

MINDÖRÖKKÉ KORONAVÍRUS?

A long Covid klinikuma



COVID-19

A koronavírus-fertőzést követő, hosszán tartó kórkép, az ún. long Covid multiszisztémás betegség, és gyakran viszonylag enyhe lefolyású akut szak után jelentkezik. A pozitív koronavírus-tesztet adók kb. 10%-ánál fordul elő¹. A következőkben a mindennapi gyakorlat számára összefoglaljuk az olyan betegekkel kapcsolatos teendőket, akiknél a fertőzés akut szakasza otthon vagy kórházban zajlott le, de a felépülésük elhúzódott. A betegeket három csoportba sorolhatjuk: (1) azok, akiknél az akut szak után súlyos szövődmény (pl. thromboembolia) alakult ki; (2) azok, akiknél az akut szak után nem specifikus tünetek (pl. fáradékonyság, légszomj) maradtak fenn; (3) azok, akiknél intenzív osztályos ellátásra volt szükség, és ezt követően speciális légzőszervi rehabilitációra szorulnak². A következőkben elsősorban a (2) csoport betegeivel foglalkozunk.

A Covid-19 pandémia kezdetén az orvosok figyelme az akut vírusfertőzésre és annak súlyos légzőszervi szövődményeire irányult. Az azóta eltelt időben azonban nagy számban észleltek olyan betegeket, akiknél folyamatosan vagy ingadozó intenzitással fennállnak bizonyos tünetek, melyek gyakran átfedésben vannak és bármelyik szervrendszert érinthetik³. 2020 végén csak az Egyesült Királyságban közel 200 ezer olyan beteget tartottak nyilván, akinek a koronavírus-fertőzés után 4–12 héttel még folyamatosan fennálló tünetei voltak⁴. 2020 decemberében egy gyors szakmai lektorálás után megjelent a National Institute for Health and Care Excellence szakmai ajánlása (NICE guideline), ami összefoglalta a Covid-19 hosszú távú hatásaihoz kötődő klinikai és háziorvosi teendőket³. A guideline életkori csoportok (felnőttek, fiatal felnőttek és gyermekek) szerint mutatja be a tennivalókat azoknál

a betegeknel, akiknek az akut Covid kezdete után 4 héttel még megvannak a tüneteik vagy új tüneteik jelentkeznek. Definiálja a Covid-19 kórlefolýása kapcsán használatos fogalmakat is (1. táblázat)³, hangsúlyozva eközben azt, hogy az alkalmazott időkorklátok mesterségesek, és ezekkel a szakértők egy része nem ért egyet⁵.

A LONG COVID TÜNETEI

A long Covid tünete az egyes betegeknel el- térnek és változó intenzitással jelentkeznek³. A long Covid lefolýása nem minden esetben line- áris, egyes esetekben ciklikus is lehet, amikor a tünetek más-más szervrendszerekben újra je- lentkeznek, és a súlyosságuk fluktuál. Az egy- mással összekapcsolódó tünetek és panaszok széles skálája jelentkezik (2. táblázat)³, melyek együttesen súlyosan legyengítik a beteget.

A beteg vizsgálata során minden részletre kiterjedő, egyénre szabott és empatikus meg- közelítést kell alkalmazni³. A legtöbb esetben célszerű egy családtagot vagy gyermek ese- tén szülőt bevonni a támogatási folyamatba³. A kivizsgálásnak ki kell terjednie a fizikális, a kognitív, a pszichológiai és a pszichiátriai tü-

1. táblázat: A Covid-19 tartós tüneteinek nevezéktana

1. Akut Covid	
a Covid-19-re jellemző tünetek és panaszok legfeljebb 4 héten át állnak fenn	
2. Long Covid	2.1 Tartósan tünetes Covid
ezt a kifejezést rendszerint azoknak a panaszoknak és tüneteknek a leírására használják, amelyek az akut Covid után is fennállnak vagy akkor jelentkeznek; a tartósan tünetes Covid (4–12 hét között) és a poszt-Covid szindróma (12 héten túl) egyaránt ide tartozik	a Covid-19-re jellemző tünetek és panaszok 4–12 héten át fennállnak
	2.2 Poszt-Covid szindróma
	a Covid-19-re jellemző tünetek és panaszok 12 héten túl is fennállnak és más diagnózissal nem magyarázhatók; rendszerint bizonyos tünetcsoportok maradnak meg tartósan, intenzitásuk időben ingadozik, hol egyik, hol másik tünet dominál, és bármelyik szervrendszer érintett lehet; a poszt-Covid szindrómára már 12 hétnél korábban is gondolhatunk, de mindig mérlegelni kell egy társbetegség lehetőségét is

