcjonalną, chociażby ze względu na to, że zmiana miejsca pobytu jest ważnym czynnikiem ryzyka majaczenia (delirium). W sposób oczywisty dotyczy to chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 w związku z brakiem kontaktu z najbliższymi, ale też ograniczonym kontaktem z personelem (ryc. 4.1). Wzajemne negatywne oddziaływania współwystępujących problemów i ich związek z niesprawnością funkcjonalną są niestety typową cechą geriatryi.



Rycina 4.1. Przykład narastania problemów wynikających z zachorowania na COVID-19 u starszych pacjentów

U osób starszych – podobnie jak w młodszych grupach wiekowych – zmiany wywołane COVID-19 często mają charakter przewlekły i obejmują wiele narządów. Zwrócono jednak uwagę na to, że już wcześniej prezentowano przewlekające się przebiegi infekcji wirusowych, np. w infekcji wirusem Epsteina-Barr czy wirusem gorączki rzeki Ross. Co ciekawe, roczna obserwacja chorych pokazała, że o ile częstość występowania wielu objawów zmniejszała się z wiekiem (np. zaburzenia nastroju, bóle w zakresie układu mięśniowo-szkieletowego czy zmęczenie), o tyle w przypadku zaburzeń neurokognitywnych obserwowano je także w okresie późnym (6–12 miesięcy) i występowały one 3-krotnie częściej niż w pierwszych 3 miesiącach po zachorowaniu.

Przyglądając się konsekwencjom COVID-19 dla populacji osób starszych, warto skoncentrować się na chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych. Di Santo i wsp. analizowali oddziaływania pandemii na codzienne funkcjonowanie pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (Mild Cognitive Impairment – MCI). Pokazali oni, że po ogłoszeniu lockdownu większość ocenianych pacjentów zmniejszyła swoją aktywność fizyczną, poznawczą i społeczną. W przypadku tych osób wynikało to z zatrzymania realizacji programu usprawniającego mającego na celu zmniejszenie ryzyka postępu MCI w kierunku otępienia. W sposób oczywisty zatem ryzyko to u nich się zwiększyło. Można więc podsumować, że zmiany stylu życia z powodu COVID-19 – wynikające z ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu – spowodują u wielu osób starszych progresję zaburzeń

funkcji poznawczych i trudne na obecnym etapie do przewidzenia konsekwencje w postaci zwiększonego zapotrzebowania na opiekę.

Inną grupą, której funkcjonowanie zmienił COVID-19, są opiekunowie osób z otępieniem. Tymi opiekunami są często współmałżonkowie chorych, a więc również osoby starsze. Pokazano, że ograniczenia u pacjentów z otępieniem spowodowały nasilenie się wielu objawów (zaburzeń ruchowych, zaburzeń zachowania i nastroju, pogorszenia się komunikacji i współpracy z opiekunami) i w konsekwencji doprowadziły u wielu z nich do ogólnego pogorszenia funkcjonowania. W sposób oczywisty bardziej obciąża to opiekunów, którzy przy braku wsparcia i jakiegokolwiek pomocy zaczynają się gorzej opiekować podopiecznymi, a to dodatkowo pogarsza codzienne funkcjonowanie chorych – powstaje tzw. błędne koło. Jeszcze przed pandemią zwracano uwagę, że opiekunowie chorych na otępienie często umierają wcześniej niż sami chorzy; jest to konsekwencją wyczerpania w związku z samotnym sprawowaniem opieki przez 24 godziny 7 dni w tygodniu. Warto zatem przyrzeć się funkcjonowaniu tej grupy, rozpatrując konsekwencje COVID-19 dla osób starszych.

Wychście naprzeciw potrzebom starszych pacjentów

Jak pokazano w badaniach wstępnych obejmujących analizę pierwszych 50 pacjentów w wieku co najmniej 50 lat hospitalizowanych z powodu COVID-19 w szpitalu jednoimiennym w Poznaniu, najważniejszym czynnikiem ryzyka zgonu podczas pierwszych 2 miesięcy od rozpoznania choroby była niesamodzielność w zakresie czynności życiowych przed zachorowaniem. Obecnie na podstawie analizy wszystkich chorych starszych hospitalizowanych we wspomnianym szpitalu do końca czerwca 2020 wiadomo już, że niesamodzielność przed rozpoznaniem COVID-19 była jedynym istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu po wypisaniu ze szpitala w okresie aż do 6 miesięcy.

Wydaje się, że w przypadku pacjentów z ograniczeniem samodzielności z powodu koniecznych ograniczeń pandemicznych dochodzi do szczególnego nasilenia problemów w codziennym funkcjonowaniu. Przy braku wsparcia prowadzi to po wypisaniu chorego ze szpitala do deterioracji poznawczej, która często stanowi przyczynę zgonu.

Aby temu zaradzić, Polskie Towarzystwo Gerontologiczne (PTG), przy współpracy ze Szpitalem Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Pracownią Geriatrii Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, stworzyło i prowadzi Punkt opieki post-COVID dla mieszkańców Poznania (PO COVID-19), którzy ukończyli co najmniej 60 lat. Projekt jest finansowany z budżetu Miasta Poznania i ma charakter pilotażowy. Otrzymał Patronat Honorowy JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu prof. dra hab. n. med. Andrzeja Tykarskiego.

Zamierzeniem działania jest objęcie pacjentów starszych kompleksową opieką interdyscyplinarnego zespołu geriatrycznego w celu maksymalizacji sprawności funkcjonalnej po przechorowaniu COVID-19 oraz zapobieganie powikłaniom, potencjalnie skutkującym ograniczeniami w zakresie sprawności i samodzielności. Punkt PO COVID-19 jest przeznaczony dla pacjentów, którzy – zgodnie z rekomendacjami National Institute of Health and Care Excellence (NICE) działającego w Wielkiej Brytanii – mają przewlekły przebieg

COVID-19, określane jako long COVID-19, czyli problemy związane z zachorowaniem trwają u nich ponad 3 miesiące.

U wszystkich pacjentów zgłaszających się do punktu PO COVID-19 całościowa ocena geriatryczna jest wykonywana przez wykwalifikowaną pielęgniarkę, która używa m.in. skali COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening (C19-YRS) do zdefiniowania objawów związanych z COVID-19. Następnie – w zależności od stwierdzonych potrzeb – pacjenci są kierowani na konsultacje. Dostępne są konsultacje: dietetyczna, fizjoterapeutyczna, psychologiczna i neuropsychologiczna, konsultacje z zakresu terapii zajęciowej i konsultacja pracownika socjalnego. W razie potrzeby pacjenci otrzymują informację dla lekarza rodzinnego z sugestią skierowania na konsultacje specjalistyczne, w tym do lekarza geriatry. Konsultanci kontaktują się ze sobą w celu stworzenia optymalnego planu działania dla poszczególnych chorych. Analiza efektywności wdrażanych działań jest prowadzona po 3 miesiącach.

Prezentowany model jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby osób starszych, którzy przechorowali COVID-19, poprzez wdrożenie holistycznego podejścia do opieki. Pozwala to na osiągnięcie lepszych wyników podejmowanych interwencji, co nie tylko prowadzi do poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów, ale również przekłada się na zmniejszenie kosztów opieki.

Piśmiennictwo

1. Di Santo SG, Franchini F, Filiputti B, et al. The Effects of COVID-19 and Quarantine Measures on the Lifestyles and Mental Health of People Over 60 at Increased Risk of Dementia. *Front Psychiatry* 2020; 11: 578628.
2. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333(7568): 575.
3. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010; 7: e1000316.
4. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020; 396: 874.
5. Jarrett PG, Rockwood K, Carver D, et al. Illness presentation in elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1060–1064.
6. Morley JE. COVID-19 – The Long Road to Recovery. *J Nutr Health Aging* 2020; 24: 917–919.
7. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, et al. COVID 19 – Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis* 2020; 11: 988–1008.
8. Neumann-Podczaska A, Chojnicki M, Karbowski LM, et al. Clinical Characteristics and Survival Analysis in a Small Sample of Older COVID-19 Patients with Defined 60-Day Outcome. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 8362.
9. Sivan M, Halpin S, Hollingworth L, et al. Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. *J Rehabil Med* 2020; 52: jrm00089.
10. Tsapanou A, Papatriantafyllou JD, Yiannopoulou K, et al. The impact of COVID-19 pandemic on people with mild cognitive impairment/dementia and on their caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 36: 583–587.
11. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 129.
12. Ward CF, Figiel GS, McDonald WM. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28: 808–811.
13. WHO Guidelines for risk reduction of cognitive decline and dementia (2019); https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/.
14. Wieczorowska-Tobis K. Odrębności w opiece nad chorymi starszymi. W: *Medycyna paliatywna*, red. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2019: 155–161.

4.3. Opieka medyczna nad pacjentem geriatrycznym po przebytych COVID-19

Tomasz Targowski

Wprowadzenie

Według danych Ministerstwa Zdrowia liczba zgonów w Polsce w pandemicznym roku 2020 wzrosła w stosunku do 2019 o 67 tys., przy czym jedynie 43% tej nadwyżki stanowiły zgony zgłoszone przez stacje sanitarno-epidemiologiczne jako te, które były związane z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Śmiertelność z powodu COVID-19 była szczególnie wysoka w populacji seniorów, którzy zachorowali na chorobę koronawirusową, i wynosiła 7,7% w kohorcie 60–70 lat, 15,1% w kohorcie 70–80 lat oraz aż 22,6% w kohorcie powyżej 80. roku życia. Dla porównania śmiertelność z powodu COVID-19 w roku 2020 w grupie wiekowej 30–40 lat, 40–50 lat i 50–60 lat wynosiła odpowiednio 0,4%, 2,3% i 2,8%.

Według danych Center for Diseases Control and Prevention z dnia 19 lipca 2021 roku ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu COVID-19 było odpowiednio 15 razy i 600 razy (!) wyższe w grupie wiekowej 85+ w porównaniu z grupą wiekową 18–29 lat, uznaną za referencyjną. Z analizy danych wynika, że na najcięższy i najgroźniejszy przebieg choroby wywołanej przez SARS-CoV-2 narażeni są przede wszystkim seniorzy.

Wysoka śmiertelność z powodu COVID-19 to nie jedyny geriatryczny problem zdrowotny związany z pandemią. Osoby w podeszłym wieku są również narażone na zwiększoną umieralność wynikającą z powikłań chorób przewlekłych, w szczególności chorób układu krążenia i nowotworów złośliwych, które często były następstwem ograniczonej dostępności do specjalistycznej opieki medycznej w okresie pandemii. Zjawisko to może potencjalnie przyczynić się do zahamowania przyrostu średniego czasu trwania życia w naszym kraju.

Opieka geriatryczna

Wśród wielu innych zagadnień opieki geriatrycznej w czasie pandemii koronawirusowej wymienia się ustalenie sposobu postępowania z chorymi mającymi mało znane dotychczas medycynie powikłania „pokowidowe”, a także intensywne przeciwdziałanie problemom geriatrycznym i opiekuńczym, które ujawniły się lub nasiliły w okresie pandemii.

Potrzeba opieki zdrowotnej nad osobami w wieku podeszłym w obliczu pandemii wiąże się również z koniecznością udzielenia odpowiedzi na pytanie o bezpieczeństwo, ale przede wszystkim o skuteczność i częstotliwość szczepień w populacji seniorów. Podnoszone są kwestie konieczności dokonania gruntownych zmian w dotychczas funkcjonujących

modelach opieki senioralnej w różnych krajach, a także zwrócenia uwagi na problemy ageizmu, które nasiliły się w okresie pandemii.

Jednym z częstszych powikłań po przebytej chorobie COVID-19, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, jest uszkodzenie płuc w postaci utrzymujących się zmian śródmiąższowych z tendencją do włóknienia oraz zaburzeniami mechaniki oddychania.

W badania wykazano, że u ozdowieńców, którzy byli hospitalizowani z powodu ciężkiej postaci COVID-19, ale nie wymagali wentylacji mechanicznej, po 3 miesiącach od przebytego zachorowania zagęszczenia śródmiąższowe utrzymywały się w obrazie radiologicznym płuc u 78% osób. Po roku były nadal obecne u 24% pacjentów. Bariera pęcherzykowo-włośniczkowa była natomiast uszkodzona ($TLCO < 80\%$) u 55% pacjentów po 3 miesiącach od wypisania ze szpitala, a uszkodzenia te utrzymywały się po roku aż u 33% ozdowieńców.

Obecnie nie ma wytycznych, jakie i czy w ogóle postępowanie terapeutyczne jest konieczne w przypadku niedokonanych, utrzymujących się zmian śródmiąższowych płuc po przebytej infekcji koronawirusowej.

Kiedy udowodniono, że szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 zmniejszają ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu COVID-19 w populacji ogólnej, powstały obawy, że u seniorów z uwagi na starzenie się układu immunologicznego odporność po szczepieniach może być niewystarczająca.

Obecnie dysponujemy wynikami dużych badań przeprowadzonych w Izraelu, opublikowanych w maju 2021 roku w czasopiśmie *Lancet*, z których wynika, że szczepienia u osób w starszym wieku są tak samo skuteczne jak u ludzi młodych i zmniejszają ponad 30-krotnie w tej grupie ryzyko zachorowania, ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, ryzyko zachorowania na ciężką postać choroby oraz ryzyko zgonu z powodu zakażenia. Kwestią otwartą – dotyczącą nie tylko seniorów – pozostaje pytanie, jak powinien wyglądać kalendarz szczepień przeciwko SARS-CoV-2.

Problemem wynikającym z izolacji – lockdownu – i związanego z tym ograniczenia przestrzeni życiowej seniorów, w której funkcjonowali, jest również niekorzystny wpływ tego ograniczenia na pogarszanie się ich funkcji poznawczych, sprawności funkcjonalnej i jakości życia. W niektórych badaniach podkreśla się, że w szczególności takie ograniczenie wpływa niekorzystnie na jakość życia osób z zespołem kruchości. Istnieją również obawy, że pogorszenie sprawności funkcjonalnej związane z restrykcjami „kovidowymi” może przyczynić się do wzrostu liczby upadków w populacji osób starszych i wynikających z tych upadków powikłań.

Podsumowanie

Okres pandemii obnażył wiele słabości systemów opieki zdrowotnej i opiekuńczej państw półkuli północnej. Ocenia się, że dotychczasowe modele zbiorowej opieki instytucjonalnej są nieefektywne, a nawet w sytuacjach kryzysowych, takich jak pandemia, mogą stanowić zagrożenie dla podopiecznych, stając się niestety doskonałym środowiskiem transmisji zaka-

żeń. Są takie kraje, jak Hiszpania czy Kanada, gdzie 70–80% wszystkich zgonów w populacji z powodu COVID-19 dotyczyło pensjonariuszy domów opieki.

Podkreśla się, że konieczna jest indywidualizacja modeli opiekuńczych. Przy planowaniu infrastruktury opieki długoterminowej niezbędne jest podmiotowe traktowanie potrzeb osób starszych, konsultowanie projektów ze specjalistami z dziedziny gerontologii i geriatrii oraz dbałość o odpowiednie kształcenie kadr opiekuńczych. Niezwykle istotne jest, aby w instytucjach opiekuńczych podopieczni mieli warunki bytowe zbliżone do warunków panujących w ich własnym środowisku domowym.

Piśmiennictwo

1. Crowe M, Andel R, Wadley VG, et al. Life-space and cognitive decline in a community-based sample of African American and Caucasian older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 1241–1245.
2. Haas EJ, Angulo F, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine, against SARS-COV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational surveillance data. *Lancet* 2021; 397: 1819–1829.
3. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> [access of 5.09.2021].
4. <https://www.statista.com/statistics/1110890/poland-coronavirus-covid-19-fatalities-by-age/> [access of 5.09.2021].
5. Inzitari M, Risco E, Cesari M, et al. Editorial: nursing homes and long term care after COVID-19: a new era? *J Nutr Health and Aging* 2020; 24: 1042–1046.
6. Lai AG, Pasea L, Banerjee A, et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. *BMJ Open* 2020; 10: e043828.
7. Şevgin Ö, Alptekin HK, Şevgin K. The weak ring of the COVID-19 pandemic: the elderly (a literature review). *J Geriatr Med Gerontol* 2021; 7: 111.
8. Werner RM, Hoffman AK, Coe NB. Long-term, care policy after COVID-19 – solving the nursing home crisis. *N Engl J Med* 2020; 383: 903–905.
9. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12 month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 747–754.

5. Konsekwencje zakażenia u dzieci

5.1. Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19

Krzysztof Zeman, Natalia Krysiak

Wstęp

U dzieci zakażenie wirusem SARS-CoV-2 przebiega w inny sposób niż u osób dorosłych. Z tego względu trwają intensywne badania poszukujące współzależności pomiędzy wiekiem dziecka a przebiegiem zakażenia i jego konsekwencjami.

Nie do końca jest wyjaśniony wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na płód. Nie znaleziono dowodów na wertykalny transfer wirusa SARS-CoV-2 w czasie ciąży. Udowodniono, że powstające u matki przeciwciała IgG anty-SARS-CoV-2 przechodzą do płodu drogą transferu przezłożyskowego, ale nie powiązano tego faktu z określonym zespołem chorobowym u dziecka. Dane wskazują, że chociaż sama ciąża nie zwiększa podatności na zakażenie SARS-CoV-2, to jednak wydaje się pogarszać przebieg kliniczny COVID-19 w porównaniu z kobietami w tym samym wieku niebędącymi w ciąży. W systematycznym przeglądzie niemowląt urodzonych przez zakażone matki test na obecność RNA wirusa u noworodków był pozytywny u około 2,9% (próbki z jamy nosowo-gardłowej pobrane po urodzeniu lub w ciągu kolejnych 48 godzin).

Uważa się, że wejście wirusa SARS-CoV-2 do komórek jest zależne od receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE) i proteazy serynowej (TMPRSS2), które znajdują się w łożysku w minimalnej ilości, co tłumaczy rzadkie występowanie łożyskowego zakażenia SARS-CoV-2 i transmisji płodowej. Jednak SARS-CoV-2 (lub matczyne IgM) mogą dotrzeć do płodu po naruszeniu syncytiotrofoblastu w wyniku niedokrwiennego uszkodzenia łożyska, bez konieczności infekcji komórek łożyska. Nie ma obecnie danych potwierdzających wzrost częstości poronień u kobiet zakażonych SARS-CoV-2, a większość dzieci matek zakażonych SARS-CoV-2 rodzi się w dobrym stanie. W mleku matek, które przeżyły zakażenie w czasie ciąży, znajdują się IgA i IgG anty-SARS-CoV-2.

Nie ma dowodów, że młody wiek jest szczególnym czynnikiem ryzyka zakażenia, do tej pory uważano, że młodsze dzieci, dzieci w wieku szkolnym i młodzież mają zwykle mniej objawów SARS-CoV-2 i są one łagodniejsze w porównaniu z dorosłymi. Hipotezy tłumaczące tę sytuację obejmują różnice w funkcjonowaniu i dojrzałości układu odpornościowego u małych dzieci w porównaniu z dorosłymi. U dzieci obserwuje się przedłużające się tzw. post-COVID-owe objawy kliniczne (następstwa zakażenia SARS-CoV-2), ale częstość i charakterystyka tych stanów są nadal badane. Opisuje się też występowanie zespołu hiperzapalnego, zwanego dziecięcym wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z COVID-19, dziecięcym

zapalnym zespołem wieloukładowym związanym z SARS-CoV-2 (PIMS-TS) w Europie i wieloukładowym zespołem zapalnym u dzieci (MIS-C) w USA, który może skomplikować powrót do zdrowia po przebiegu COVID-19.