2. táblázat: A long Covid leggyakoribb tünete

Szervrendszer / Csoport	Tünetek
légzőszervek	légszomj köhögés
szív-érrendszer	mellkasi feszülés mellkasi fájdalom szívdobogásérzés
általános tünetek	fáradékonyság láz fájdalom
idegrendszer	kognitív zavarok („agyi köd”, figyelemzavar, emlékezetzavar) alvászavar perifériás neuropathia (túszúrásérzés, zsibbadás) szédülés delírium (idősebbeknél)
emésztőrendszer	hasi fájdalom hányinger hasmenés anorexia és étvágytalanság (idősebbeknél)
váz-izomrendszer	ízületi fájdalom izomfájdalom
pszichológia / pszichiátria	depresszióra utaló tünetek szorongásra utaló tünetek
fül-orr-gége	fülzúgás fülfájás torokfájás szédülés ízézés és szaglás elvesztése
bőr	bőrkiütések csalánkiütés hajhullás
idősebb emberek	elesettség vagy demencia evés / ivás iránti érdeklődés csökkenése

netekre, valamint a funkcionális képességekre is³. Meg kell határozni azt is, hogy a betegség milyen hatással volt a beteg munkájára, tanulási képességeire, általános jól-létére és társasági kapcsolataira³.

A kórkép lefolýásának több részlete még ismeretlen. A betegek a tünetek széles skálájáról számolnak be, és elmondják, hogy azok a test változatos helyein és eltérő erősséggel jelentkeznek. Többen elmondták azt is, hogy a tüneteik hallatán néhány egészségügyi dolgozó elutasítóan viselkedett⁵. A klinikusoknak tudniuk kell, hogy ezek a tünetek valóságosak (1. ábra), és fontos, hogy ezekről részletes dokumentáció készüljön.

Arról is tudni kell, hogy long Covid esetén akár még 4 héttel (vagy még később) a feltételezett vagy igazolt akut Covid kezdete után is előfordulhat sürgősségi ellátást igénylő állapotromlás³. Az erre utaló tünetek a következők lehetnek³:

- fizikai terhelés után fellépő súlyos hipoxémia vagy oxigén-deszaturáció
- súlyos tüdőbetegség jelei
- szív táji mellkasi fájdalom
- multiszisztémás gyulladásos szindróma (gyermekeknél).

A NICE guideline kitér arra is, mi a teendő azokkal a betegekkel, akiknél a long Covid részeként pszichiátriai tünetek is vannak³:

- sürgősen pszichiátriai ellátóhelyre kell betalni azt a beteget, akinek súlyos pszichiátriai betegségre utaló tünetei vannak vagy fennáll a veszélye annak, hogy kárt tesz magában
- megfontolandó a pszichiátriai konzílium kérése azoknál a betegeknél, akiknél egyébként gyakran előforduló mentális problémák (enyhe depresszióra vagy enyhe szorongásra utaló tünetek) állnak fenn vagy ha több fizikális és mentális probléma együtt jelentkezik.

A LONG COVID KIVIZSGÁLÁSA

A betegek az akut Covid kezdete után 4 héttel vagy akár később is jelentkezhetnek a háziór-

vosuknál a még mindig meglévő vagy újonnan jelentkező tünetek miatt. Az első vizsgálatokkal egyrészt azt kell tisztáznunk, hogy nem állnak-e fenn akut és/vagy életveszélyes Covid-19 szövődmények, másrészt pedig azt, hogy a tünetek valóban a long Covid tünetei vagy pedig egy új, a koronavírustól független betegséggel állunk szemben. A vizsgálatokat a beteg panaszaihoz és tüneteikhez kell igazítanunk (3. táblázat)³.

Ha a Covid-tól független betegséget sejtünk a háttérben, akkor az arra vonatkozó diagnosztikus és terápiás útmutatók szerint kell eljárunk. Miután kizártuk az akut és/vagy életveszélyes szövődményeket és alternatív diagnózisokat, és eltelt az akut Covid kezdete óta 4 hét, akkor utaljuk be a beteget olyan intézménybe, ahol több szakorvos is rendelkezésre áll, és el tudják végezni a szükséges vizsgálatokat³. A kivizsgálásokból ne zárjuk ki azokat, akiknek nincs pozitív koronavírus-tesztje.

MELY SZERVEKET ÉRINT A LONG COVID?

A Covid-19 késői következményei számos szervet érinthetnek, különböző tünetegyüttesekkel járhatnak, melyeknek a háttérben sokféle kóreltani folyamat állhat. Jelenleg az már egyértelmű, hogy az akut szakban a légúti és a kardiovaszkuláris érintettség a mortalitás és a morbiditás két fő tényezője, és ennek alapján feltételezték, hogy a szív és a tüdő lehet a leginkább érintett szerv a betegség későbbi fázisaiban is.

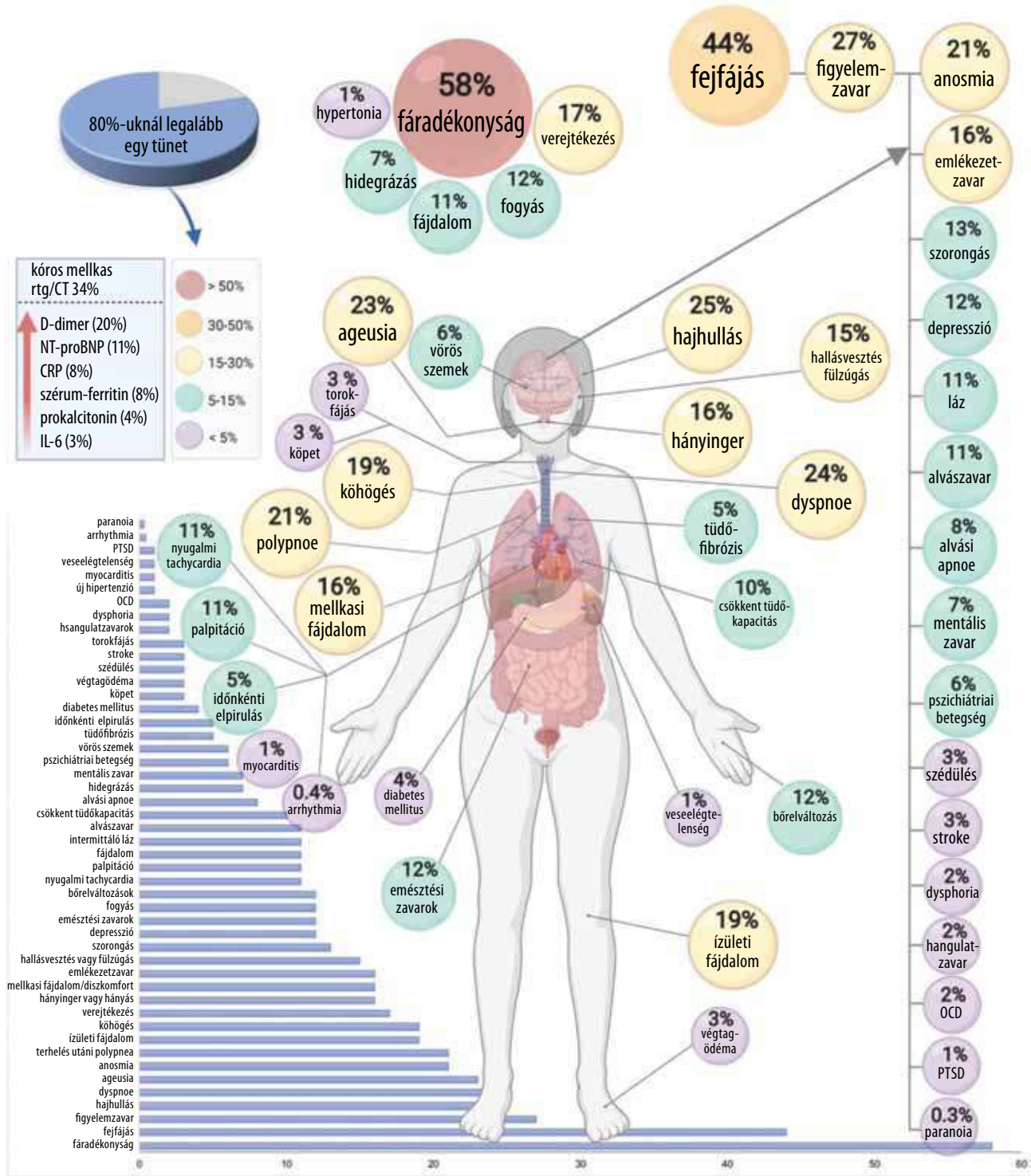
Légzőszervi hatások

Tüdőfibrózis

A tüdőfibrózis a súlyos tüdőkárosodások ismert következménye, ami többféle kiváltó ok, köztük légúti infekciók miatt is kialakulhat¹⁰. Korábban a SARS és a MERS járványok betegeinél számoltak be tüdőfibrózis radiológiai és szövettani jeleiről, és az ezeket a járványokat kiváltó vírusok sok hasonlóságot mutatnak a SARS-CoV-2 vírussal. *Zhang és munkatársai* a SARS járvány túlélőinél végzett 15 éves követező vizsgálat során a betegek 4,6%-ánál írt le

3. táblázat: Vizsgálatok long Covid esetén

Módszer	Mit vizsgálunk?
laboratóriumi vizsgálatok	teljes vérkép, vese- és májfunkciós paraméterek C-reaktív protein, ferritin, NT-proBNP pajzsmirigy funkciós vizsgálatok
terheléses tolerancia teszt	a beteg képességeinek megfelelő vizsgálati módszert kell választani (pl. az 1 perces leülés-felállás tesztet) ^{6,7} ; a teszt alatt meg kell határozni a légszomj mértékét, mérni kell a szívfrekvenciát és az oxigénszaturációt; a tesztet megfelelő protokoll szerint kell végezni, a biztonsági előírások maradéktalan betartása mellett