W USA od początku pandemii około 5 milionów dzieci poniżej 18. roku życia uzyskało pozytywny wynik testu na obecność koronawirusa, w Ontario zaś oszacowano, że dzieci stanowią 12,9% potwierdzonych przypadków COVID-19 zgłoszonych na tym obszarze.

Określenie liczby przypadków zakażeń wirusem SARS-CoV-2 u dzieci w Polsce jest trudne. Z uwagi na fakt, że przebieg COVID u dzieci jest w większości przypadków skąpo- lub bezobjawowy, wiele z nich nie jest kierowanych na badania potwierdzające zakażenie. Powszechnie uważa się, że w czasie powrotu dzieci do szkół i przedszkoli stają się one głównym źródłem transmisji wirusa i często są klasycznymi bezobjawowymi nosicielami.

Wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19

Nie ma dokładnych opracowań dotyczących objawów u dzieci, które nie przechodzą zakażenia bezobjawowo, oraz zaburzeń wynikających bezpośrednio z przebiegu zakażenia. Zwraca się m.in. uwagę na fakt, że objawy skórne u bezobjawowych zakażonych dzieci lub ozdrowieńców mogą być przydatnym narzędziem do rozpoznawania potencjalnego przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 lub wynikających z tego powikłań. Typowym przykładem są tzw. palce kowidowe przypominające odmrożenia (chilblains, covid toes) pojawiające się u dzieci po przebiegu COVID.

Rozpoznawanie późnych, często subklinicznych powikłań zakażeń wirusem SARS-CoV-2 u dzieci powinno się opierać na dokładnie przeprowadzonym badaniu ozdrowieńców, w tym na analizie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych i czynnościowych.

Wystąpienie u niektórych dzieci nowej jednostki chorobowej – dziecięcego wieloukładowego zespołu zapalnego powiązanego z COVID-19 (paediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 – PIMS-TS) – jest najprawdopodobniej powikłaniem, do którego doprowadza dysregulacja odpowiedzi immunologicznej. Ten zespół o poważnym rokowaniu występuje po wcześniejszym zakażeniu SARS-CoV-2 i w obrazie klinicznym jest podobny do zespołu Kawasaki, ale przebiega ciężiej, może prowadzić do rozwoju istotnych powikłań kardiologicznych, neurologicznych, pulmonologicznych, hematologicznych i uszkodzenia innych układów/narządów. Szacuje się, że w Polsce ponad 600 zakażonych dzieci SARS-CoV-2 przebyło PIMS, dane klinik łódzkich dotyczą niemal 100 dzieci.

Rozpoznanie jest oparte na współwystępowaniu objawów klinicznych spowodowanych uszkodzeniem wielonarządowym, z charakterystycznymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. W większości przypadków po 2–4 tygodniach od zakażenia pojawiają się następujące objawy: gorączka, ból brzucha, wymioty, biegunka, tachykardia, hipotensja, cechy zapalenia miokardium, objawy ze strony układu oddechowego, wysokie wskaźniki zapalne.

Analiza 34 dzieci z PIMS hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii ICZMP wskazuje, że średni wiek dzieci z PIMS to 6,5 roku, z przewagą płci męskiej. U wszystkich dzieci obserwowano gorączkę i znaczne osłabienie, a w dużym odsetku: zmiany

skórne, ból brzucha, zapalenie spojówek, obrzęki. Najwięcej powikłań dotyczyło układu krążenia. Niemal wszystkie dzieci z PIMS wykazywały obniżenie frakcji skurczowej lewej komory oraz podwyższone wartości NTpro-BNP i troponiny. W leczeniu stosowano preparaty immunoglobulin dożylnych, sterydy systemowe, w dwóch przypadkach zastosowano leczenie biologiczne anty-IL-6. Trzy osoby wymagały leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii, jedna z zastosowaniem ECMO.

Z inicjatywy lekarzy z ośrodków klinicznych oraz przy współudziale Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Matematycznego Uniwersytetu Warszawskiego powstał krajowy rejestr chorób zapalnych dzieci. Rejestr jest elementem projektu badawczego MOIS-CoR (Multiorgan Inflammatory Syndrome COVID-19 Related) i ma na celu pozyskanie jak największej ilości danych dotyczących diagnostyki, obrazu klinicznego i efektów leczenia PIMS-TS.

Podsumowanie

Dysregulacja odpowiedzi immunologicznej w zakażeniu SARS-CoV-2 jest wiązana z wystąpieniem u niektórych dzieci nowej jednostki chorobowej – dziecięcego wieloukładowego zespołu zapalnego powiązanego z COVID-19 (PIMS-TS). Zespół ten charakteryzuje się uszkodzeniem wielonarządowym, a wszyscy pacjenci z PIMS-TS powinni być hospitalizowani w ośrodkach, które mają oddział dziecięcej intensywnej opieki medycznej i możliwość wielospecjalistycznych konsultacji. Pacjenci po przebyciu PIMS-TS powinni przez długi czas być objęci specjalistyczną opieką lekarską.

Obecnie nadal powinno się śledzić nowe dane dotyczące kolejnych mutacji wirusa i przebiegu zakażenia, szczególnie jego powikłań w populacji dziecięcej.

Piśmiennictwo

1. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol* 2020; 37: 406–411.
2. Burlando M, Russo R, Cozzani E, Parodi A. Six months into the pandemic. A review of skin manifestations in SARS-CoV-2 infections. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14641.
3. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr* 2020; 224: 141–145.
4. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020; 183: 968–981.
5. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 669–677.
6. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: e13–e29.
7. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2021; 41: 19–32.
8. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 35–53. e3.

9. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2469–2479.
10. Mirbeyk M, Saghaizadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304: 5–38.
11. Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM, Szenborn L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a Nationwide Register. *J Clin Med* 2020; 9: 3386.
12. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *mBio* 2021; 12: e03192-20.
13. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 1391–1401.
14. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 565.
15. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2021; 10: 51–80.
16. Tolu LB, Ezech A, Feyissa GT. Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A scoping review. *PLoS One* 2021; 16: e0250196.
17. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
18. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation* 2021; 143: 21–32.
19. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2565–2575.
20. Zhan S-Y, Zhang Q, Casanova JL. Severe COVID-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 455–456.

5.2. Zespół po-COVID-owy u dzieci

Ernest Kuchar

Wprowadzenie

Zdecydowana większość osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2, w tym dzieci, w pełni powraca do zdrowia. U dwóch trzecich dorosłych objawy po przechorowaniu COVID-19 całkowicie ustępują po 14 dniach, u 90% po 21 dniach. Oznacza to, że utrzymujące się lub nawracające dolegliwości dotyczą około 10% ozdrowieńców.

Najczęstsze dolegliwości, które utrzymują się po przechorowaniu COVID-19 u dorosłych pacjentów, obejmują duszność, szybkie męczenie się, nietolerancję wysiłku fizycznego i zaburzenia neuropoznawcze, określane potocznie jako „mgła kowidowa”.

Ponadto część pacjentów skarży się na: zwiększony wysiłek oddechowy, obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego, bóle w klatce piersiowej, kaszel, gorączkę, bóle głowy, kołatania lub zaburzenia rytmu serca, bóle stawów i mięśni – dolegliwości w znacznym stopniu upośledzające codzienne funkcjonowanie, w tym mobilność.

U chorych mogą również występować takie objawy, jak: bóle brzucha, biegunka, wysypki, bezsenność oraz inne zaburzenia snu, pogorszenie funkcji poznawczych, w tym trudności w skupieniu się, osłabienie pamięci, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, parestezje i drętwienia, wahania nastroju, utrata węchu i smaku, pogorszenie słuchu, a u kobiet zaburzenia cyklu miesięczkowego. Wszystkie wymienione dolegliwości istotnie obniżają jakość życia pacjentów.

Wśród dorosłych obserwuje się zwiększającą się częstość występowania zespołu po-COVID-owego wraz z wiekiem chorych. Im starsi pacjenci, tym częściej występuje „zespół pokowidowy”, na co może wpływać cięższy przebieg COVID-19 u ludzi w podeszłym wieku.

Pojęcie „long COVID” zostało wprowadzone przez pacjentów, a po raz pierwszy użyte na Twitterze przez Włoszkę Elizę Perego. Termin stał się popularny dzięki mediom społecznościowym. Dziś terminy „long COVID-19”, Post Acute COVID-19 Syndrome (PACS) oraz „zespół pokowidowy” używane są zamiennie, jako określenia „parasolowe” opisujące zbiorczo wszelkie możliwe dolegliwości po przebyciu COVID-19.

W literaturze najczęściej używany jest akronim PACS, który oznacza szeroki zakres następstw i objawów zdrowotnych, w tym dotyczących funkcji poznawczych i zdrowia psychicznego, zgłaszanych przez pacjentów po przebytej chorobie COVID-19, w tym także przez chorych, którzy przeszli zakażenie łagodne lub bezobjawowe, a objawy utrzymują się powyżej czterech tygodni po zakażeniu SARS-CoV-2.

Warunkiem rozpoznania zespołu po-COVID-owego (PACS) jest wykluczenie innych przyczyn. Obecnie w piśmiennictwie przyjęto, że zespół post-COVID oznacza dolegliwości utrzymujące się powyżej 12 tygodni.

Zespół po-COVID-owy u dzieci

Brakuje danych dotyczących częstości występowania zespołu „pokowidowego” u dzieci. Wstępne dane z Włoch wskazują, że dwie trzecie pacjentów pediatrycznych skarży się na co najmniej jeden objaw w okresie od 60 do 120 dni po przebyciu COVID-19. W Wielkiej Brytanii wśród dzieci szkolnych, które przechorowały zakażenie SARS-CoV-2, po 4 tygodniach objawy utrzymywały się u 4,4% badanych, a po 8 tygodniach u 1,8%.

Dzieci chorują na COVID-19 łagodniej w porównaniu z dorosłymi, a zespół „pokowidowy” występuje u nich rzadziej. Obserwacje wskazują na proporcjonalną zależność – im ciężiej przebiega COVID-19, tym częściej występuje zespół post-COVID-owy, aczkolwiek zdarza się on również po zakażeniach łagodnych i zupełnie bezobjawowych. W pracy analizującej objawy u dzieci hospitalizowanych z powodu COVID-19 w Rosji wykazano, że aż 25% z nich miało objawy utrzymujące się po 5 miesiącach od wypisania ze szpitala.

U dzieci najczęściej występują zmęczenie, bóle głowy i utrata węchu.

Przyczyną przewlekłego utrzymywania się objawów i nawracających dolegliwości po COVID-19 wydają się zróżnicowane procesy patofizjologiczne – część dolegliwości przypomina obserwowane po innych zakażeniach wirusowych, pozostałe mogą wynikać z uszkodzenia naczyń bądź przewlekłego stanu zapalnego i zaburzeń regulacji autonomicznego układu nerwowego.

Wśród możliwych dolegliwości „pokowidowych” warto wspomnieć o czterech wyróżniających się zespołach objawów: typowym dla SARS-CoV-2 u dzieci zespole PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2) oraz występujących jeszcze przed pandemią COVID-19 – zespole post-exertional malaise (PAM), oporności na insulinę oraz dolegliwościach neuropsychiatrycznych, w tym zaburzeniach poznawczych, emocjonalnych, bezsensowności i wahaniach nastroju.

Zespół PAM polega na nasileniu się nietolerancji wysiłku w reakcji na podjęcie przez pacjenta nawet minimalnego wysiłku fizycznego lub psychicznego, co występuje po 24–72 godzinach. Aby rozpoznać zespół PAM, powinny występować co najmniej dwa spośród pięciu objawów: przewlekłe zmęczenie, nietolerancja wysiłku fizycznego, nieefektywny sen, który nie daje wypoczynku, upośledzenie funkcji poznawczych lub nietolerancja ortostatyczna.

Nietolerancję ortostatyczną rozpoznaje się na podstawie nieprawidłowego spadku ciśnienia skurczowego o ponad 20 mm słupa rtęci lub rozkurczowego o ponad 10 mm słupa rtęci, uczucia pustki w głowie lub wystąpienia zawrotów głowy po zmianie pozycji z leżącej na stojącą.

Kolejnym zespołem, który może wystąpić jako powikłanie COVID-19 jest oporność na insulinę. Wydaje się, że związek nadwagi i otyłości z COVID-19 jest dwukierunkowy. Z jednej strony nadwaga i otyłość sprzyjają oporności na insulinę i ciężkiemu przebiegowi COVID-19, z drugiej strony przechorowanie COVID-19 sprzyja rozwojowi oporności na insulinę i nadwagi. Czynnikiem, który wydaje się mieć kluczowe znaczenie, jest nadmierna

aktywność RNA-zależnej kinazy białkowej w czasie zakażenia wirusowego SARS-CoV-2. Z kolei oporność na insulinę indukuje stan zapalny.

Następnym zespołem są objawy neuropsychiatryczne, w tym wahania nastroju, które można przypisać nie tylko bezpośredniemu neurotropizmowi wirusa i nadmiernej odpowiedzi zapalnej, ale również stresowi towarzyszącemu pandemii COVID-19 lub zwykłej koincydencji.

Inne elementy zespołu po-COVID-owego u dzieci i dorosłych

Bez wątpienia do stanów „pokowidowych” wymagających diagnostyki i leczenia należą ze strony układu sercowo-naczyniowego – zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zapalenie osierdzia i nietolerancja ortostatyczna, np. zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej. Ze strony płuc – śródmiąższowe choroby płuc oraz nadreaktywność oskrzeli, z kręgu chorób reumatycznych – reaktywne zapalenie stawów, fibromialgia oraz choroby tkanki łącznej. Wśród problemów endokrynologicznych wymagających diagnostyki i leczenia należy wymienić oporność na insulinę, cukrzycę oraz niedoczynność tarczycy. Powikłania neurologiczne to: udar niedokrwienny, w tym przemijający udar niedokrwienny, zaburzenia węchu i smaku, dysregulacja snu, zaburzenia funkcji poznawczych, osłabienie pamięci, problemy z koncentracją, bóle głowy, znaczne osłabienie, zespoły bólowe i neuropatie.

Z kręgu problemów psychiatrycznych dalszych działań lekarskich wymagają: depresja, stany lękowe, zespół stresu pourazowego oraz psychozy. Spośród stanów hematologicznych – zatorowość płucna, zakrzepica, choroba zakrzepowo-zatorowa oraz pozostałe stany nadkrzepliwości. Z dolegliwości urologicznych wskazaniem do konsultacji specjalistycznych są: nietrzymanie moczu oraz u młodych dorosłych i dorosłych zaburzenia czynności seksualnych.

Do pozostałych zaburzeń wymagających diagnostyki i leczenia należą: znaczna utrata masy ciała, zaburzenia układu autonomicznego, alergie, zespół aktywacji komórek tucznych, uczynnienie innych zakażeń wirusowych, ubytek słuchu, choroby nerek oraz zaostrzenie chorób współistniejących.

Do zalecanych badań laboratoryjnych u chorych z zespołem „pokowidowym” należą: morfologia krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, próby wątrobowe, wskaźniki zapalne, w tym białko reaktywne C, OB, ferrytyna, parametry czynności tarczycy TSH, fT4 oraz oznaczenie stężeń witaminy D oraz B12.

Do badań specjalistycznych, które należy rozważyć przy utrzymywaniu się dolegliwości powyżej 12 tygodni po COVID-19, należą: określenie ilości przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), obecność czynnika reumatoidalnego RF, przeciwciał ACPA, stężenie D-dimerów, fibrynogenu, troponiny i proBNP.

Podsumowanie

W większości przypadków dzieci przechodzą zakażenie SARS-CoV-2 łagodniej niż dorośli i rzadziej skarżą się na objawy „pokowidowe”. Zespół post-COVID, który charakteryzuje się utrzymywaniem się objawów powyżej 12 tygodni, dotyczy poniżej 10% dzieci. Im cięższy przebieg zakażenia SARS-CoV-2, tym częściej występuje zespół „pokowidowy”.

Do najczęstszych jego objawów u dzieci należą: zmęczenie i nietolerancja wysiłku, bóle głowy i brak węchu. Warto pamiętać również o rzadkich zespołach, które mogą rozwinąć się po zakażeniu SARS-CoV-2, takich jak PIMS, PAM, oporność na insulinę, oraz zaburzeniach neuropoznawczych, problemach emocjonalnych, zaburzeniach snu i wahaniach nastroju, które mogą utrzymywać się u dzieci przez wiele miesięcy po przebytym zakażeniu.

Piśmiennictwo

1. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020; 54: 949–959.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group [Corporate Author]. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
3. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102573.
4. Dasgupt A, Kalhan A, Kalra S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. *J Pak Med Assoc* 2020; 70 (Suppl 3): S131–S135.
5. Elliott N, Martin R, Heron N, et al. Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection. *Br J Sports Med* 2020; 54: 1174–1175.
6. Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 4151.
7. Grabowski DC, Joynt Maddox KE. Postacute care preparedness for COVID-19: thinking ahead. *JAMA* 2020; 323: 2007–2008.
8. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
9. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth* 2020; 125: 436–440.
10. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 1003–1008.
11. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 831–840.
12. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol* 2011; 11: 37.
13. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15: 543–550.
14. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40: 19–33.
15. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatr* 2021; 61: 102683.
16. Sheehy LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health and Surveill* 2020; 6: e19462.
17. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626–631.
18. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–374.
19. Varatharaj A, Thomas N, Ellul, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 875–882.

6. Rehabilitacja po przebyciu COVID-19

6.1. Rehabilitacja pacjentów z COVID-19 z objawami neurologicznymi

Beata Tarnacka

Wprowadzenie

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to wirus wywołujący zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej – jednostkę chorobową nazwaną COVID-19 (coronavirus disease-19). Receptorem, do którego wiąże się wirus SARS-CoV-2, jest białko ACE 2 (konwertaza angiotensyny II), występujące zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Wirus powoduje uszkodzenie układu oddechowego, ale może również uszkadzać układ nerwowy. Wirus SARS-CoV-2 działa na układ nerwowy poprzez dwie podstawowe formy – bezpośrednie i wtórne zakażenie.

Obecnie uważa się, że u około 15% pacjentów z COVID-19 występują istotne klinicznie objawy neurologiczne. Do najczęstszych należą: zaburzenia węchu i smaku, udary mózgu, uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, zaburzenia świadomości oraz bóle głowy. Przechorowanie COVID-19 wiąże się również z objawami neurologicznymi („long COVID”). Mimo wyleczenia pacjenta ze stanu ostrego, chory odczuwa przewlekłe zmęczenie, ma depresję/lęki oraz objawy tzw. mgły mózgowej („brain fog”). W związku z opisanymi objawami rehabilitacja pacjentów z COVID-19 powinna być wieloczynnikowa i spersonalizowana, nastawiona na problemy pacjenta.

Wpływ wirusa na układ nerwowy

Pierwsze zachorowania na COVID-19 odnotowano w Chinach w grudniu 2019 roku. Koronawirusy wykazują tropizm do komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe oraz układ pokarmowy.

Wirus SARS-CoV może działać na układ nerwowy poprzez różne formy:

- Bezpośrednie zakażenie. Ciągłe jednak toczy się w literaturze spór, czy zaburzenia smaku i węchu są pierwotnym objawem neurologicznym czy też neurologicznym następstwem wtórnym do choroby układu oddechowego. Istnieją prace, które potwierdzają pierwszą hipotezę, że objawy te mają pierwotną przyczynę neurologiczną. Najbardziej prawdopodobna hipoteza dotyczy opisu upośledzenia czynności węchowych neuronów czuciowych w zakażeniu wirusem SARS-CoV-2, co wpływa na obumieranie komórek pomocniczych migawkowych oraz perycytów naczyń krwionośnych. Samej ekspresji ACE 2 na powierzchni neuronów

nie stwierdzono; jednak bezpośrednia obecność SARS-CoV-2 w mózgu została wykazana poprzez wykrycie RNA SARS-CoV-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym zakażonych pacjentów.

- Mechanizmy wtórne, np. odpowiedź immunologiczna lub niedotlenienie wywołane niewydolnością oddechową. „Burza cytokinowa” może mieć wpływ na barierę krew–mózg (BKM). Jest to stan ogólnoustrojowego „hiperzapalenia”, czyniąc BKM „nieszczelną”, co ułatwia wnikanie wirusów drogą naczyń. Może również indukować powstawanie zakrzepów w naczyniach mózgowych, co prowadzi do wystąpienia objawów przypominających udar mózgu. Dodatkowo, objawy neurologiczne mogą pojawić się również z powodu encefalopatii metabolicznej spowodowanej dysfunkcją ważnych dla życia narządów (takich jak płuca, wątroba i nerki).

Wędrówka wirusa do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), odbywa się poprzez transport aksonalny, bowiem wirus SARS-CoV-2 został wykryty w nabłonku węchowym, gdzie może rozprzestrzeniać się wzdłuż nerwu węchowego, wstępując z blaszki sitowej do opuszki węchowej, a następnie rozprzestrzeniać się w OUN (węchomózgowie–kora gruszkowata) i pień mózgu. Wirus SARS-CoV-2 może również rozprzestrzeniać się z płuc i przewodu pokarmowego, wzdłuż nerwu błędnego, drogą synaptyczną, aby dotrzeć do OUN, w tym do pnia mózgu.

Podobne rozprzestrzenianie się drogą połączonych synaps do ośrodków sercowo-oddechowych pnia mózgu w medulla oblongata wykazano w przypadku innych koronawirusów, co zwiększa prawdopodobieństwo, że tak samo będzie w przypadku SARS-CoV-2.

Inną drogą jest droga naczyniowa. Wirus SARS-CoV-2 najpierw atakuje komórki nabłonka, które wykazują ekspresję ACE 2. Po przedostaniu się do krwioobiegu wirus przenika przez uszkodzoną barierę BKM i wnika do OUN. Stwierdzono również, że ACE 2 ulega ekspresji w wielu strukturach mózgu. Należą do nich: pień mózgu, kora mózgowa, prążkowie i podwzgórze. Konwertaza angiotensyny II ulega ekspresji zarówno w neuronach, jak i w komórkach glejowych w całym mózgu, co sprawia, że oba typy komórek są potencjalnie podatne na działanie wirusa.

Wirus powoduje występowanie zmian w mózgu. Jak stwierdzono w badaniu tureckim spośród wszystkich pacjentów zakażonych COVID-19, przebywających na oddziale intensywnej terapii z objawami neurologicznymi, 44% pacjentów miało nieprawidłowy wynik badania za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). Korowe zaburzenia stwierdzane w obrazach FLAIR występowały u 37% pacjentów, natomiast podkorowe i ogniska w strukturach głębokich u kilku procent pacjentów, dotyczyły one płatów czołowych, ciemieniowych, potylicznych, skroniowych, zakrętu obręczy.

Niezależnie od tego, czy do uszkodzenia mózgu przez SARS-CoV-2 dochodzi na drodze pierwotnej czy wtórnej, obecne badania sugerują, że powikłania neurologiczne w COVID-19 są związane z relatywnie większą ciężkością choroby i potencjalną śmiertelnością.

Dane epidemiologiczne dotychczas opublikowane to wiele opisów przypadków i kilka serii przypadków dotyczących neurologicznych cech COVID-19. Obecnie uważa się, że u około 15% pacjentów z COVID-19 występują istotne klinicznie objawy neurologiczne.

Początkowo w badaniach sugerowano, że zajęcie OUN w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 są bardzo częste.

W pierwszej serii przypadków z Wuhan w Chinach Mao opisał występowanie objawów neurologicznych OUN u 36% pacjentów w badanej populacji, jako różniące się od niespecyficznych objawów do bardziej charakterystycznych lub choroby (jak: zapalenie mózgu, drgawki, zaburzenia świadomości, udar), zajęcie obwodowego układu nerwowego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe. Z hiszpańskiego rejestru ALBACOVID wynika, że objawy neurologiczne występowały u 57,4% pacjentów z COVID-19. Dalsze badania, prowadzone w roku 2021, sugerowały już znacznie mniejszą częstość ich występowania; badania wykonane w Chinach wykazały, że nowe specyficzne zdarzenia neurologiczne występowały jedynie u 4,2% pacjentów z COVID-19 w 56 szpitalach wyznaczonych jako węzłowe; w badaniach amerykańskich stwierdzono zajęcie OUN u jedynie 7,7% pacjentów (50 z 650) hospitalizowanych z COVID-19.

Objawy uszkodzenia układu nerwowego związane z zakażeniem SARS-CoV-2

Niektóre objawy kliniczne mogą być uważane za specyficzne dla COVID-19 ze względu na swoiste mechanizmy rozwoju podczas infekcji SARS-CoV-2 (oprócz węchu i smaku), które są uważane za użyteczne markery diagnostyczne. Są to:

- Zaburzenia świadomości.
- Neuropatie obwodowe, takie jak zespół Guillaina-Barrégo (GBS).
- Ból głowy (obserwowany u 6–9% chorych hospitalizowanych), często obustronny, być może związany z aktywacją obwodowych zakończeń nerwu trójdzielnego przez SARS-CoV-2 lub uszkodzeniem naczyń krwionośnych i/lub zwiększonym stężeniem krążących cytokin prozapalnych i niedotlenieniem.
- Zaburzenia świadomości.
- Nagła utrata węchu lub smaku u nawet 88% chorych.
- Przemijająca ślepotą korowa, uszkodzenie nerwów czaszkowych.
- Objawy udaru niedokrwinnego mózgu, m.in. u chorych młodych, przed 50. rokiem życia. W przeprowadzonych dotychczas badaniach udar niedokrwenny obserwowano u 0,9–2,5% pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. U większości z tych pacjentów występowało kilka chorób współistniejących, co zwiększało ich podatność na wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U chorych z udarem niedokrwinnym obserwowano zwiększone stężenie D-dimerów, fibrynogenu oraz obecność przeciwciał antyfosfolipidowych. Warto zwrócić uwagę na stosunkowo długi czas, który mija od początkowych objawów COVID-19 do rozpoznania niedokrwinnego udaru mózgu (około 3 tygodni). Obserwacja ta jest zgodna z gromadzonymi dowodami na istnienie stanu nadkrzepliwości wywołanego infekcją, który u wielu pacjentów rozwija się w początkowych tygodniach choroby.
- Zakrzepica żył mózgowych u 5–15% pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 (koagulopatia, u pacjentów z COVID-19 obserwuje się przejściowe podwyższenie ilości przeciwciał antyfosfolipidowych, które mogą odgrywać rolę w patofizjologii zakrzepicy).

- Udar krwotoczny stwierdza się u około 0,5% chorych z COVID-19. Jest on związany z koagulopatiami, w tym z małopłytkowością, podwyższonym stężeniem D-dimerów i wydłużonym czasem protrombinowym; innymi czynnikami mogą być skok ciśnienia tętniczego, zaburzenia ciśnienia tętniczego. Innym potencjalnym mechanizmem jest wpływ SARS-CoV-2 na ACE 2. Wykazano, że SARS-CoV-2 wykorzystuje receptor ACE 2 do wejścia do komórki, miejsce wiązania SARS-CoV-2 jest bowiem krytycznym składnikiem szlaku kontrregulacyjnego układu renina-angiotensyna, który jest jednym z najważniejszych regulatorów ciśnienia krwi. Może to prowadzić do skurczu naczyń krwionośnych i zaburzeń autoregulacji mózgowej, a w konsekwencji do skoków ciśnienia krwi, które ostatecznie mogą spowodować pęknięcie ściany tętnicy i krwotok.
- Zespół Guillaina-Barrégo oraz jego wariant – zespół Millera-Fishera; wyniki badań przeprowadzonych w Hiszpanii na prawie 64 tys. chorych z COVID-19 wskazują, że objawy zespołu Guillaina-Barrégo występują rzadko (0,13% pacjentów z COVID-19), ale częściej niż w populacji ogólnej. Wykazano, że od wystąpienia objawów COVID-19 do wystąpienia objawów zespołu Guillaina-Barrégo mija średnio 11 dni. Objawy kliniczne oraz ich nasilenie były podobne jak u osób, które nie przechorowały COVID-19.

Objawy „long COVID”

Przechorowanie COVID-19 wiąże się również z objawami, które utrzymują się mimo wyleczenia ze stanu ostrego („long COVID”). Objawy te są przede wszystkim związane z układem nerwowym. Dominują: zmęczenie, depresja/lęki oraz objawy tzw. mgły mózgowej, jak nazywają ją pacjenci. Objawy te dotyczą również chorych niehospitalizowanych.

Innymi częstymi objawami są: ból głowy (68% badanych), drętwienie/pieczenie (60%), zaburzenia smaku (59%), anosmia (55%), mialgia (55%), zawroty głowy (47%), ból (43%), niewyraźne widzenie (30%) i szумы uszne (29%). Objawy te są często niespecyficzne, jednak mogą powodować trudności w powrocie do pracy.

Trudno wskazać bezpośrednią przyczynę post-COVID z dominacją objawów neurologicznych. Uważa się, że jest to związane z płcią, ponieważ stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn wynosi 2,3 : 1. Podobnie jest w chorobach autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy, które też występują częściej u kobiet. Częstość występowania wcześniej istniejących chorób autoimmunologicznych i podwyższone miano ANA > 1 : 160 było czynnikiem wyodrębnienia zespołu post-COVID.

Zespół ostrej niewydolności oddechowej powoduje wysoką częstość występowania trwających miesiącami zaburzeń poznawczych, które wpływają na stan funkcjonalny i jakość życia.

Płaty czołowe są również wymieniane jako cel neuroanatomiczny w COVID-19, dlatego prawdopodobny jest również deficyt funkcji wykonawczych. Zespoły naczyniowe (nie-dokrwiennie lub krwotoczne) mogą być przyczyną wielu objawów neurologicznych, które powinny być poddane rehabilitacji.

Zespoły demielinizacyjne, rozproszone zmiany demielinizacyjne istoty białej mózgu skutkują upośledzeniem „łączności” w sieciach neuronalnych, co z kolei objawia się dysfunkcjami czuciowo-ruchowymi, upośledzeniem przetwarzania informacji i zwolnieniem tempa procesów poznawczych.

Na podstawie dotychczas dostępnych danych neuroobrazowych wydaje się, że płaty skroniowe są szczególnie wrażliwe na zakażenie COVID-19. Prawdopodobnie prowadzi to do trwałego upośledzenia pamięci, z komponentami amnestycznymi. Inną strukturą wrażliwą na uszkodzenie wirusem jest pień mózgu; w COVID-19 opisywano również zmiany okolic oczodołowo-czołowych, potencjalnie skutkujące zaburzeniami zachowania i słabą kontrolą impulsów.

Podsumowanie

Należy spodziewać się wysokiego poziomu występowania zaburzeń kognitywnych, ruchowych, psychospołecznych w fazie po ostrym okresie zdrowienia w podgrupie pacjentów z COVID-19. Dla chorych tych powinna być dostępna rehabilitacja zaburzeń neurologicznych, która ze względu na mnogość objawów powinna mieć charakter spersonalizowany. W związku z tym należy prowadzić długofalową obserwację neuropsychologiczną u ozdrowieńców, zwłaszcza jeśli wykazywali objawy neurologiczne podczas ostrej choroby, jak również tych, którzy ich nie wykazywali.

Piśmiennictwo

1. Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, et al. Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 2057–2071.
2. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 9.
3. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple neuroinvasive pathways in COVID-19. *Mol Neurobiol* 2021; 58: 564–575.
4. Espíndola OM, Siqueira M, Soares CN, et al. Patients with COVID-19 and neurological manifestations show undetectable SARS-CoV-2 RNA levels in the cerebrospinal fluid. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 567–569.
5. Espinosa PS, Rizvi Z, Sharma P, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy, MRI brain and cerebrospinal fluid findings: case 2. *Cureus* 2020; 12: e7930.
6. Ghaydaa GA, Lord KC, Grudzinski MC, et al. Neurological complications of COVID-19: underlying mechanisms and management. *Int Mol Sci* 2021; 22: 4081.
7. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 2021; 268: 3059–3071.
8. Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 149.
9. 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.
10. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–690.
11. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020; 19: 919–929.
12. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 944–950.

13. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55–58.
14. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020; 92: 699–702.
15. Pitscheider L, Karolyi M, Burkert FR, et al. Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020; 28: 3411–3417.
16. Serrano GE, Walker JE, Arce R, et al. Mapping of SARS-CoV-2 brain invasion and histopathology in COVID-19 disease. *medRxiv* 2021; 2021.02.15.21251511.
17. Sharifian-Dorchea M, Huota P, Osheroova M, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020; 417: 117085.
18. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574–2576.
19. Wang HY, Li XL, Yan ZR, et al. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1756286420917830.
20. Wijeratne T, Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: challenges ahead with post-COVID-19 neurological syndrome. *Aust J Gen Pract* 2021; 50 (Suppl 43) [Online ahead of print].

6.2. Rehabilitacja płuc u pacjentów po przebytych COVID-19 – od czego zacząć?

*Marcin Maruszewski, Wojciech Karolak, Jacek Wojarski, Paweł Soluch,
Sławomir Żegleń*

Wstęp

COVID-19 jest ostrą wirusową chorobą układu oddechowego wywołaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 przenoszonym drogą kropelkową. Choroba ta została po raz pierwszy rozpoznana i opisana w listopadzie 2019 roku w środkowych Chinach. Pierwszy przypadek w Polsce rozpoznano 4 marca 2020 roku.

Liczba zarejestrowanych przez WHO do września 2021 roku potwierdzonych zachorowań na COVID-19 przekroczyła 219 milionów, przy ponad 4,5 miliona zgonów z powodu COVID-19. Rejestrowana śmiertelność z powodu COVID-19 waha się w poszczególnych krajach od 0,1% do ponad 10%, w zależności od kryteriów testowania oraz dostępu do służby zdrowia. W Polsce dane wskazują na liczbę prawie 3 mln przypadków zachorowań i ponad 75 tys. zgonów.

Wzrosty zakażeń obserwowane są w sezonowych falach występujących zazwyczaj wiosną i jesienią; od końca sierpnia 2021 roku obserwowana była czwarta fala zakażeń w Polsce i na świecie.

Genom koronawirusa zbudowany jest z kwasu rybonukleinowego i znajduje się wewnątrz otoczki pokrytej kolcami białkowymi. Białko kolca (S) składa się z trzech peptydów i służy wirusowi do dokowania się z receptorem na powierzchni komórek.

Wprowadzone do użytku pod koniec 2020 roku szczepionki nie zapewniają ochrony przed zakażeniem koronawirusem, ale w sposób istotny zmniejszają prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu COVID-19 pomimo tego, że mutacje wirusa obejmują m.in. te struktury białkowe, które zawierają zarówno szczepionki mRNA, jak i wektorowe.

Na podstawie informacji z mRNA w komórce gospodarza syntetyzowane jest białko S, które będąc silnym antygenem pobudza odpowiedź odpornościową w postaci przeciwciał neutralizujących (odpowiedź humoralna) i stymuluje wytwarzanie limfocytów T (odpowiedź komórkowa).

Zakażenia koronawirusem rozpoczyna się dobrze opisanymi objawami, do których poza typowymi objawami dla infekcji górnych dróg oddechowych zaliczyć należy utratę węchu i smaku. Ponieważ objawy COVID-19 są zbliżone do innych infekcji układu oddechowego, postawienie diagnozy wymaga wykonania badań laboratoryjnych. Zakażenie koronawirusem obejmuje wiele układów i narządów, a przebieg choroby może mieć różne nasilenie: od bezobjawowego, poprzez łagodny, umiarkowany, aż po ciężki wymagający leczenia szpitalnego, w tym zastosowania intensywnej terapii.

U niewielkiej części pacjentów zakażenie COVID-19 może doprowadzić do rozwoju skrajnej niewydolności oddechowej związanej z rozlanym uszkodzeniem pęcherzyków płucnych, przedstawiającej się w badaniach obrazowych płuc w postaci tzw. mlecznej szyby, a w praktyce klinicznej uniemożliwiając prowadzenie wentylacji mechanicznej, z koniecznością zastosowania zewnątrzustrojowego natleniania krwi (ECMO) ze względu na brak możliwości uzyskania adekwatnej wymiany gazowej w rozlegle uszkodzonej tkance płucnej.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2

Większość zakażeń wirusem SARS-CoV-2 charakteryzuje łagodny przebieg, aczkolwiek nawet u osób, które łagodnie przeszły infekcję, opisywane są długoterminowe powikłania. Z tego powodu właściwie rozumiany powrót do zdrowia po COVID-19 powinien wykraczać poza wydanie wypisu ze szpitala, uzyskanie ujemnego wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2 bądź potwierdzenie istotnego miana przeciwciał w klasie IgG.

Do pięciu najczęściej występujących objawów zespołu chorobowego obserwowanego po przebyciu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zalicza się: zmęczenie (58%), ból głowy (44%), zaburzenia koncentracji (27%), wypadanie włosów (25%) i duszność (24%). Zmęczenie jest najczęstszym objawem przewlekłego i ostrego COVID-19. Występuje nawet po 100 dniach od wystąpienia pierwszych objawów COVID-19.

Wśród objawów neuropsychiatrycznych w zespole post-COVID najczęściej występują bóle głowy (44%), zaburzenia koncentracji (27%) i węchu (21%), a także mgła mózgowa i neuropatia. Etiologia objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z COVID-19 jest złożona i wieloczynnikowa. Mogą być one związane z bezpośrednim skutkiem zakażenia, chorobą naczyń mózgowych (w związku z uszkodzeniem śródbłonna i mikrozakrzepicą w przebiegu zakażenia), zaburzeniami fizjologicznymi (hipoksja), niepożądanymi działaniami leków oraz społecznymi aspektami potencjalnie śmiertelnej choroby. Najczęstszymi stanami psychicznymi są zaburzenia lękowe, bezsenność i demencja. Zaburzenia snu mogą przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń psychicznych.

Łysienie telogenowe, czyli rozproszone wypadanie włosów po ważnym stresorze systemowym lub infekcji, jest spowodowane przedwczesnym przejściem mieszków włosowych z fazy aktywnego wzrostu (anagen) do fazy spoczynku (telogen). Jest to samoograniczający się stan, który trwa około 3 miesięcy po przebyciu zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Duszność i kaszel stwierdzono odpowiednio u 24% pacjentów, a nieprawidłowy obraz tomograficzny płuc utrzymywał się u 35% pacjentów nawet po 60 dniach od wystąpienia objawów zakażenia. Zaburzenia czynności płuc, takie jak zmniejszona zdolność dyfuzyjna tlenu węgla, mogą występować u ponad 10% pacjentów, którzy przeżyli COVID-19.

Transplantacja płuc

Transplantacja płuc jest zabiegiem operacyjnym wykonywanym u chorych z ciężkim i nieodwracalnym uszkodzeniem tego narządu, u których wyczerpane zostały możliwości alternatywnego leczenia, tzn. nie ma możliwości wykonania innego zabiegu kardiochirurgicznego lub

torakochirurgicznego, a leczenie farmakologiczne nie daje nadziei na powstrzymanie dalszego postępu choroby. Kwalifikacja do zabiegu opiera się na badaniach oceniających w sposób obiektywny funkcję płuc, serca oraz stopień uszkodzenia innych narządów.

Pacjentom, u których choroba stanowi bezpośrednie zagrożenie życia względnie przypuszcza się, że doprowadzi do śmierci w ciągu kilku dni lub tygodni, zaleca się przeprowadzenie transplantacji w trybie pilnym.