álló helyzetben mért vérnyomás és szívfrekvencia	a poszturális tüneteket (pl. palpáció vagy szédülés álló helyzetben) mutató betegeknél fekvő és álló helyzetben kell vérnyomást mérni és szívfrekvenciát számolni (pl. 3 perces aktív állás vizsgálattal, vagy 10 perccel, ha poszturális tachycardia szindróma vagy más autonóm diszfunkció gyanúja áll fenn) ⁸
mellkasi röntgenfelvétel	mellkasi röntgenfelvétel javasolt az akut Covid kezdete után 12 héttel, ha a betegnél korábban még nem volt ilyen vizsgálat és nem szűntek meg a légúti tünetei; önmagában a mellkasi röntgenvizsgálati lelet nem indikál további vizsgálatokat vagy kezelést; a mellkasi röntgenvizsgálat nem elegendő a tüdőbetegségek kizárására



1. ábra: A koronavírus-betegség hosszú távú hatásai. A Covid-19 betegek 80%-ánál egy vagy több tünet hosszabb időn keresztül fennállt. Rövidítések: CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; IL-6 = interleukin-6; NT-proBNP = N-terminal (NT)-pro hormon BNP; OCD = kényszerbetegség (Obsessive Compulsive Disorder); PTSD = poszttraumás stressz szindróma (Post-Traumatic Stress Disorder) (Lopez-Leon S és mtsai. nyomán)⁹

intersticiális tüdőelváltozást¹¹. Hasonlóképpen, a legfrissebb evidenciák is arra utalnak, hogy a Covid-19 szövdményeként kialakulhat progresszív fibrotikus tüdőbetegség, ami néhány esetben tüdőtranszplantáció igényel¹²⁻¹⁴. Ennek a szövdménynek a patofiziológiai

háttere egyelőre még nem tisztázott, az alveoláris hám sérülései és az immunrendszer ezt követő aktiválódása abnormális szöveti helyreállító mechanizmusokat indíthat el fibroblasztok felszaporodásával és túlzott kollagén lerakódással¹⁰. Még egyáltalán nem

tisztázott, hogy a tüdőfibrozisért milyen mértékben felelős a vírus közvetlen hatása, a proinflammatorikus citokinvihar, vagy a lélegeztetés okozta tüdősérülés.