Jeżeli mimo wdrożonego intensywnego leczenia, polegającego m.in. na wspomaganiu oddechu za pomocą respiratora, stan chorego stale się pogarsza, co następuje zazwyczaj w przebiegu ciężkiego, obustronnego zapalenia płuc w przebiegu COVID-19, konieczne jest zastosowanie pozaustrojowego natleniania organizmu z wykorzystaniem procedury ECMO.

W przypadku niewydolności układu oddechowego z zachowaniem funkcji układu krążenia możliwe jest zastosowanie ECMO żylnno-żylno-żylnego, gdzie krew odtlenowana pobierana jest z okolic prawego przedsionka serca, następnie poddawana jest oksygenacji za pomocą zewnętrznej membrany i podawana przy użyciu pompy rotacyjnej z powrotem do prawego przedsionka, gdzie prawa komora rozprowadza krew najpierw do łożyska płucnego, a następnie poprzez lewy przedsionek trafia ona do lewej komory serca, a stamtąd do całego organizmu.

ECMO żylnno-tętnicze pozwala na zastąpienie upośledzonej funkcji układu krążenia, gdyż utlenowana krew wprowadzana jest bezpośrednio do układu tętniczego, z pominięciem serca. ECMO umożliwia krótkoterminowe (kilkutygodniowe) zastąpienie układu oddechowego i wdrożenie intensywnego leczenia. W przypadku braku poprawy stanu układu oddechowego konieczne jest zakwalifikowanie pacjenta do transplantacji płuc, co możliwe jest po uzyskaniu ujemnych wyników badania PCR w kierunku COVID-19, wykluczeniu ciężkiego uszkodzenia innych narządów, w tym układu nerwowego, a także otrzymaniu informacji o zgłoszeniu dawcy płuc.

Postępowanie po transplantacji – znaczenie rehabilitacji

Po zakończonej operacji transplantacji rozpoczyna się okres intensywnego leczenia rehabilitacyjnego; w wielu ośrodkach transplantacyjnych wprowadzono 24-godzinny opiekę fizjoterapeutyczną, obejmującą rehabilitację oddechową prowadzoną co godzinę oraz wczesne uruchomienie chorego z 3-godzinną przerwą w rehabilitacji przeznaczoną na sen, która prowadzona jest do 6. doby po zabiegu.

W tym celu konieczne jest zapewnienie pacjentom komfortu przeciwbólowego oraz stałe monitorowanie saturacji. Maksymalne zmniejszenie odczuwania bólu poprzez stosowane leki przeciwbólowe umożliwia czynną współpracę z chorym, a stały pomiar saturacji i wnikliwa obserwacja chorego pozwalają wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Krótkotrwałe spadki SpO_2 są najczęściej spowodowane wysiłkiem, zmianą pozycji, intensywnym kaszlem, natomiast długo utrzymujący się spadek SpO_2 ze spłyceniem oddechu i uczuciem duszności świadczy o zamknięciu światła oskrzela gęstą wydzieliną, trudną do usunięcia przez chorego, co wymaga wykonania bronchoskopii w celu udrożnienia.

Rozprężenie przeszczepionych płuc i zwiększenie ich wentylacji uzyskuje się za pomocą intensywnego leczenia rehabilitacyjnego polegającego na nauce prawidłowego oddychania

oraz wykonywaniu ćwiczeń, takich jak: wydech z oporem w postaci dmuchania do butelki z wodą, mobilizujących mięśnie wdechowe za pomocą aparatu do ćwiczeń oddechowych, wspomaganego wydechu, oddychania torem piersiowym i przeponowym, oddechowych ćwiczeń dynamicznych połączonych z ruchami kończyn.

Zapobieganie zakażeniom układu oddechowego i jamy ustnej jest również elementem rehabilitacji układu oddechowego i polega na nauce samodzielnego wykonywania inhalacji z antybiotyku, leku przeciwgrzybiczego, leku działającego mukolitycznie oraz z soli fizjologicznej w celu nawilżenia drzewa oskrzelowego.

W trakcie rehabilitacji po transplantacji konieczne jest wypracowanie odruchu kaszlowego zaburzonego przez dysfunkcję rzęskowego układu transportującego błony śluzowej oskrzeli oraz odnerwienie płuc poprzez systematyczne odkrztuszanie wydzieliny.

Prowadzenie aktywnej rehabilitacji sprzyja też zapobieganiu powstawaniu odleżyn, które mogą być źródłem zakażenia, szczególnie u osób wyniszczonych i poddanych leczeniu immunosupresyjnemu. W tym celu zaleca się częste zmiany pozycji w łóżku oraz możliwie wczesną mobilizację ruchową pacjentów poprzez zmianę pozycji na siedzącą (siadanie bierne, czynne, począwszy od 2. doby po transplantacji), pionizację i naukę wypoczynku w fotelu, ćwiczenia czynne kończyn górnych mobilizujące obręcz barkową i klatkę piersiową, ćwiczenia kończyn dolnych z oporem (rowerek przyłóżkowy), masaż mobilizujący, masaż rozluźniający obręcz barkową, stopniowo wydłużane spaceru po sali i korytarzu.

Po upływie pierwszego tygodnia od transplantacji wprowadzana jest opieka 12-godzinna, aż do dnia wypisania chorego ze szpitala. W miarę poprawy wydolności chorego wprowadzane są kolejne elementy postępowania rehabilitacyjnego, takie jak ćwiczenia ogólnousprawniające na sali gimnastycznej, interwałowy trening rowerowy z monitorowaniem ciśnienia tętniczego oraz saturacji w trakcie wysiłku, wchodzenie i schodzenie po schodach.

Wszystkie wysiłki powinny być dostosowane są do stanu zdrowia i możliwości chorego.

Niejednokrotnie biorcy płuc to chorzy wyniszczeni, z zanikami mięśniowymi, którzy wymagają szczególnej pomocy i asekuracji w trakcie uruchamiania ze względu na lęk przed upadkiem. W początkowym okresie mogą występować powysiłkowe spadki saturacji wymagające przerw w ćwiczeniach w celu odpoczynku. Systematyczny trening z odpowiednio dostosowanym obciążeniem wpływa na stabilizację saturacji w trakcie wysiłku, wzmocnienie siły kończyn i poprawę wydolności krążeniowo-oddechowej.

Szybkie uruchomienie przywraca choremu poczucie pewności siebie i wiarę w szybki powrót do aktywnego życia.

Telerehabilitacja

Telerehabilitacja jest nowoczesnym rozwiązaniem łączącym wiedzę medyczną z dostępnymi rozwiązaniami technologicznymi umożliwiającym dostęp do zorganizowanych personalizowanych programów rehabilitacyjnych dla pacjentów po przebytych zakażeniu COVID-19.

Mikrospirometr to urządzenie domowe pozwalające na wykonywanie przez pacjenta samodzielnych pomiarów FEV1 jako sposobu samokontroli, pozwalającego na wczesne

wykrycie odrzucania przeszczepionego płuca oraz infekcji poprzez monitorowanie zmian wydolności układu oddechowego.

Każdy chory, nie tylko po transplantacji płuc, oprócz standardowego postępowania wymaga indywidualnego programu rehabilitacji. Za pomocą rozwiązań telemedycznych możliwe jest dostosowywanie rehabilitacji do stanu klinicznego oraz wydolności krążeniowo-oddechowej chorego z wykorzystaniem oceny na podstawie monitorowanych parametrów: saturacji, ciśnienia tętniczego, skali subiektywnego odczuwania zmęczenia Borga (ryc. 6.1). Nauka samodzielnego wykonywania pomiarów jest możliwa podczas jednorazowej wizyty kwalifikacyjnej; urządzenie samodzielnie zapisuje, interpretuje i analizuje zebrane wyniki.



Rycina 6.1. Telerehabilitacja umożliwia połączenie bezpośredniego kontaktu z pacjentem przy wykorzystaniu urządzeń domowych do wykonywania ćwiczeń i monitorowania postępu rehabilitacji zarówno oddechowej, jak i kognitywnej oraz algorytmów sztucznej inteligencji do współtworzenia zindywidualizowanych programów rehabilitacyjnych.

Podsumowanie

Z klinicznego punktu widzenia lekarze powinni uwzględniać występowanie objawów u pacjentów, którzy przechorowali COVID-19, w celu szybkiej oceny, identyfikacji i zatrzymania progresji choroby, zminimalizowania ryzyka wystąpienia przewlekłych skutków i pomocy w przywróceniu stanu zdrowia sprzed COVID-19.

Światowy zasięg pandemii dostarcza coraz więcej dowodów i badań pozwalających na zrozumienie przyczyn, mechanizmów i zagrożeń związanych z zespołem post-COVID w celu opracowania środków zapobiegawczych, technik rehabilitacji i strategii postępowania klinicznego do opracowania najlepszej formy opieki po COVID-19.

Piśmiennictwo

1. Bharat A, Querrey M, Markov NS, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med* 2020; 12: eabe4282.
2. Curci C, Negrini F, Ferrillo M, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in postintensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021; 57: 443–450.
3. Karolak W, Woźniak-Grygiel E, Łacka M, et al. A Single-center experience with lung transplants during the COVID-19 pandemic. *Ann Transplant* 2021; 26: e929946.
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 16144.
5. Siddiq MAB, Rathore FA, Clegg D, Rasker JJ. Pulmonary Rehabilitation in COVID-19 patients: a scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk J Phys Med Rehabil* 2020; 66: 480–494.

7. Skutki pandemii

7.1. Epidemia otyłości w dobie post-COVID-19 – wyzwania organizacyjne

Paweł Bogdański

Wstęp

Systematyczny wzrost zachorowań na otyłość jest obserwowany już od kilku dziesięcioleci. W ciągu ostatnich 40 lat populacja osób chorujących na otyłość zwiększyła się prawie 3-krotnie, każdego roku otyłość odpowiada za blisko 3 mln zgonów. Po raz pierwszy w historii na świecie żyje więcej ludzi z nadwagą niż niedowagą, liczba osób chorujących na otyłość przekroczyła 1 mld. Według szacunków World Obesity Federation do 2025 roku liczba ta może się zwiększyć do jednej czwartej światowej populacji. Na otyłość chorują zarówno dorośli, jak i dzieci.

W Polsce wg danych NFZ z 2016 roku 68% dorosłych mężczyzn i 53% dorosłych kobiet miało nadwagę. Na otyłość chorowało 25% mężczyzn i 23% kobiet. Szczególnie niepokojące tendencje obserwowane są w grupie dzieci i młodzieży. Dynamika wzrostu zachorowań na otyłość w tej grupie wiekowej w Polsce jest niezwykle wysoka, również w porównaniu z innymi krajami europejskimi. W ciągu ostatnich 20 lat w Polsce 3-krotnie wzrosła liczba dzieci z nadwagą. Polska znajduje się na niechlubnym 5. miejscu na świecie pod względem liczby dzieci z nadwagą. Dzieci w naszym kraju należą do najszybciej tyjących w Europie. Szacuje się, że w Polsce każdego roku będzie przybywać 400 tys. dzieci z nadwagą, w tym 80 tys. z otyłością. Ryzyko wystąpienia otyłości w życiu dorosłym u nastolatków chorujących na otyłość zwiększa się 18-krotnie.

Powikłania otyłości

Pandemia Covid-19 przyspieszyła dalszy dynamiczny wzrost liczby osób z nadwagą oraz chorujących na otyłość. Obnażyła również zagrożenia wynikające z otyłości. Wykazano, że ryzyko hospitalizacji u pacjentów chorujących na otyłość, u których doszło do infekcji COVID-19, wzrasta o 113%, ryzyko hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej o 74%, a ryzyko zgonu o 48%.

Otyłość to nie tylko defekt kosmetyczny, jak niestety na podstawie aktualnych badań postrzega ją ponad 80% dorosłych mieszkańców naszego kraju. To przewlekła choroba, o numerze statystycznym E66 wg klasyfikacji ICD-10, bez tendencji do samoistnego ustępowania, ze skłonnością do nawrotów. To choroba cywilizacyjna z niezwykle długą listą powikłań.

Pacjenci chorujący na otyłość doświadczają problemów natury medycznej, psychologicznej, społecznej i ekonomicznej. Dotychczas zdefiniowano ponad 200 medycznych powikłań otyłości dotyczących wszystkich narządów i układów. Nadmierna masa ciała bardzo często prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2. U kobiet z BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ ryzyko rozwoju cukrzycy wzrasta 90-krotnie. Przy BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ ryzyko to jest zwiększone o 9000%. Innym istotnym powikłaniem otyłości jest nadciśnienie tętnicze, którego ryzyko przy BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ wzrasta 8-krotnie. Szacuje się, że blisko 50% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego wynika z nadmiernej masy ciała danej osoby. Otyłość prowadzi także do rozwoju miażdżycy i jej klinicznych konsekwencji – zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i miażdżycy tętnic obwodowych. Otyłość jest także niezależnym czynnikiem ryzyka wielu chorób nowotworowych. Szacuje się, że ponad 100 tys. nowotworów rozpoznawanych w UE jest skutkiem wyłącznie nadmiernej masy ciała.

Na pacjenta chorującego na otyłość trzeba spojrzeć holistycznie. Lista powikłań nie jest jeszcze zamknięta. Wyniki badań naukowych dotyczących wpływu tkanki tłuszczowej na stan zdrowia człowieka pozwalają identyfikować kolejne negatywne skutki zdrowotne nadmiernej masy ciała. Eksperci OECD spodziewają się, że przewidywany czas życia obniży się z powodu otyłości w Polsce do 2050 roku aż o blisko 4 lata. To drugi najgorszy wynik spośród 52 analizowanych w raporcie krajów.

Koszty ekonomiczne otyłości

Pandemia otyłości to również ogromne zagrożenie ekonomiczne. Koszty otyłości stanowią 2–7% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną w gospodarkach rozwiniętych, a koszty leczenia chorób towarzyszących, klasycznych powikłań choroby otyłościowej, przekraczają 20% wydatków przeznaczonych na opiekę zdrowotną.

Według raportu OECD z 2019 roku koszty leczenia otyłości i chorób z nią związanych stanowiły średnio 8,4% wydatków służby zdrowia, czyli 211 dolarów na mieszkańca rocznie. Autorzy raportu oszacowali, że w najbliższych 30 latach Polska wyda na leczenie otyłości i chorób współistniejących około 4,1% PKB, czyli 0,14% PKB rocznie.

Pomoc chorym z otyłością

Podstawą zapewnienia odpowiedniej pomocy pacjentom chorującym na otyłość jest wykształcenie kadry specjalistów. Istnieje uzasadniona potrzeba właściwego, systemowego kształcenia w zakresie leczenia otyłości wszystkich świadczeniodawców usług medycznych. Od pierwszego kontaktu otyłego pacjenta z systemem ochrony zdrowia do rozpoznania otyłości mija niejednokrotnie kilka lat. Według danych amerykańskich średni czas, jaki upływa do rozpoznania tej groźnej choroby, to 5 lat. Co gorsze, po tym czasie diagnoza jest postawiona jedynie u co drugiego pacjenta, który spełnia kryteria rozpoznania otyłości.

Istnieją zarówno światowe, jak i polskie rekomendacje dotyczące leczenia otyłości, które uwzględniają zalecenia w zakresie postępowania nefarmakologicznego, farmakologicznego oraz operacyjnego w przebiegu choroby. Mimo ich dostępności, poziom wiedzy dotyczącej tej choroby, tak wśród społeczeństwa, profesjonalistów, jak i decydentów, nie jest zadowalający.

Cele leczenia otyłości

Podstawowym celem leczenia pacjentów chorujących na otyłość nie jest zmniejszenie liczby kilogramów czy BMI, lecz rzeczywista, dobrze udokumentowana ochrona przed rozwojem powikłań otyłości oraz korzystny wpływ na zaburzenia i współistniejące choroby. Kluczem do sukcesu jest wielokierunkowe podejście do problemów pacjenta chorującego na otyłość oraz współpraca w ramach zespołu interdyscyplinarnego, w skład którego powinien wchodzić lekarz, dietetyk, psycholog i fizjoterapeuta.

Leczenie nefarmakologiczne otyłości jest podstawowym elementem terapii. Polega ono na zastosowaniu zmian w zakresie diety oraz modyfikacji zachowań żywieniowych pacjenta, a także jego aktywności fizycznej. Postępowanie zgodne z wytycznymi ma przyczynić się do uzyskania ujemnego bilansu energetycznego, co powinno skutkować redukcją masy ciała.

Farmakoterapia jest częścią kompleksowej strategii leczenia otyłości. Podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, świadomość rozwoju licznych powikłań otyłości sprawia, że nieskuteczność postępowania nefarmakologicznego jest wskazaniem do wdrożenia farmakoterapii. Indywidualna odpowiedź na konkretną opcję terapeutyczną może odbiegać od wyników uzyskiwanych w badaniach klinicznych. Za określone postępowanie zawsze jest odpowiedzialny lekarz, który na podstawie indywidualnej i kompleksowej oceny chorego na otyłość oraz wyniku analizy: przyczyn rozwoju otyłości u konkretnego pacjenta, współwystępujących powikłań otyłości, mechanizmu działania leku, przeciwwskazań i potencjalnych interakcji lekowych, profilu bezpieczeństwa i działań niepożądanych leku, drogi podania i częstotliwości dawkowania leku oraz ceny leku, podejmuje ważną decyzję terapeutyczną. Jej celem jest: skuteczna i trwała redukcja masy ciała, zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości i konieczności ich leczenia, korzystny wpływ na współistniejące z otyłością zaburzenia i choroby.

Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości

W marcu 2021 roku w odpowiedzi na wyzwania organizacyjne, edukacyjne i medyczne związane z pandemią otyłości zostało powołane Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Celem nadrzędnym jest upowszechnienie rzetelnej wiedzy na temat rozpoznawania, diagnostyki oraz leczenia choroby otyłościowej. Aby ten cel zrealizować, niezbędne jest zintegrowanie środowiska medycznego do wspólnych działań. Dlatego w skład PTLO weszli lekarze różnych specjalności, dietetycy, psychologowie, fizjoterapeuci i inni profesjonaliści medyczni.

Wspólne działania pozwolą przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia choroby otyłościowej w Polsce, a tym samym odmienić niejednokrotnie tragiczny los chorych na otyłość.

Podsumowanie

Postrzeganie otyłości jako choroby pozwala szeroko i kompleksowo traktować ten coraz bardziej rozpowszechniony problem. Obecne czasy wiążą się z pandemią otyłości. Ta trudna sytuacja, czyli zwiększenie zachorowalności na choroby metaboliczne, powikłania otyłości

i zwiększenie śmiertelności w tej grupie chorych, została nałożona na inną pandemię związaną z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Z całą pewnością wiadomo, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla śmiertelności krótkoterminowej i niekorzystnych skutków COVID-19.

Zwalczanie otyłości staje się priorytetem w zakresie edukacji i działań systemów ochrony zdrowia wielu krajów oraz organizacji lokalnych i międzynarodowych. W Polsce odpowiedzią na te wyzwania jest powstanie Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości.

Piśmiennictwo

1. Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Acad Med Singap* 2020; 49: 996–1008.
2. <https://data.worldobesity.org/publications/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>.
3. https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/raport_-_cukier.
4. <https://www.oecd.org/health/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>.
5. Jackson VM, Breen DM, Fortin J-P, et al. Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 825–839.
6. Vera-Zertuche JM, Mancilla-Galindo J, Tlalpa-Prisco M, et al. Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: a national observational study. *Epidemiol Infect* 2021; 149: e109.

7.2. Diagnoza i leczenie zaburzeń poznawczych oraz ich wpływ na funkcjonowanie pacjentów po przebytych SARS-CoV-2

Krzysztof Wesołowski

Wstęp

Na dzień 28.12.2020 na świecie odnotowywano łączną liczbę 239 007 759 potwierdzonych przypadków zakażenia wirusem SARS-CoV-2. W Polsce liczba przypadków wynosiła 2 931 064 przy zachowanej wzrostowej tendencji zachorowań (World Health Organization – WHO). U niektórych pacjentów po przebyciu ostrej fazy choroby zaobserwowano utrzymujące się w czasie objawy, które określono roboczą nazwą zespołu Post-Acute COVID-19 (PAC lub "long COVID").

Zespół ten wiąże się z występowaniem niespecyficznych wielosystemowych objawów, będących następstwem zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Najbardziej charakterystycznymi objawami są przewlekłe zmęczenie oraz problemy z oddychaniem. Szacuje się, że około 10% osób, które uzyskały pozytywny wynik testu na obecność wirusa, doświadczyło objawów wtórnych po upływie trzech miesięcy od zakażenia.

The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) w swojej najnowszej rekomendacji definiuje PAC jako zbiór objawów, które wystąpiły w wyniku przebytej infekcji COVID-19, utrzymujących się przez okres powyżej 12 tygodni oraz niebędących objawami innych chorób lub urazu. Zgodnie z tą definicją objawy często współwystępują lub zachodzą na siebie, a ich występowanie może się zmieniać z czasem.

Najczęstsze objawy po przebytych zakażeniu COVID-19

Podstawową grupą objawów wymienioną w raporcie NICE są: uogólniony i rozsiały ból, przewlekłe zmęczenie, zwiększenie temperatury ciała oraz problemy psychologiczne. W niektórych badaniach autorzy zwracają uwagę na problemy oddechowe polegające na: spłyceniu oddechu, bólach klatki piersiowej, problemach trawiennych, metabolicznych, depresji lub innych zaburzeniach psychicznych. The Guardian (2012) opublikowało doświadczenia kilku osób po przebytej infekcji wirusem SARS-CoV-2, które warto przytoczyć:

Brayan (lat 36), z Australii, mówi o życiu jak na rollercoasterze. Nawet po 6 miesiącach od przebycia infekcji relacjonuje problemy z myśleniem, które można porównać do bycia we mgle. Objawy te są na tyle upośledzające, że nie jest w stanie trzeźwo myśleć. Ich wpływ na życie codzienne jest olbrzymi. Nie może pracować dłużej niż 1–2 godziny dziennie. Problemem może być nawet wyjście na zakupy. Kiedy zmęczenie się nasila może jedynie położyć się do łóżka i oglądać telewizję. Stał się zapominalski – np. zdarza mu się przypalić czajnik. Ma trudności z utrzymaniem koncentracji w trakcie rozmowy czy pisania wiadomości. Czuje się cieniem dawnego siebie, nie może powiedzieć, że naprawdę żyje, a bardziej przypomina to egzystowanie.

Melanie (lat 32), autorka artykułów, dziennikarka i trenerka od 2 tygodni doświadcza nasilenia objawów po infekcji. Obecnie zgłasza trudności z zebraniem myśli czy zapamiętaniem szczegółów dotyczących napisanego artykułu. Stanowi to dla niej duży problem, ponieważ ubiega się o pracę. "Czuję się jakbym żyła w świecie wypełnionym smogiem, w którym jestem przez większość czasu na autopilocie".

Problemy w funkcjonowaniu poznawczym wynikające z uszkodzenia mózgu o różnej etiologii są obszarem zainteresowania neuropsychologii klinicznej. Celem badania neuropsychologicznego jest określenie i opisanie zmian w zachowaniu i funkcjonowaniu poznawczym, z uwzględnieniem biologicznych czynników związanych z lokalizacją i poziomem uszkodzenia mózgu. Ocena neuropsychologiczna jest również istotna ze względu na zaplanowanie adekwatnych działań rehabilitacyjnych.

Liczne publikacje podkreślają pojawiające się dowody na nowy zespół – zespół neurologiczny po COVID-19 (Post COVID-19 Neurological Syndrome – PCNS). Changie i wsp. opisują pacjentów z przedłużonym osłabieniem mięśni i innymi formami miopatii u osób, które przeżyły SARS-CoV-2 w Hongkongu. Gwałtownie rośnie liczba doniesień opisujących długoterminowe skutki neurologiczne po COVID-19. Patogeny wpływ SARS-CoV-2 na układ nerwowy jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Pacjenci doświadczają objawów będących konsekwencją choroby ogólnoustrojowej, takich jak: bezpośrednia neuroinwazja ośrodkowego układu nerwowego, zajęcie obwodowego układu nerwowego, mechanizm poinfekcyjny o podłożu immunologicznym.

Infekcja SARS-CoV-2 może prowadzić do rozwoju choroby Alzheimera u osób podatnych i pogorszyć nasilenie choroby Parkinsona u dotkniętych nią pacjentów oraz zwiększać ryzyko wystąpienia udaru mózgu z powodu zapalnego uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych lub w konsekwencji migotania przedsionków, pęknięcia blaszki tętnicy szyjnej i zwiększenia aktywności czynników prokoagulacyjnych występującej w przebiegu infekcji SARS-CoV-2.

„Burza cytokinowa” i autoimmunizacja wywołana reaktywnością krzyżową między cząsteczkami wirusa a elementami ośrodkowego układu nerwowego mogą przyczyniać się do rozwoju chorób autoimmunologicznych, takich jak zespół Guillaina-Barrégo.

Cards i wsp. wyodrębnili dwie grupy pacjentów ze względu na kliniczne następstwa wynikające z infekcji COVID-19: pierwsza, w której przeważają zaburzenia poznawcze, oraz druga, w której dominują problemy oddechowe. Rehabilitacja zgodnie z zaleceniami powinna koncentrować się na indywidualnych problemach pacjenta. Wstępna propozycja programu rehabilitacyjnego pacjentów wywodzi się z programu rehabilitacji stosowanego w zwłóknieniu płuc i obejmuje m.in.: ćwiczenia fizyczne, ćwiczenia oddechowe, treningi polegające na zmianie nawyków (deconditioning).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy podsumowującej liczne badania dotyczące profilu, lokalizacji oraz nasilenia zaburzeń poznawczych powstałych w wyniku przebytej infekcji SARS-CoV-2 pokazują, że u osób w przebiegu choroby oraz w jej następstwie zaobserwowano statystycznie istotne pogorszenie w funkcjonowaniu w różnych obszarach poznawczych. Zmiany pojawiły się u 34% pacjentów.

Istotne dla rozwoju wiedzy dotyczącej zagadnienia odroczonego skutków COVID-19 okazało się badanie opublikowane na łamach *Serial of Neurology*. Badacze określili lokalizację, która w ich przekonaniu może odgrywać kluczową rolę w powstawaniu deficytów poznawczych. W próbę kliniczną zaangażowano dwóch pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, jak: zaburzenia pamięci epizodycznej, pamięci wzrokowo-przestrzennej oraz zaburzenia funkcji wykonawczych. Jeden z pacjentów objęty programem opisał te trudności jako problemy z pamięcią, spowolnienie, przewlekłe zmęczenie, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia nastroju. Nie wystąpiły natomiast problemy ze snem. W drugim przypadku u pacjentki również rozwinęły się zaburzenia poznawcze przejawiające się ogólnym zmęczeniem, zaburzeniami pamięci oraz zaburzeniami mowy.

U obojga opisywanych pacjentów problemy pojawiły się po przebyciu ostrej fazy choroby i ich rozwój miał charakter stopniowy. Wyniki uzyskane w rezonansie magnetycznym w obu przypadkach były prawidłowe. Dopiero badanie z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazało anomalie wskazujące na występowanie nieprawidłowości w funkcjonowaniu mózgu. Zmiany dotyczyły głównie obszaru zakrętu obręczy. Zmiany funkcjonalne związane z tym obszarem mogą powodować zaburzenia pamięci ze względu na liczne połączenia zarówno z hipokampem, jak i z innymi obszarami kory, m.in. czołowej. Zdaniem autorów tłumaczy to występowanie specyficznej dla SARS-CoV-2 grupy objawów.

Większość badaczy zwraca uwagę na istotną wadę metodologiczną w ocenie zaburzeń poznawczych. Problem stanowi niehomogeniczność grupy badawczej oraz brak danych o funkcjonowaniu pacjentów przed zachorowaniem. Większość badań uwzględniających zaburzenia poznawcze dotyczyła osób hospitalizowanych w wyniku ciężkiego przebiegu choroby.

Z badania przeprowadzonego przez Rogersa i wsp. (2021) dowiadujemy się, że objawy neuropsychiatryczne pojawiają się nawet częściej u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby, niewymagających hospitalizacji. Prewlekłego zmęczenia doświadczyło aż 55% badanych z tej grupy. Dla porównania u osób z ciężkim przebiegiem objaw ten pojawił się u 38% badanych.

Jak wynika z badania, problemy poznawcze dotyczyły głównie funkcji uwagi i były uzależnione od ciężkości przebytej infekcji COVID-19. Badanie to było przeprowadzone we współpracy z BBC, która od roku 2020 prowadzi program przesiewowego badania inteligencji populacji brytyjskiej. Wcześniejsze dane zostały wzbogacone o pytania dotyczące przebiegu objawowej oraz bezobjawowej infekcji wirusem SARS-CoV-2.

Do analizy wykorzystano dane dotyczące 81 337 osób, z czego 12 689 z dużym prawdopodobieństwem przeszło infekcję SARS-CoV-2. Analiza obejmowała istotne z perspektywy klinicznej dane demograficzne, takie jak informacje dotyczące wieku, płci, statusu społecznego, stanu zdrowia czy poziomu edukacji. W badaniu wykorzystano testy neuropsychologiczne mierzące takie funkcje, jak: przestrzenna pamięć operacyjna, pamięć wzrokowa, uwaga wzrokowa, umiejętność abstrakcyjnego myślenia oraz prawidłowego definiowania słów. W badaniu uwzględniono również próbę polegającą na rozpoznawaniu emocji na podstawie wyrazu twarzy.

Wyniki wskazują na wyraźne pogorszenie się funkcjonowania poznawczego u osób, które przeszły COVID-19. Najwięcej deficytów zaobserwowano w zadaniach wymagających wykorzystania funkcji werbalnych, planowania wykonywania czynności oraz złożonych zadań.

Ponadto zaobserwowano również znaczne pogorszenie się prawidłowego rozpoznawania emocji. Badanie to w istotny sposób wskazało zależność pomiędzy przebiegiem COVID-19 a funkcjonowaniem poznawczym.

Przewlekłe zmęczenie

Kolejnym istotnym objawem pojawiającym się w przebiegu zespołu PAC jest przewlekłe zmęczenie. Objaw ten w dużym stopniu przypomina objawy długotrwałego zmęczenia towarzyszące zespołowi przewlekłego zmęczenia (Chronic Fatigue Syndrome – CFS), rzadziej nazywanego też encefalopatią mialgiczną (Myalgic Encephalomyelitis – ME). Należy pamiętać, że objawy przewlekłego zmęczenia mogą również wynikać z zaburzeń funkcjonowania poznawczego.

Jeden z pacjentów opisuje swoje objawy w następujący sposób: „Byłem zbyt słaby, aby wstać z łóżka, ogarniało mnie uczucie letargu oraz nie miałem ochoty na jedzenie. Uczucie to towarzyszyło mi przez większość czasu do tego stopnia, że utrudniało zaangażowanie w codzienną aktywność. Wykonywanie ćwiczeń fizycznych było niemożliwe. Uczucie to towarzyszyło mi przez kilka tygodni aż stało się nie do wytrzymania”.

W potocznym rozumieniu zmęczenie odnosi się do pewnego rodzaju słabości wynikającej z nadmiernego przepracowania organizmu. W normalnych warunkach organizm wraca do prawidłowego poziomu po wcześniejszym zregenerowaniu się. To właśnie brak możliwości regeneracji oraz poziom odczuwanego zmęczenia mogą wskazywać na fizjologiczne podłoże dolegliwości.

Zmęczenie może odnosić się do wyczerpania w kontekście fizycznej aktywności, wyczerpania podczas choroby (np. gorączki) lub odnosić się do ogólnego poczucia braku energii. Istnieje wiele koncepcji dotyczących zmęczenia. Termin ten używany jest zamiennie z takimi określeniami, jak wyczerpanie czy brak energii. Stan ten może być spowodowany przez czynniki natury psychologicznej oraz fizjologicznej, a na jego rozwój mogą wpływać takie zmienne, jak niedobór snu, stres czy inne czynniki środowiskowe.

W odróżnieniu od literatury medycznej, gdzie dominuje termin ogólnego zmęczenia (Central Fatigue), psycholodzy często używają określenia zmęczenie psychiczne lub poznawcze. Graig and Cooper (1992) z kolei wyróżniają dwa rodzaje zmęczenia: przewlekłe zmęczenie psychiczne oraz zmęczenie, które można określić mianem ostrego (Acute Fatigue). Uważa się, że to właśnie przewlekłe i utrzymujące się w czasie, odporne na leczenie zmęczenie stanowi główny objaw takich schorzeń, jak zespół przewlekłego zmęczenia czy idiopatycznego (niespecyficznego) przewlekłego zmęczenia (Idiopathic or Nonspecific Chronic Fatigue).

Zgodnie z modelem psychobiologicznym zmęczenia kluczową rolę odgrywa wzajemna zależność pomiędzy systemami nagrody i kosztem jej uzyskania. Każde nasze działanie związane jest z procesem decyzyjnym. Ocenie podlegają korzyści uzyskane w wyniku konkretnej aktywności względem energetycznego kosztu niezbędnego do wykonania czynności, czyli kosztu pracy niezbędnego do osiągnięcia celu.

Zasada ta dotyczy większości podejmowanych przez nas działań, od najprostszego, jak wstanie z łóżka, aż do bardziej skomplikowanych zadań, takich jak napisanie artykułu. Za proces ten odpowiada system dopaminergiczny aktywujący takie obszary, jak jądro

półleżące (Nucleus Accumbens – NAc), przednia kora obręczy (the Anterior Cingulate Cortex – ACC), podstawno-boczna część ciała migdałowatego (the Basolateral Amygdala) oraz kora okołoczołowa (the Orbitofrontal Cortex). Aston-Jones i Cohen (2005) z kolei zwracają uwagę na rolę układu LC-NE (the Locus Coeruleus-Norepinephrine System), głównego modulatora noradrenaliny – neuroprzekaźnika odpowiadającego za regulację siły pobudzenia i gotowości mózgu do podjęcia działania.

Opisany mechanizm wyboru między nagrodą a ceną jej uzyskania jest fundamentalny dla zachowania ludzi. Mechanizm zmęczenia w znacznym stopniu wpływa na funkcjonowanie poznawcze, przede wszystkim uwagę oraz funkcje wykonawcze. Niemal niemożliwe do rozróżnienia jest to, czy to poziom zmęczenia wpływa na zaburzenia uwagi czy odwrotnie.

W zespole PAC występują również zaburzenia snu. W badaniach dotyczących wpływu deprywacji snu na funkcjonowanie poznawcze zaobserwowano okresowe zmiany w zakresie zachowania uwagi, szybkości przetwarzanych informacji oraz ich dokładności. Pojawia się również wydłużenie czasu niezbędnego do ukończenia zadania, problemy z uczeniem się i odtwarzaniem materiału, zaburzenia funkcji wykonawczych.

Ponadto ocena poziomu zmęczenia wydaje się bardzo subiektywna i przez to trudna do obiektywnej oceny. Warto zaznaczyć, że osoby cierpiące na zaburzenia przewlekłego zmęczenia często mają silne poczucie winy, często też są postrzegane i oceniane przez otoczenie jako leniwe. Taka ocena w obliczu realnych deficytów w zakresie funkcjonowania poznawczego i niewątpliwie organicznego podłoża zaburzenia jest niezwykle krzywdząca. W licznych badaniach to właśnie zmęczenie w najbardziej znaczący sposób wpływa na funkcjonowanie i jakość życia (Quality of Life – QoL). Zmęczenie stanowi również poważny problem w diagnozie i leczeniu chorób płuc (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Interstitial Lung Disease – ILD). Na przewlekłe zmęczenie skarży się 68–80% pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc.

Na obecnym etapie wiedzy trudno jest określić, czy problemy związane ze zmęczeniem spowodowane są zaburzeniem neurologicznym i funkcji poznawczych, konsekwencją niewydolności oddechowej, czy też wynikiem zaburzeń nastroju związanych np. z depresją. Należy jednak podkreślić, że to właśnie zmęczenie wydaje się mieć największy wpływ na jakość życia, co zostało potwierdzone w licznych badaniach, np. u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (Systemic Lupus Erythematosus – SLE).

Zaburzenia psychiczne

W przebiegu infekcji SARS-CoV-2 i jej konsekwencji badacze obserwują również występowanie licznych zaburzeń psychicznych w postaci zaburzeń lękowych, depresyjnych przejawiających się próbami samobójczymi czy wzmocnieniem objawów zespołu stresu pourazowego. Zaburzenia psychiczne, w zestawieniu z innymi problemami funkcjonalnymi, których doświadczają pacjenci, mogą mieć decydujący wpływ na funkcjonowanie w społeczeństwie.

Dodatkowo na wzmocnienie konsekwencji wynikających z przebiegu SARS-CoV-2 wpływają długotrwała izolacja społeczna oraz czynniki losowe, tak jak utrata dochodów, obawa przed śmiercią lub chorobą bliskich.

Terapia i rehabilitacja

Ćwiczenia stosowane w chorobach układu oddechowego są szeroko stosowane jako element rehabilitacji i terapii psychologicznej bazującej na uważności będącej podstawą zintegrowanego podejścia w leczeniu przewlekłego zmęczenia oraz przewlekłego bólu.

Terapia uważności (mindfulness) jest również rekomendowana przez NICE jako efektywna metoda leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych.

Podsumowanie

Z uwagi na brak systemowego planu opieki nad pacjentem po przebytych SARS-CoV-2 istnieje duże prawdopodobieństwo, że ozdrowieńcy, u których występują problemy zdrowotne, będą trafiali do specjalistów w zależności od tego, który z objawów wydaje się w większym stopniu dominujący. Dlatego istnieje potrzeba podejścia holistycznego, aby w jak najmniejszym stopniu uniknąć błędów diagnostycznych. W myśl koncepcji zaproponowanej przez Finka i Schrödera (2010), w odniesieniu do objawów związanych z funkcjonowaniem fizjologicznym przy jednoczesnym braku organicznych zmian, autorzy proponują, aby w większym stopniu skoncentrować się na objawach.

Charakterystyka pojawiających się trudności wynikających z infekcji do złudzenia przypomina problemy, z którymi borykają się pacjenci, u których występują choroby autoimmunologiczne czy reumatyczne. Zaburzenia snu, zmęczenie to objawy, które często stwierdza się u osób z takimi zespołami, jak zespół przewlekłego zmęczenia czy fibromialgia.

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji wydaje się najbardziej predysponowaną placówką do prowadzenia kompleksowej rehabilitacji osób, u których występują długotrwałe objawy będące konsekwencją przebytej infekcji COVID-19.

Piśmiennictwo

1. Assaf G, Davis H, McCorkell L, et al. An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by Patient-Led Research Team. Patient Led Research 2020; <https://patientresearchcovid19.com/>.
2. Aston-Jones G, Cohen, JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 403–450.
3. Bartels MN. Fatigue in cardiopulmonary disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009; 20: 389–404.
4. Boksem MA, Meijman TF, Lorist, MM. Effects of mental fatigue on attention: An ERP study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 25: 107–116.
5. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. COVID-19 pandemic. What should physical and rehabilitation medicine specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56: 515–524.
6. Du L, Zhao J, Shi Y, et al. A report of 4 cases of severe acute respiratory syndrome patients with suicide tendency. *Acad J Second Mil Med Univ* 2003; 24: 636–637.
7. Egbert A, Cankurtaran S, Karpiak SE. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 543–554.
8. Fink P, Schröder A. One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *J Psychosom Res* 2010; 68: 415–426.
9. Graig A, Cooper RE. Symptoms of acute and chronic fatigue. In: *Handbook of human performance*, Smith AP, Jones DM (ed.). Academic Press, London 1992: 289–339.
10. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.

11. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976–980.
12. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021; 39: 101044.
13. Hebben N, Milberg W. *Essentials of neuropsychological assessment* (2nd ed.). John Wiley & Sons Inc, New York 2002.
14. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/documents/final-scope> [access of 09.09.2021].
15. <https://covid19.who.int/> [access of 09.09.2021].
16. <https://covid.joinzoe.com/> [access of 09.09.2021].
17. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-sign-and-rcgp-set-out-further-details-about-the-uk-guideline-on-management-of-the-long-term-effects-of-covid-19> [access of 09.09.2021].
18. [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-)) [access of 09.09.2021].
19. Hugon J, Msika EF, Queneau M, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol* 2021; 18: 1–3.
20. Lyles A. Guillain-Barré Syndrome not significantly associated with COVID-19. 2020 *Neurology today*. In: *Mindfulness-based cognitive therapy for chronic pain: a clinical manual and guide*, Day MA. John Wiley & Sons Inc, New York 2017.
21. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev of Psychol* 2001; 52: 397–422.
22. McCown D, Reibel, DK, Micozzi MS (eds.). *Resources for teaching mindfulness: an international handbook*. Springer, New York 2016.
23. Nicholson-McKellar M., "Brain fog": the people struggling to think clearly months after COVID. *The Guardian* 2020; <https://www.theguardian.com/world/2020/oct/09/brain-fog-the-people-struggling-to-think-clearly-months-after-covid>.
24. Olson EJ, Drage LA, Auger RR. Sleep deprivation, physician performance, and patient safety. *Chest* 2009; 136: 1389–1396.
25. Persson J, Welsh KM, Jonides J, Reuter-Lorenz PA. Cognitive fatigue of executive processes: Interaction between interference resolution tasks. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1571–1579.
26. Ranzen PL, Siegle GJ, Buysse DJ. Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation. *J Sleep Res* 2008; 17: 34–41.
27. Ritchie K, Dennis Chan, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2020; 2: fcaa069.
28. Roberts D. Chronic fatigue syndrome and quality of life. *Patient Relat Outcome Meas* 2018; 9: 253–262.
29. Rogers JP, Cameron JW, Badenoch J, et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 932–941.
30. Schoenberg MR, Scott JG (eds.). *The little black book of neuropsychology: a syndrome-based approach*. Springer, New York 2011.
31. Stubhaug B, Lier HO, Aßmus J, et al. A 4-day Mindfulness-based cognitive behavioral intervention program for CFS/ME. An open study, with 1-year follow-up. *Front Psychiatry* 2018; 9: 720.
32. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–998.
33. Yang Y, Li Q, Mao J, Mao Z. Fatigue and health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease in China. *Clin Respir J* 2020; 14: 109–115.

7.3. Wyniki leczenia nowotworów w dobie COVID-19

Adam Dziki

COVID-19 sprawił, że świat całkowicie i nieodwracalnie się zmienił. Od marca 2020 roku ludzkość musiała nauczyć się żyć w zupełnie nowej, początkowo całkowicie nieznanej rzeczywistości. Pandemia, która dotarła do najdalszych zakątków Ziemi, przeorganizowała codzienność także, a może przede wszystkim, medyczną. Oczywiście nie odbyło się to bez wpływu na wyniki leczenia pacjentów. Warto podsumować te zmiany, opisane w najważniejszych publikacjach omawiających wyniki leczenia nowotworów w dobie COVID-19, a więc w 2020 roku.

Analiza hospitalizacji zabiegowych w ramach chirurgii ogólnej wyraźnie wskazuje zdecydowany, bo 30%, spadek liczby hospitalizacji w całym 2020 roku. Tak istotne zmniejszenie się liczby operacji musiało również skutkować zdecydowanym zwiększeniem liczby zgonów związanych z chorobami nowotworowymi. Zmiany te dobrze obrazuje porównanie chociażby kwietnia 2019 roku z analogicznym okresem w 2020 roku. W 2019 roku liczba hospitalizacji wynosiła 140 405, liczba zgonów 1526 versus rok 2020, 103 500 hospitalizacji i 1436 zgonów. Liczby są zatrważające!

Sytuacja ta ma kilka przyczyn. Pacjenci odczuwali silną obawę przed zakażeniem COVID-19 w szpitalu, co znacznie opóźniało decyzję o operacji. Podobną obawę odczuwało i odczuwa również spore grono lekarzy. Ponadto wiele oddziałów chirurgicznych musiało się przeorganizować w oddziały „kovidowe”, albo mocno ograniczyć swoją działalność z uwagi na ograniczenia pandemiczne, co również wpływało na czas oczekiwania na diagnozę czy samo leczenie.

Trzeba koniecznie wspomnieć o ograniczeniach, jakie wywołała pandemia w szkołeniach specjalizacyjnych. Wśród najważniejszych problemów należy wymienić: ograniczenie lub brak możliwości odbywania staży kierunkowych, brak stacjonarnych lub ograniczenie liczby kursów, istotne ograniczenie możliwości szkolenia praktycznego oraz zakłócenia w przeprowadzeniu egzaminu PES (brak egzaminu ustnego w obu sesjach 2020). Należy otwarcie powiedzieć, że taka sytuacja będzie rzutować na przyszłe wyniki leczenia nowotworów.

Co najistotniejsze, u progu kolejnej fali COVID-19 nie podjęto żadnych konstruktywnych rozmów ani działań, które przygotowywałyby system opieki zdrowotnej na leczenie chorych z nowotworami w czasie pandemii. W takiej sytuacji wypadałoby życzyć pacjentom, żeby w najbliższym czasie nie zdiagnozowano u nich choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. Abate SM, Mantefardo B, Basu B. Postoperative mortality among surgical patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Patient Saf Surg* 2020; 14: 37.
2. Allaix ME, Lo Secco G, Velluti F, et al. Colorectal surgery during the COVID-19 outbreak: do we need to change? *Updates Surg* 2021; 73: 173–177.
3. Aziz H, Filkins A, Kwon YK. Review of COVID-19 outcomes in surgical patients. *Am Surg* 2020; 86: 741–745.
4. Fu SJ, George EL, Maggio PM, et al. The Consequences of delaying elective surgery: surgical perspective. *Ann Surg* 2020; 272: e79–e80.
5. Ricciardiello L, Ferrari C, Cameletti M, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on colorectal cancer screening delay: effect on stage shift and increased mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1410–1417.e9.
6. Tolley T, McGregor H, Clark J, et al. Colorectal cancer patient reported outcome measures during COVID-19. *Colorectal Dis* 2020; 10.1111/codi.15236 [Epub ahead of print].
7. Whittaker TM, Abdelrazek MEG, Fitzpatrick AJ, et al. Delay to elective colorectal cancer surgery and implications for survival: a systematic review and meta-analysis *Colorectal Dis* 2021; 23: 1699–1711.

8. Wpływ pandemii na system ochrony zdrowia

8. 1. Wpływ pandemii COVID-19 na dostępność do świadczeń zdrowotnych

Małgorzata Gałązka-Sobotka

COVID-19 – epidemiologia

Zgodnie z danymi statystycznymi pochodzącymi z Ministerstwa Zdrowia na dzień 4.09.2021 w Polsce liczba osób, które wyzdrowiały, wynosiła 2 657 330, liczba przypadków śmiertelnych wynosiła 75 379, natomiast od 4 marca 2020 roku odnotowano 2 890 161 przypadków zakażenia COVID-19.

Realizacja planu kosztów świadczeń opieki zdrowotnej w 2020 roku

Zgodnie z przepisami Konstytucji władze publiczne powinny zapewnić obywatelom równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych. Niestety z wielu ekspertyz, w tym kontroli NIK, wyłania się obraz silnego zróżnicowania terytorialnego. Potwierdzają to zarówno kontrole NIK, jak również analizy MZ. Wśród głównych przyczyn różnic w dostępie wymienia się m.in.: nierównomierne rozmieszczenie bazy materialnej, struktury udzielanych świadczeń, ale także uwarunkowania społeczno-ekonomiczne, w tym dochód rozporządzalny, poziom wykształcenia, miejsce zamieszkania itp.

W ostatnich latach nakłady ponoszone przez NFZ na pokrycie kosztów świadczeń zdrowotnych zwiększają się systematycznie. Tylko w latach 2015–2020 wzrosły o 45%. W 2019 roku wyniosły ogółem 90 127 761,69 tys. PLN, w tym w oddziałach wojewódzkich NFZ – 89 485 113,14 tys. PLN.

Wartość planowanych kosztów świadczeń opieki zdrowotnej ogółem na 2020 rok ustalono w wysokości 102 132 261 tys. PLN, natomiast na koszty świadczeń opieki zdrowotnej w oddziałach wojewódzkich przeznaczono 101 359 679 tys. PLN.

W 2020 roku koszty poniesione przez NFZ z tytułu świadczeń opieki zdrowotnej ogółem wyniosły 98 081 827,59 tys. PLN, co stanowiło 96,03% planowanych kosztów, w tym 97 454 191,84 tys. PLN (96,15% planowanych kosztów) na świadczenia w poszczególnych oddziałach wojewódzkich.

Wartość kosztów świadczeń opieki zdrowotnej ogółem w 2020 roku była wyższa od poniesionych kosztów w roku 2019 o 8,83%, odnotowano również wzrost wysokości kosztów świadczeń poniesionych przez oddziały wojewódzkie NFZ w 2020 roku w stosunku do roku poprzedniego o 8,91%.

Pandemia – czynnik destabilizacji systemu ochrony zdrowia

Nakłady na świadczenia zdrowotne realizowane w podstawowej opiece zdrowotnej, ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, lecznictwie szpitalnym

Nakłady ponoszone na świadczenia zdrowotne zrealizowane w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) od 2015 do 2020 roku były stopniowo zwiększane. W 2015 roku koszty POZ wynosiły 8801 mln PLN, a w 2020 roku – 13 830 mln PLN, co oznacza wzrost o 57%. W tym czasie nastąpił spadek nakładów przeznaczonych na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną (AOS) z 5628 mln PLN w 2015 roku do 5357 mln PLN w 2020 roku (spadek o 5%).

Od 2015 roku odnotowano wzrost nakładów na świadczenia realizowane w lecznictwie szpitalnym. W danym roku nakłady na lecznictwo szpitalne wynosiły 33 099 mln PLN, a w 2020 roku – 53 517 mln PLN (przyrost o 62%).

Liczba pacjentów objętych nadzorem w podstawowej opiece zdrowotnej, ambulatoryjnej opiece specjalistycznej i lecznictwie szpitalnym

Liczba pacjentów pozostających pod nadzorem POZ od 2015 do 2017 roku się zwiększała, a w latach 2017–2020 uległa zmniejszeniu. W 2015 roku POZ dotyczyła 26 665 tys. pacjentów, a w 2020 roku – 26 353 tys. pacjentów.

W analizowanym okresie liczba pacjentów w AOS systematycznie się zmniejszała. W 2015 roku w AOS leczonych było 18 291 tys. pacjentów, natomiast w 2020 roku liczba ta wynosiła 15 184 tys.

W lecznictwie szpitalnym w 2015 roku liczba pacjentów wynosiła 5386 tys., w następnym roku się zwiększyła i do 2020 roku utrzymywała się na podobnym poziomie. W 2020 roku pod opieką lecznictwa szpitalnego pozostawało 9030 tys. pacjentów.

Liczba procedur realizowanych w podstawowej opiece zdrowotnej, ambulatoryjnej opiece specjalistycznej i lecznictwie szpitalnym

Liczba procedur zrealizowanych w POZ wykazywała tendencję wzrostową od 2015 (145 506 tys.) do 2019 roku (166 638 tys.), natomiast w 2020 roku liczba ta się zmniejszyła do 148 977 tys. W tym czasie zmniejszeniu uległa też liczba procedur realizowanych w AOS. W 2015 roku liczba ta wynosiła 89 764 tys., natomiast w 2020 roku – 68 971 tys. Liczba procedur, które zostały zrealizowane w 2015 roku w lecznictwie szpitalnym, wyniosła 8300 tys., w 2016 roku wzrosła 2-krotnie i do roku 2019 utrzymywała się na podobnym poziomie. W 2020 roku liczba ta się zmniejszyła i wynosiła 12 439 tys.

Porównanie dynamiki wzrostu w ujęciu liczbowym i wartościowym według rodzaju świadczeń w ramach podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (porównanie roku 2020 do 2019)

Liczba procedur zrealizowanych w lecznictwie szpitalnym zmniejszyła się o 21%, natomiast wartość zrealizowanych świadczeń zmalała o 16%. Na podobnym poziomie kształtuje się dynamika zmian w AOS. Liczba świadczeń zmniejszyła się o 22%, natomiast wartość udzielonych świadczeń o 16%.

W rehabilitacji leczniczej odnotowano spadek liczby udzielonych świadczeń w stosunku do roku ubiegłego o 35%, a wartości świadczeń o 28%. W przypadku świadczeń odrębnie kontraktowanych liczba udzielonych świadczeń była o 13% wyższa, natomiast wartość świadczeń zmniejszyła się o 3%. Liczba świadczeń ogółem zmniejszyła się o 21%, natomiast ich wartość o 16%.

Porównanie dynamiki w ujęciu liczbowym według rodzaju świadczeń w ramach podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej

Liczba świadczeń udzielonych w lecznictwie szpitalnym w 2019 roku wzrosła o 1% w stosunku do roku 2018, natomiast liczba świadczeń w roku 2020 w porównaniu z 2019 zmniejszyła się o 21%. Liczba świadczeń udzielonych w AOS w 2019 roku pozostała bez zmian w stosunku do roku 2018, natomiast w roku 2020 w porównaniu z 2019 liczba świadczeń zmniejszyła się o 22%.

Liczba świadczeń zrealizowanych w ramach rehabilitacji leczniczej w 2019 roku zmniejszyła się w porównaniu z rokiem 2018 o 1%, a w 2020 roku w porównaniu z 2019 odnotowano zmniejszenie się liczby świadczeń o 35%. Liczba świadczeń kontraktowanych oddzielnie w 2019 roku w porównaniu z 2018 zwiększyła się o 4%, natomiast w roku 2020 w porównaniu z 2019 zwiększyła się o 13%. W sumie liczba świadczeń udzielonych w 2019 roku wzrosła o 1% w stosunku do roku 2018, a w 2020 roku w porównaniu z 2019 liczba ta zmniejszyła się o 22%.

Porównanie dynamiki w ujęciu wartościowym według rodzaju świadczeń w ramach podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej

Wartość świadczeń udzielonych w ramach leczenia szpitalnego w 2019 roku wzrosła o 7% w stosunku do roku 2018, natomiast wartość tego rodzaju świadczeń w 2020 roku zmniejszyła się o 16% w porównaniu z rokiem 2019. Wartość świadczeń zrealizowanych w ramach AOS w 2019 roku wzrosła o 9% w porównaniu z rokiem 2018, a w 2020 roku zmniejszyła się o 16% w stosunku do roku 2019.

Wartość świadczeń udzielonych w ramach rehabilitacji leczniczej w 2019 roku była o 6% większa niż w 2018, natomiast w 2020 roku w porównaniu z 2019 zmniejszyła się o 16%. Wartość świadczeń kontraktowanych oddzielnie zwiększyła się w 2019 roku o 6% w porównaniu z rokiem 2018, natomiast w roku 2020 w porównaniu z 2019 zmniejszyła się o 4%. Wartość świadczeń ogółem wzrosła o 7% w 2019 roku w porównaniu z 2018, a w 2020 roku w stosunku do 2019 zmniejszyła się o 16%.

Porównanie dynamiki wzrostu w ujęciu liczbowym i wartościowym według poziomu szpitali w podstawowym szpitalnym zabezpieczeniu świadczeń opieki zdrowotnej (porównanie roku 2020 do 2019)

Liczba świadczeń zrealizowanych w szpitalach I stopnia zmniejszyła się o 23%, natomiast wartość tych świadczeń o 22%. W szpitalach II stopnia liczba świadczeń zmniejszyła się o 24%, natomiast wartość świadczeń o 19%. W szpitalach III stopnia odnotowano spadek liczby świadczeń (na poziomie 23%) oraz ich wartości (na poziomie 20%).

W przypadku świadczeń realizowanych w szpitalach onkologicznych liczba świadczeń zmniejszyła się o 7%, natomiast wartość tych świadczeń zwiększyła się o 2%. Liczba świadczeń realizowanych w szpitalach pediatrycznych zmniejszyła się o 21%, a wartość udzielanych świadczeń o 18%. W szpitalach pulmonologicznych liczba udzielanych świadczeń zmniejszyła się o 17%, a wartość świadczeń o 18%. Liczba świadczeń ogółem zmniejszyła się o 21%, natomiast ich wartość o 16%.

Porównanie dynamiki w ujęciu liczbowym według poziomu szpitali.

W szpitalach I stopnia liczba świadczeń udzielanych w 2019 roku zmniejszyła się o 2% w porównaniu z rokiem 2018, natomiast w 2020 roku w zestawieniu z 2019 liczba ta uległa zmniejszeniu o 33%. Liczba świadczeń zrealizowanych w szpitalach II stopnia w 2019 roku wzrosła o 1% w odniesieniu do 2018, a w roku 2020 w porównaniu z 2019 zmniejszyła się o 24%. W szpitalach III stopnia liczba zrealizowanych świadczeń w 2019 roku nieznacznie wzrosła (o 1%) w porównaniu z rokiem 2018, natomiast w 2020 roku w porównaniu z 2019 nastąpiło zmniejszenie się liczby świadczeń o 33%.

W szpitalach ogólnopolskich odnotowano niewielki wzrost liczby świadczeń w roku 2019 w stosunku do 2018, natomiast w roku 2020 w porównaniu z 2019 liczba ta zmniejszyła się o 20%. Liczba świadczeń w szpitalach onkologicznych w 2019 roku była wyższa od liczby świadczeń zrealizowanych w 2018 roku o 4%, a w roku 2020 w porównaniu z 2019 zanotowano spadek o 7%. Liczba udzielonych świadczeń w szpitalach pediatrycznych w 2019 roku była o 2% niższa niż w roku 2018, a w 2020 roku spadek w stosunku do poprzedniego roku był już na poziomie 22%. W szpitalach pulmonologicznych liczba świadczeń w 2019 roku kształtowała się na tym samym poziomie co w 2018 roku, jednak w roku 2020 odnotowano spadek o 18% w porównaniu z rokiem 2019. W sumie liczba świadczeń udzielonych w roku 2019 zwiększyła się o 1% w porównaniu z 2018, a w roku 2020 w porównaniu z 2019 liczba ta zmniejszyła się o 22%.

Porównanie dynamiki w ujęciu wartościowym według poziomu szpitali.

W 2019 roku w szpitalach I stopnia nastąpił wzrost wartości świadczeń w stosunku do roku 2018 o 7%, natomiast w 2020 roku odnotowano spadek wartości o 22% w porównaniu z rokiem 2019. W szpitalach II stopnia wartość świadczeń w 2019 roku wzrosła o 8% w stosunku do roku 2018, natomiast w roku 2020 wartość świadczeń zmniejszyła się o 19% w zestawieniu z rokiem 2019. Wartość świadczeń w 2019 roku w szpitalach III stopnia zwiększyła się o 5% w stosunku do 2018, jednak w roku 2020 zmniejszyła o 20% w porównaniu z rokiem 2019.

W szpitalach ogólnopolskich wartość zrealizowanych świadczeń w 2019 roku w stosunku do 2018 zwiększyła się o 6%, natomiast w 2020 roku w porównaniu z 2019 zmniejszyła się o 12%. Wartość świadczeń w szpitalach onkologicznych zwiększyła się o 8% w 2019 roku w stosunku do roku 2018, a w 2020 roku w porównaniu z 2019 wzrosła o 2%. W szpitalach pediatrycznych odnotowano wzrost wartości świadczeń w 2019 roku o 9% w zestawieniu z rokiem 2018, natomiast w 2020 roku wartość ta zmniejszyła się o 19% w porównaniu z rokiem 2019. W szpitalach pulmonologicznych wartość świadczeń w ujęciu liczbowym

i wartościowym kształtowała się na takim samym poziomie jak w szpitalach pediatrycznych. Wartość świadczeń ogółem zwiększyła się o 7% w 2019 roku w stosunku do roku 2018, a w 2020 roku zmniejszyła się o 16% w porównaniu z rokiem 2019.

Realizacja planu całkowitego budżetu na refundację w 2020 roku

W 2019 roku całkowity budżet na refundację wyniósł 13 364 709,90 tys. PLN. Wartość planowanego budżetu na refundację na 2020 rok ustalono w wysokości 14 967 735 tys. PLN.

W 2020 roku przeznaczono na refundację 14 592 286,90 tys. PLN, co stanowiło 97,49% planowanych kosztów. Różnica pomiędzy planem finansowym a wartością całkowitego budżetu na refundację wyniosła –375 448,10 tys. PLN. Całkowity budżet na refundację w 2020 roku zwiększył się o 9,19% w porównaniu z rokiem 2019.

Od 2012 roku całkowity budżet na refundację stopniowo się zwiększał. Od roku 2012 dynamika budżetu na refundację zwiększała się do 2014 roku, następnie zmniejszała się do 2018 roku, a w kolejnych latach znowu wzrosła.

Badania rezonansu magnetycznego

Od 2017 roku do początku roku 2020 liczba badań rezonansu magnetycznego zwiększała się z drobnymi wahaniami, na początku 2020 roku nastąpił natomiast istotny spadek liczby świadczeń. Od marca do kwietnia liczba badań się zmniejszała, od maja liczba badań uległa zwiększeniu i do końca roku z nieznacznymi wahaniami kształtowała się na takim samym poziomie.

Badania tomografii komputerowej

Od 2017 do początku 2020 roku liczba badań tomografii komputerowej utrzymywała tendencję wzrostową. Na początku 2020 roku (od marca do kwietnia) liczba badań znacznie się zmniejszyła, a od maja do końca roku zaczęła się zwiększać.

Operacje zaćmy

Wprowadzona w lipcu 2018 roku zmiana finansowania sekcji B JGP obejmowała m.in. zmniejszenie wpływu czasu trwania hospitalizacji na jej wycenę, wprowadzenie wskaźników jakościowych w leczeniu zaćmy, doprecyzowanie kategorii zaćm powikłanych, wprowadzenie dodatkowego finansowania dla wykonujących określoną liczbę świadczeń (jaskra – 250 zabiegów, witrektomia – 400 zabiegów).

Liczba hospitalizacji z powodu operacji zaćmy od 2017 roku wyniosła 300,3 tys. i w kolejnych latach systematycznie rosła. W 2020 roku nastąpiło zmniejszenie się liczby hospitalizacji do 233,6 tys. Procentowy udział hospitalizacji z datą przyjęcia równą dacie wypisu zwiększał się od 2017 roku (52,6%) do 2020 roku (96,7%).

Endoprotezoplastyka

W latach 2017–2019 liczba endoprotezoplastyk biodra i kolana (w tym pierwotnych i rewi-
zyjnych) wzrastała, natomiast w roku 2020 się zmniejszyła.

Rehabilitacja lecznicza

Liczba wykonanych świadczeń z zakresu rehabilitacji leczniczej zwiększyła się od 2017 do 2018 roku z 17 055,5 tys. do 18 338,4 tys. natomiast w latach 2019–2020 odnotowano zmniejszenie się liczby świadczeń z 18 223,2 tys. do 16 037,5 tys.

Centra zdrowia psychicznego

Od 2018 roku działa program pilotażowy Centrum Zdrowia Psychicznego, którego celem jest zapewnienie kompleksowej opieki psychiatrycznej.

W 2018 roku liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia w CDZ, wyniosła 86,1 tys., w 2019 roku było to 150,4 tys., a w roku 2020 zwiększyła się do 157,7 tys. Liczba dorosłych pacjentów, którym udzielono świadczenia z powodu zaburzeń psychicznych, w 2018 roku wyniosła 2461,3 tys., w 2019 r. wzrosła do 2492,6 tys., natomiast w roku 2020 r. zmniejszyła się do 2388,6 tys. Udział dorosłych pacjentów w CDP kształtuje się następująco:

- 2018 rok – 3,4%,
- 2019 rok – 6%,
- 2020 rok – 6,6%.

Opieka paliatywna i hospicyjna (liczba świadczeń)

Liczba świadczeń z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej zwiększa się systematycznie od 2016 roku. W 2016 roku wynosiła 971,3 tys., a w 2020 zwiększyła się do 1845,8 tys.

Wydatki w związku z COVID-19 wg stanu na 12.07.2021

Przy wyraźnym zmniejszeniu się wydatków na świadczenia opieki zdrowotnej w 2020 roku w porównaniu z rokiem poprzednim, co było następstwem znacznego ograniczenia dostępności do świadczeń realizowanych na rzecz pacjentów innych niż „covidowi”, odnotowano dodatkowe wydatki poniesione w związku z pandemią COVID-19. Według stanu na 12.07.2021 wyniosły one 21 771 869 171,69 PLN. Szczegółowy wykaz kategorii kosztów, które były pokrywane przez NFZ, podano w tabeli 8.1.

Tabela 8.1. Wydatki związane z COVID-19 wg stanu na 12.07.2021

Nazwa produktu	Suma z wartości wypłaconych środków (w PLN)
Szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 w punkcie szczepień bez transportu	1 265 618 250,51
Szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 w punkcie szczepień z uwzględnieniem transportu	47 371,35
Szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 przeprowadzone w miejscu zamieszkania pacjenta	20 793 219,85
Szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 przeprowadzone w miejscu zamieszkania pacjenta w przypadku więcej niż 5 pacjentów przebywających pod jednym adresem	17 165 487,12
Suma końcowa	1 303 624 328,83
Środki za testy RT-PCR	2 643 745 739,24
Środki za dodatkowe świadczenia pieniężne dla personelu medycznego	6 951 391 888,93
Środki za jednorazowe dodatkowe świadczenie pieniężne dla personelu niemedycznego	78 082 287,31
Środki za ryczałt 3%	1 838 460 732,59
Środki za świadczenie COVID-19	10 260 188 523,62
RAZEM wydatki COVID-19 wg stanu na 09.07.2021 roku	21 771 869 171,69

Źródło: Dane NFZ

Podsumowanie

- Powszechna dostępność do świadczeń zdrowotnych jest jedną z miar jakości opieki zdrowotnej.
- Pandemia COVID-19 wywarła negatywny wpływ na dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej na wszystkich poziomach systemu i w wielu zakresach świadczeń.
- Ograniczenie dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej było jednak obserwowane także przed wybuchem pandemii, co może się wiązać z mało skutecznymi modelami organizacji opieki, zbyt niskim tempem wzrostu nakładów na świadczenia oraz niewłaściwą alokacją tych środków w rodzajach i zakresach, które mogą decydować o wzroście wartości zdrowotnej, rozumianej jako wyniki leczenia, jakie uzyskują pacjenci podczas pełnego cyklu leczenia w stosunku do poniesionych na ich uzyskanie kosztów.

Piśmiennictwo

1. Badash I, Kleinman NP, Barr S, et al. Redefining Health: The Evolution of Health Ideas from Antiquity to the Era of Value-Based Care. *Cureus* 2017; 9: e1018.
2. Brzozowska M, Czeleko T, Czyż J, et al. Pozyskanie nowych wskaźników z zakresu ochrony zdrowia przydatnych do oceny dostępności i jakości usług publicznych. Praca powstała w ramach projektu współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Programu Operacyjnego Pomoc Techniczna 2014–2020, Jachranka 2015.
3. Genowska A, Grzegorzewska I, Zalewska M, Fryc J. Nierówności w dostępie do opieki zdrowotnej wg statusu społeczno-ekonomicznego. *Hygeia Public Health* 2015; 50: 383–388.
4. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2020 r., <https://www.nfz.gov.pl/bip/finanse-nfz/>.
5. Sprawozdanie z wykonania planu finansowego NFZ za 2020 rok, <https://www.nfz.gov.pl/bip/finanse-nfz/>.
6. Wykaz zarażeń SARS-CoV-2 <https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>.

8. 2. Wzmocnienie systemu zdrowia publicznego – wnioski z pandemii COVID-19

Grzegorz Juszczak

Wprowadzenie

Pandemia COVID-19 jest niewątpliwie największym nowym zjawiskiem zdrowotnym, na które musiały zareagować systemy zdrowia publicznego i ochrony zdrowia na świecie w krótkim czasie i w globalnej skali. Spowodowane pandemią skrócenie oczekiwanej długości życia, obserwowane w większości krajów europejskich, nie nastąpiło w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat systematycznego poprawiania się wskaźników zdrowotnych w krajach Unii Europejskiej. Obserwowane tzw. fale zakażeń charakteryzowały się szybką dynamiką wzrostu, która niezwykle utrudniała dostosowanie zasobów ochrony zdrowia do zwiększającej się liczby osób wymagających opieki medycznej, ambulatoryjnej oraz szpitalnej.

Czynniki ryzyka chorób przewlekłych

Zgodnie z wynikami badania Głównego Urzędu Statystycznego za wyższą umieralność w Polsce w roku 2020 odpowiada przede wszystkim pandemia COVID-19, ponieważ aż 60% nadwyżki stanowią zgoni z tego powodu. Zwiększanie się liczby zgonów w roku 2020 względem 2019 oszacowano na 68 tysięcy. Szczególną uwagę zwraca także fakt, iż niemal we wszystkich grupach wiekowych współczynnik umieralności na 100 tys. ludności jest 2-krotnie wyższy w grupie mężczyzn. Jedną z przyczyn wskazywanych w opracowaniu GUS jest gorsza kondycja zdrowotna mężczyzn, która w pandemii COVID-19 spowodowała znacznie większe obciążenie ryzykiem zgonu.

W trakcie pandemii, obok rejestrowanej zapadalności na COVID-19, zaobserwowano także istotne zmiany w wymiarze rozpowszechnienia czynników ryzyka chorób przewlekłych. W badaniu NIZP PZH – PIB w październiku 2020 roku oceniono skalę tych zmian w grupie dorosłych Polaków w wieku 20 lat i starszym (losowa próba 2 tys. osób). Wyniki wskazały na wzrost palenia tytoniu i spożywania alkoholu wśród mężczyzn, natomiast wzrost masy ciała zaobserwowano w podobnym stopniu u mężczyzn i kobiet. Ograniczenia mobilności przyczyniły się także do deklarowanego spadku aktywności fizycznej, szczególnie w grupie mężczyzn.

Wyzwania dla systemu zdrowia publicznego

Pomimo trwającego stanu pandemii można na obecnym jej etapie zidentyfikować główne wyzwania dla systemu zdrowia publicznego, które należy zabezpieczyć po jej zakończeniu i ustabilizowaniu sytuacji epidemiologicznej. Należą do nich przede wszystkim:

- Optymalizacja procesów realizowania świadczeń zdrowotnych, z uwagi na konieczność zaspokojenia potrzeb zdrowotnych społeczeństwa, opóźnionych w zakresie diagnostyki i leczenia z powodu wdrażanych działań ochronnych personelu i pacjentów podmiotów leczniczych.
- Zbudowanie zasobów finansowych, rzeczowych i kadrowych oraz kompetencji do szybkiego reagowania w sytuacji nowego kryzysu epidemiologicznego poprzez stabilny system utrzymywania rezerw przeciwepidemicznych i stały system szkoleń przedstawicieli zawodów medycznych w zakresie prowadzenia dochodzeń epidemiologicznych.
- Monitorowanie, diagnostyka i leczenie zaburzeń zdrowia psychicznego, które są skutkiem zarówno ograniczeń życia społecznego, lęku przed zachorowaniem, jak i konsekwencjami zachorowania na COVID-19.
- Edukacja społeczna w zakresie budowania zaufania do ekspertów medycznych i zdrowia publicznego, których publiczny spór naukowy w wyniku nowo pojawiających się dowodów naukowych był odbierany jako niekonsekwencja. Szczególnym przejawem tego wyzwania jest zaangażowanie się osób wykonujących zawód medycznych w działania zmierzające do negowania skuteczności i bezpieczeństwa szczepień ochronnych.
- Zapewnienie bezpieczeństwa ekonomicznego obywateli w sytuacji konieczności wprowadzania ograniczeń życia społecznego, czyli zabezpieczenia środków na rekompensaty wynikające z niezbędnych na wstępnym etapie epidemii twardych lockdownów.

W celu monitorowania efektów planowanych zmian należy wykorzystywać wiele wskaźników zdrowotnych, wśród których na szczególną uwagę zasługuje umieralność możliwa do uniknięcia (tzw. avoidable mortality). Pojęcie to opiera się na koncepcji, że przedwczesne zgony z powodu pewnych problemów/zdarzeń zdrowotnych powinny być rzadkie, a najlepiej nie powinny w ogóle wystąpić, jeśli istnieją terminowe i skuteczne interwencje medyczne lub z zakresu zdrowia publicznego.

Przeprowadzone pod kierunkiem Wojtyńskiego w Zakładzie Monitorowania i Analiz Stanu Zdrowia Ludności NIZP PZH – PIB badanie skali zjawiska umieralności możliwej do uniknięcia wg typologii wykazało dodatkowo, że aż 65% zgonów osób poniżej 75. roku życia można zakwalifikować do tej grupy. Dodatkowo, aż 43% zgonów poniżej tego wieku to zgony możliwe do uniknięcia poprzez zapobieganie, a 22% poprzez wczesną diagnostykę i optymalne leczenie.

Wyniki wskazują bezspornie, że można zapobiec aż dwóm trzecim zgonów osób przed 75. rokiem życia poprzez skuteczne interwencje w zakresie zdrowia publicznego. Analiza danych z Polski w Globalnym Badaniu Obciążenia Chorobami (Global Burden of Disease – GBD, IHME) zidentyfikowała najistotniejsze czynniki ryzyka utraty lat życia w zdrowiu

(Disability-Adjusted life year – DALY), do których należą palenie tytoniu, wysoki wskaźnik masy ciała, wysokie ciśnienie skurczowe krwi oraz stężenie glukozy na czczo, nadmierna konsumpcja alkoholu i wysoki poziom cholesterolu LDL.

Definiowanie zakresu działań zdrowia publicznego nie będzie dotyczyło tylko czynników ryzyka, ale grup docelowych i wybranych lokalizacji. Grupą, która powinna być w jak największym stopniu objęta interwencjami zdrowia publicznego, są mężczyźni, którzy żyją średnio ok. 8 lat krócej niż kobiety. Szczególnie, że za krótsze życie polskich mężczyzn w porównaniu z mieszkańcami większości innych krajów UE w decydującym stopniu odpowiada ich większa umieralność w wieku aktywności zawodowej, tzn. w wieku 25–64 lata, a przede wszystkim w wieku 45–64 lata.

Z informacji o stanie zdrowia ludności od lat wybija się wniosek, że najmniej korzystnym środowiskiem zamieszkania w Polsce są najmniejsze miasta, poniżej 5 tys. mieszkańców, których mieszkańcy żyją najkrócej. Duże zróżnicowanie długości życia związane jest z powiatem zamieszkania. Różnica w długości życia mężczyzn mieszkających w powiecie, w którym stwierdzono najdłuższą długość ich życia w porównaniu z powiatem, w którym ta długość była najkrótsza, wynosi 8 lat. W przypadku kobiet różnica ta wynosi poniżej 6 lat.

Podsumowanie

Obserwacje sytuacji zdrowotnej przed pandemią oraz w trakcie jej trwania prowadzą do sformułowania rekomendacji dla zmian systemowych w obszarze zdrowia publicznego. Najważniejsze z nich obejmują:

- Zapewnienie powszechności dostępu do działań profilaktycznych i promujących zdrowie odpowiadających strukturze chorób cywilizacyjnych i ich czynnikom ryzyka. Do realizacji tego celu konieczne jest zapewnienie finansowania w ramach zintegrowanego „Funduszu Zdrowia Publicznego”, kumulującego środki z obecnie wielu rozproszonych źródeł finansowania.
- Przyjęcie podejścia zakładającego adresowanie czynników warunkujących zdrowie (determinant), a nie samych problemów zdrowotnych czy wywołanych przez te czynniki chorób. Do uniwersalnych czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, optymalna dieta, nadużywanie alkoholu, mała aktywność fizyczna.
- Rozszerzenie profilu działania Państwowej Inspekcji Sanitarnej jako koordynatora działań prozdrowotnych na poziomie powiatu/województwa, uwzględniającego jednostki samorządu terytorialnego (JST), podstawową opiekę zdrowotną (POZ), szkoły, miejsca pracy. Realizacja tego zadania może być powierzona planowanym do uruchomienia centrom zdrowia publicznego.
- Ustalenie minimalnego zakresu odpowiedzialności jednostek samorządu terytorialnego (JST) za działania w obszarze głównych czynników ryzyka chorób przewlekłych.
- Dostarczenie JST gotowych do wdrożenia programów oraz zachęty do tworzenia porozumień międzygminnych i międzypowiatowych.

- Wprowadzenie przedmiotu „wiedza o zdrowiu” do szkół, czyli wpisanie w powszechny system edukacji nauki czynników wpływających na zdrowie, zachowań zdrowotnych oraz zasad działania systemu ochrony zdrowia w Polsce.
- Stworzenie systemu stałego pozyskiwania danych o czynnikach ryzyka na bazie pacjentów POZ, jako zadanie absolwentów zdrowia publicznego, na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów, ankiety, dokonywania cyklicznych pomiarów biometrycznych w uzupełnieniu badań epidemiologicznych.

Szczegółowe opracowanie założeń reformy systemu zdrowia publicznego Minister Zdrowia powierzył specjalnemu zespołowi, powołanemu 20 lipca 2021 roku, który do końca roku 2021 przedstawi do dyskusji publicznej nowy model finansowy i organizacyjny.

Piśmiennictwo

1. Baza danych IHME GBD Compare; <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [access of 12.09.2021].
2. Główny Urząd Statystyczny. Umieralność w 2020 roku. Zgony według przyczyn – dane wstępne. Publikacja: 28.06.2021 r; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-i-zgony-wedlug-przyczyn-w-2020-roku,10,1.html>.
3. Wojtyniak B, Goryński P (red.). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2020. Wyd NIZP-PZH 2020.
4. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lipca 2021 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw zmian systemowych w zdrowiu publicznym, Dz. Urz. MZ, poz. 53, 2021; http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/53/akt.pdf.

8.3. Wyzwania, które postawiła pandemia COVID-19 przed wytwórcami substancji czynnych i produktów leczniczych

Piotr Zaleski

Wprowadzenie

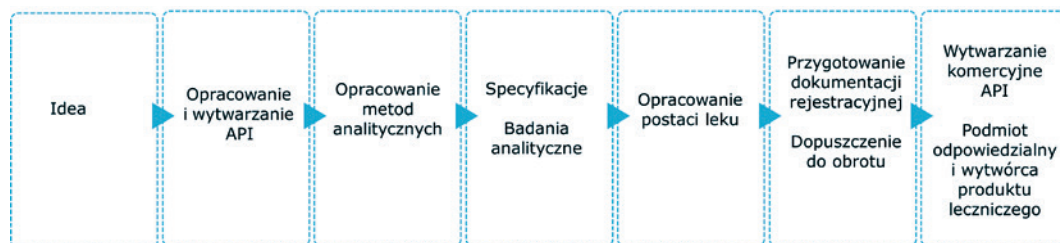
Pandemia COVID-19, która swoje dotychczasowe apogeum miała w drugiej połowie 2020 roku, wpłynęła na każdy aspekt życia społecznego. Największym wyzwaniem, jakie stanęło przed społeczeństwem w skali globalnej, było utrzymanie funkcjonowania systemów ochrony zdrowia, a na pierwszy plan przez wiele miesięcy wybijały się kwestie zapewnienia skutecznej opieki zdrowotnej.

1 kwietnia 2019 roku powołana została Sieć Badawcza Łukasiewicz, która w momencie tworzenia zrzeszała 38 instytutów podlegających wcześniej głównie Ministerstwu Przedsiębiorczości i Technologii. Tym samym powstała trzecia co do wielkości sieć badawcza w Europie, skupiająca w sumie około 440 laboratoriów badawczo-rozwojowych, zatrudniająca blisko 4500 pracowników pionu badawczego i inżynieryjno-technicznego. Jedną z powołanych w obrębie sieci grup badawczych zajmuje się kwestiami ochrony zdrowia.

Połączenie instytutów badawczych

Konsekwencją sieciowania instytutów badawczych były konsolidacje poszczególnych jednostek i powstawanie większych organizacji. Jednym z etapów tego procesu było połączenie 1 czerwca 2020 roku trzech warszawskich instytutów: Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków (Łukasiewicz – IBA) oraz Instytutu Farmaceutycznego (Łukasiewicz – IF) w struktury Sieci Badawczej Łukasiewicz – Instytutu Chemii Przemysłowej im. Profesora Ignacego Mościckiego (Łukasiewicz-ICHp).

Ta jednostka, oprócz innych obszarów działalności, kompleksowo zajęła się wytwarzaniem substancji czynnych i produktu leczniczego, opracowywaniem technologii wytwarzania form leków, badaniami analitycznymi i procesem rejestracji substancji czynnych i produktów leczniczych (ryc. 8.1).



Rycina 8.1. Schemat etapów wytwarzania realizowany w Łukasiewicz-ICHp

Łukasiewicz-ICHP stał się partnerem dla firm farmaceutycznych i ośrodków naukowych zajmujących się ochroną zdrowia. Warte podkreślenia jest, że wyżej opisane zmiany formalno-prawne przypadły już na okres utrudnień w funkcjonowaniu przedsiębiorstw, ale również urzędów centralnych, spowodowanych rozwijającą się pandemią COVID-19.

Utrudnienia w prowadzeniu czynności wytwórczych

W roku 2020 w czasie pandemii, i już po połączeniu instytutów badawczych, prowadzone były procesy wytwarzania dla sześciu substancji czynnych, m.in. z obszarów dermatologii, okulistyki czy onkologii (tab. 8.2).

Tabela 8.2. Prowadzone w 2020 roku procesy wytwórcze w obszarze substancji czynnych (API) w Łukasiewicz-ICHP i wpływ pandemii COVID-19 na te procesy

Substancja	Pole działania	Wpływ COVID-19 (ryzyko)
Alfakalcydol	regulator metabolizmu wapnia, analog witaminy D	wytwarzanie opóźnione
Anastrozole	przeciwnowotworowy, niesteroidowy inhibitor aromatazy	wytwarzanie utrudnione
Kalcyfediol	regulator metabolizmu wapnia, analog witaminy D	wytwarzanie opóźnione
Imatinib	inhibitory kinaz białkowych (hamuje receptory kinazy tyrozynowej)	wytwarzanie bardzo zagrożone
Latanoprost	jaskra z otwartym kątem przesączania, nadciśnienie śródgałkowe, pochodna prostaglandyny	bez utrudnień
Takalcytol	łuszczyca, analog witaminy D	wytwarzanie opóźnione

Tylko jeden z tych procesów udało się przeprowadzić bez opóźnień. Pozostałe napotykały większe lub mniejsze utrudnienia. Głównym powodem zagrożeń i utrudnień była gwałtownie pogarszająca się dostępność surowców i półproduktów. Była to konsekwencja odcięcia rynków wschodnich (w tym chińskiego i indyjskiego), które stanowią podstawowe źródło surowców do syntez farmaceutycznych. Na pogarszającą się sytuację dostępności niektórych kluczowych dla syntezy substancji czynnych surowców miało również wpływ przekierowanie rozpuszczalników (w tym etanolu) do produkcji środków dezynfekcyjnych. Miarą tego zjawiska było wprowadzenie przez Główny Inspektorat Farmaceutyczny monitoringu dostępności etanolu dla wytwórców farmaceutyków.

Poza dostępnością surowców, kolejnym wyzwaniem przekładającym się na utrudnienia w prowadzeniu czynności wytwórczych było zerwanie głównych szlaków dostaw i dystrybucji materiałów wyjściowych do syntez. Z dnia na dzień zablokowane zostały główne drogi lotnicze, a dystrybutorzy zgłaszali niemożność dotrzymania terminów dostaw lub konieczność wielokrotnego zwiększenia kosztów dostaw ze względu na gwałtownie rosnące koszty własne. Niezbędne stało się prowadzenie ciągłego monitoringu szlaku dostaw i często *ad hoc* podejmowanie decyzji o zmianach w szlakach dostaw, w taki sposób, aby w ogóle umożliwić dostarczenie surowców do miejsc wytwarzania.

Zespół logistyki i zaopatrzenia musiał podejmować wiele szybkich decyzji, pamiętając równocześnie o zachowaniu zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania i Dobrej Praktyki Dystrybucji oraz o utrzymaniu wymaganych warunków transportu i przechowywania w odniesieniu do wybranych substancji. Pomimo trwającej pandemii nadal kluczowe było zapewnienie pełnej kontroli jakości, tak aby certyfikacja i zwolnienie wytworzonych serii API i produktu leczniczego mogły przebiegać prawidłowo.

W obszarze wytwarzania produktu leczniczego, dla którego podmiotem odpowiedzialnym stał się Łukasiewicz-IChP, przeprowadzono następujące etapy:

- Zmiana podmiotu odpowiedzialnego – w świetle ustawy Prawo farmaceutyczne łączenie instytutów było zmianą podmiotu odpowiedzialnego.
- Aktualizacja druków informacyjnych (charakterystyki produktu leczniczego – ChPL) wraz z aktualizacją danych zamieszczanych na materiałach opakowaniowych.
- Kontraktowe wytworzenie gotowej formy leku.
- Serializacja produktu leczniczego (ze względu na kampanijny charakter wytwarzania produktu leczniczego była to pierwsza seria produktu leczniczego, która podlegała wymogom tzw. dyrektywy antyfałszywkowej).
- Zwolnienie serii produktu na rynek.

Terminowa realizacja części wyżej wymienionych etapów wytwarzania uzależniona była od sprawnej współpracy na linii podmiot–regulator (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL). Ogłoszony tzw. lockdown znacznie utrudnił bezpośrednią komunikację z urzędami i wymusił konieczność zmiany formy obiegu dokumentów na elektroniczny. Oddać należy urzędom, że pomimo pracy w trybie zdalnym udawało się utrzymać terminowe procedowanie spraw związanych ze zmianami w dokumentacji rejestracyjnej.

Należy podkreślić, że wymuszony przez pandemię tryb pracy zdalnej w wielu jednostkach (w tym również w urzędach) spowodował upowszechnienie się elektronicznej formy wymiany korespondencji oraz pośrednio wymusił wzrost akceptacji takiej korespondencji. Wydaje się, że będzie to jeden z pozytywnych trwałych efektów pandemii COVID-19. Również Główny Inspektorat Farmaceutyczny wprowadził tryb inspekcji zdalnej opartej na wymianie dokumentów na drodze elektronicznej i prowadzenie inspekcji z wykorzystaniem teleinformatycznych środków przekazu obrazu i dźwięku.

Podsumowanie

Rok 2020 i okres pandemii COVID-19 wykazał, w jak dużym stopniu globalny, w tym również polski, rynek wytwarzania uzależniony jest od zewnętrznych dostawców, często ulokowanych na dalekich rynkach. Równocześnie pokazał, jak w skali globalnej kruche w konfrontacji z kryzysem globalnym są łańcuchy dostaw, nawet bazujące na sprawdzonych i skwalifikowanych dostawcach. Niniejsza analiza staje się głosem w dyskusji nad koniecznością przywrócenia lokalnego wytwarzania substancji czynnych i produktów leczniczych.

Piśmiennictwo

1. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji; <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:pl:pdf>.
2. <https://www.gov.pl/web/gif/informacja-dla-wytworcow-i-importerow-dot-inspekcji-zdalnych-przeprowadzanych-w-okresie-epidemii>.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 9 lutego 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej. Dziennik Ustaw 2017 pozycja 509; <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170000509/O/D20170509.pdf>.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dziennik Ustaw 2019 pozycja 728; <http://oipip.elblag.pl/wp-content/uploads/2013/05/728.pdf>.
5. Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o Sieci Badawczej Łukasiewicz. Dziennik Ustaw 2019 pozycja 534; <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2019.056.0000534,ustawa-o-sieci-badawczej-lukasiewicz.html>.

8. 4. Czy system opieki nad pacjentami z chorobami zakaźnymi wymaga zmiany w związku z pandemią COVID-19?

Krzysztof Tomasiewicz

Wprowadzenie

Pandemia COVID-19, która dotknęła ludzkość pod koniec 2019 roku, a tak naprawdę w skali globalnej w 2020 roku, wywarła istotny wpływ na każdy aspekt życia społecznego i gospodarczego. Oczywiście jest to także, a może przede wszystkim, problem medyczny, wymagający intensywnych badań oraz opracowania skutecznych metod diagnostyki i leczenia. To problem, który w istotny sposób wpłynął na postrzeganie chorób zakaźnych.

Przez ostatnie lata wielu specjalistów z innych dziedzin, ale także z zakresu polityki zdrowotnej, uważało, że choroby zakaźne są marginalnym problemem zdrowotnym. Wiara w potęgę nauki oraz stały rozwój nowoczesnych technik medycznych stały u podstaw traktowania chorób zakaźnych jako „reliktu przeszłości” i to pomimo alarmujących opinii ze strony środowiska zakaźników. Zaprzeczeniem takich poglądów były i są statystyki przyjęć pacjentów na oddziałach zakaźnych oraz w poradniach, liczby udzielanych konsultacji, a także stałe zwiększanie się liczby patogenów alarmowych. Pandemia COVID-19 sprawiła, że problematyka chorób zakaźnych trafiła na pierwsze strony gazet i stała się przedmiotem dyskusji, w tym oceny w zakresie prawidłowości organizacji i funkcjonowania.

Z pewnością w roku 2021 mamy do czynienia z dominującym obciążeniem systemu opieki nad chorymi z chorobami zakaźnymi w zakresie COVID-19. Dotyczy to przede wszystkim zachorowań ostrych. W początkowym okresie pandemii dodatkowo pacjentami poradni chorób zakaźnych byli chorzy z tzw. long COVID, a więc osoby po przebyciu choroby ostrej. Aktualnie tacy pacjenci trafiają raczej do lekarzy rodzinnych lub innych specjalistów (kardiologów, pulmonologów czy neurologów).

Prognozy na przyszłość

Prognozując rozwój sytuacji, należy przyjąć, że tak jak każda epidemia, także COVID-19 musi przejść przez fazę kontroli (control phase), przedeliminacyjną (pre-elimination phase), eliminacyjną (elimination phase) oraz poeliminacyjną (post-elimination phase). Z pewnością jest to, czy raczej będzie, proces długotrwały.

Jest to o tyle istotne, że jakiegokolwiek działania w zakresie zreformowania systemu opieki nad pacjentami z chorobami zakaźnymi muszą być procesem kompleksowym i z odpowiednim horyzontem czasowym.

Nie bez znaczenia jest również fakt, że pandemia COVID-19 będzie przyczyną wielu nowych problemów infekcyjnych lub nasilenia zjawisk obserwowanych jeszcze przed jej wybuchem. Typowym przykładem jest zjawisko akceleracji jakościowej i ilościowej problemu wielooporności

bakterii. Nadmierne stosowanie antybiotyków, często bez uzasadnionych wskazań lekarskich, jest podstawowym czynnikiem narastania oporności bakterii. Według szacunków Toronto Antimicrobial Resistance Research Network (TARRN) 71,8% pacjentów z COVID-19 miało przepisywane antybiotyki w ramach opieki ambulatoryjnej. Oczywiście jest, że w stosunku do wielu z nich zupełnie niepotrzebnie. Takich przykładów jest bardzo dużo.

Istotne zagadnienia dla reformy systemu

W dobie pandemii dochodzi jeszcze problem prowadzenia pacjentów z innymi niż COVID-19 chorobami zakaźnymi, w przypadku których dostęp do leczenia specjalistycznego został znacznie ograniczony. Można zatem wymienić kilka podstawowych zagadnień, których analiza powinna wyznaczyć kierunki reformy systemu:

- niewydolność systemu szpitali/oddziałów zakaźnych w sytuacji dużej liczby chorych na COVID-19,
- konieczność uruchamiania dodatkowych oddziałów dla chorych,
- leczenie zakażonych z dominującym problemem niezakaźnym,
- kadra i miejsce leczenia kosztem innych specjalności.

Należy więc zadać sobie pytanie: Gdzie i kto ma leczyć choroby zakaźne w dobie COVID-19?

- sieć poradni chorób zakaźnych – konieczna lepsza dostępność (kadra) i finansowanie badań,
- system konsultacyjny dla innych oddziałów/poradni,
- unikanie niepotrzebnego kierowania pacjentów przez lekarzy POZ (typowy przykład borelioza I stopnia),
- oddziały zakaźne z możliwością wyodrębnienia stref dla pacjentów z chorobami o wysokiej zaraźliwości (COVID-19),
- zarządzanie/koordynacja istniejącymi oddziałami zakaźnymi – nie ma potrzeby tworzenia oddziałów przez poszczególne podmioty założycielskie,
- zdefiniowanie zakresu działania oddziałów zakaźnych (niektóre choroby mogą być leczone na oddziałach wewnętrznych z konsultacją zakaźnika zakontraktowanego w danym szpitalu).

Wymienione problemy powinny być uwzględnione przy planowaniu jakichkolwiek aktywności zmierzających do usprawnienia funkcjonowania systemu opieki medycznej.

Należy również zwrócić uwagę na kwestie prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnej pandemii, co jest szumnie zapowiadane przez wielu naukowców. Patrząc na historię świata, nie jest to oczywiste, bo niby dlaczego taka pandemia miałaby wystąpić w krótkim odstępie po obecnej. Jeżeli jednak przyjmiemy, że pandemia COVID-19 jest choćby w części konsekwencją postępującej degradacji środowiska naturalnego, to takie przepowiednie (z natury pozbawione charakteru naukowego) są całkiem uzasadnione. W takiej sytuacji do wymienionych powyżej sugestii zmian systemowych należy dodać konieczność koordynacji na poziomie krajowym i międzynarodowym, a więc wiodącą rolę komitetów eksperckich, NIZP-PZH oraz WHO.

Podsumowanie

Pandemia COVID-19 stała się przyczyną zwrócenia uwagi na problem chorób zakaźnych, w tym organizacji i funkcjonowania opieki medycznej w tym zakresie. Obecną pandemię należy postrzegać jako proces długotrwały i wymuszający dalsze reformy systemu opieki nad pacjentami z chorobami zakaźnymi w ogóle, a nie tylko z zakażeniem SARS-CoV-2. Wymienione powyżej pytania i kierunki reform powinny być szerzej dyskutowane, tak by udało się usprawnić i skoordynować opiekę nad chorym z chorobą zakaźną nie tylko na poziomie szpitali zakaźnych.

Piśmiennictwo

1. Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622–1629.
2. Daszak P, Keusch GT, Phelan AL, et al. Infectious disease threats: a rebound to resilience. *Health Aff (Millwood)* 2021; 40: 204–211.
3. Dorn AV, Cooney RE, Sabin ML. COVID-19 exacerbating inequalities in the US. *Lancet* 2020; 395: 1243–1244.
4. Dzau VJ, Kirch D, Nasca T. Preventing a parallel pandemic – a national strategy to protect clinicians' well-being. *N Engl J Med* 2020; 383: 513–515.
5. Fuentes-Afflick E, Perrin J, Moley KH, et al. Optimizing health and well-being for women and children. *Health Aff (Millwood)* 2021; 40: 212–218.
6. Klepac P, Funk S, Hollingsworth TD, et al. Six challenges in the eradication of infectious diseases. *Epidemics* 2015; 10: 97–101.



NARODOWY INSTYTUT
GERIATRII, REUMATOLOGII
I REHABILITACJI

IM. PROF. DR HAB. MED. ELEONORY REICHER

KILKA SŁÓW O INSTYTUCIE



Instytut Reumatologii jest unikatową placówką, której głównym celem jest leczenie pacjentów z chorobami reumatycznymi. Od 2015 roku, po przekształceniu w Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRIR), jest placówką działającą również w obszarze problemów współczesnej gerontologii.

Na mocy rozporządzenia z 1951 roku Państwowy Instytut Reumatologiczny (PIR) został przekształcony w Instytut Reumatologii, do którego pierwsi pacjenci zostali przyjęci w 1962 roku. Dzięki aktywności swojej patronki prof. Eleonory Reicher i jej współpracowników Instytut stał się ważnym ośrodkiem badań nad chorobami reumatycznymi, a także placówką dydaktyczną i inicjatorem powstania innych ośrodków reumatologicznych oraz rehabilitacyjnych w Polsce (np. w Sopocie, Krakowie, Śremie, Sanatorium nr 3 w Ciechocinku).

Instytut prowadzi zarówno działalność kliniczną, jak i naukową w zakresie badań z nauk podstawowych (patofizjologii, biologii molekularnej) oraz badań klinicznych drugiej, trzeciej i czwartej fazy. Odgrywa też ważną rolę w doskonaleniu kadr medycznych (nauczanie studentów, kursy specjalizacyjne i doszkalające) oraz niesieniu pomocy chorym, lecząc ich zgodnie z najnowszymi rekomendacjami, sięgając po metody leczenia off-label i poszukując drogi do medycyny spersonalizowanej. Placówka uczestniczy w krajowych i międzynarodowych projektach naukowych, a także w inicjatywach Unii Europejskiej. Jest wydawcą czasopisma naukowego „Reumatologia” indeksowanego w wielu bazach międzynarodowych.

W 2021 roku w czasie trzeciej fali pandemii SARS-CoV-2 NIGRIR włączył się w leczenie chorych z COVID-19, tworząc oddziały COVID-owe. To doświadczenie kliniczne oraz wpisujące się w naukowe cele Instytutu badania procesów zapalnych były impulsem do zorganizowania konferencji poświęconej problemom związanym z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Zaproszono specjalistów wielu dziedzin medycznych, ale też ekonomistów do podjęcia dyskusji i przedstawienia aktualnej sytuacji problemów chorych po przebyciu COVID-19 oraz sytuacji ekonomiczno-organizacyjnej w obszarze ochrony zdrowia związanej z pandemią. Niniejsza książka jest podsumowaniem i streszczeniem przedstawionych zagadnień i poglądów.

PATRONI MEDIALNI

medycyna **praktyczna**

PULS
Medycyny
pulsmedycyny.pl

reumatologia
r h e u m a t o l o g i a

rynekzdrowia.pl

TERMEDIA
NOWE TRENDY W MEDYCYNIE
WWW.TERMEDIA.PL