Zhou és munkatársai még a pandémia elején 62 beteg adatait elemezve 21 betegnél (33,9%) észleltek fibrotikus tüdőfolyamatot, és sokkal gyakrabban a tünetek kezdete utáni 8–14. napon, mint az első 7 napban¹⁵. Más szerzők 63 lábadozó wuhani Covid-19 beteget HRCT-vel vizsgálva 11-nél (17,5%) talált tüdőfibrozisra utaló eltérést¹⁶. Norvég betegek multicentrikus prospektív vizsgálata során 103, Covid-19 miatt kórházban – ezen belül 15 esetben intenzív osztályon – kezelt betegnél az első tünetek jelentkezése után 3 hónappal mellkasi CT vizsgálatot végeztek¹⁷. A betegek 25%-ánál írtak le állandó tejüveghomályt (ground-glass opacity, GGO) a tüdőfibrozis leggyakoribb jeleként, 19%-uknál pedig a tüdőfibrozis korai progressziójára utaló parenchymális kötegezettséget. Érdekes módon ezek a CT eltérések a gépi lélegeztetéssel társultak. Az intersticiális tüdőfolyamatok a legtöbb betegnél az idő előrehaladtával javultak, 90 nap után a CT képen a GGO területek visszahúzódtak és a retikuláris rajzolat is csökkent¹². *Grillo és munkatársai* nyolc, súlyos Covid-19 miatt intenzív osztályon elhunyt beteg kriobiopsziás tüdőmintáiban a tüdőparenchyma kifejezett fibrotikus átépülését figyelték meg, amit fibroblaszt proliferáció, a légútyagok elzáródása és mikrocisztás lépesméz rajzolat jellemzett¹⁸. A Covid-19-hez társuló tüdőfibrozis epidemiológiája egyelőre még feltáratlan, de a Covid-19 betegek nagy számát látva feltételezhető, hogy a tüdőfibrozisos esetek száma is jelentős.

A Covid-19-hez társuló tüdőfibrozis kockázati tényezője az életkor (50 éves kor felett gyakoribb), a Covid-19 súlyossága, az intenzív osztályos kezelés időtartama, a dohányzás és a krónikus alkoholizmus^{19,20}. A tüdősérülés nagysága korrelál a fibrózis kockázatával²¹. Hosszabban alkalmazott antivirális kezelés vagy intravénás szteroid kezelés (azaz súlyosabb betegség) esetén gyakrabban alakult ki tüdőfibrozis²². A SARS és MERS túlélőinél végzett korábbi vizsgálatokban a súlyosabb betegségekre utaló biomarkerek nagyobb tüdőfibrozis kockázattal korreláltak^{23,24}. A gépi lélegeztetés jól ismert kockázati tényezője a tüdősérülésnek, ami a Covid-19 túlélői között hozzájárulhat a tüdőfibrozis magasabb prevalenciájához²⁵. További

multicentrikus vizsgálatok szükségesek a Covid-19-hez társuló tüdőfibrozis kórlefolásának és legjobb kezelési módjának (tartósan adott szteroid vagy antifibrotikus szer) tisztázására.

Légzésfunkció-csökkenés és nehézlégzés

A kórházi kezelés végén sok betegnél észleltek légzésfunkciós eltéréseket, különösen gáz-diffúziós zavart. Egy korai kínai vizsgálatban 110 beteg adatait elemezték²⁶, és a tüdők szén-monoxid diffúziós kapacitásának (DLCO) csökkenését 51 betegnél (47,2%), a teljes tüdőkapacitás csökkenését 27 betegnél (25%), a FEV1 csökkenését 15 betegnél (13,6%), az FVC csökkenését pedig 10 betegnél (9,1%) írták le. Fontos kiemelni, hogy a gáz diffúzió és a tüdőkapacitás romlása a betegség súlyosbodásával egyre gyakrabban volt megfigyelhető: az enyhe betegek 30,4%-ánál, a tüdőgyulladásos betegek 42,4%-ánál, míg a súlyos pneumónia esetek 84,2%-ánál lehetett megfigyelni. *Zhao* az első retrospektív multicentrikus vizsgálatban 3 hónapos kórlefolás után a betegek 25%-ánál észlelt DLCO csökkenést²⁷. A légzésfunkció még az aktív szakasz lezajlása után 60-90 nappal is csökkent maradhat²⁷, a betegek egyharmadánál pedig még 100 nap elteltével is csökkent lehet a DLCO²⁶.

A tüdőtérfogatok és a diffúziós kapacitás az akut fázis után 3-6 hónappal visszatérnek a normális tartományba az általános kórházi osztályon és az intenzív osztályon kezeltéknél egyaránt^{17,28}. Utalni kell arra, hogy a való világban csak ritkán végeznek légzésfunkciós vizsgálatokat a Covid-19 után lábadozó betegeknek. A diffúziós kapacitás csökkenése valószínűleg nagyon gyakori a Covid-19 betegeknek, és valószínűleg ez áll a betegség utáni hetekben, hónapokban fennálló folyamatos légszomj hátterében. Az mMRC dyspnoe skálával mérve légszomj a betegek több mint a felénél megmarad az akut szakasz lezajlása után is, enyhe és súlyos kórlefolás esetén egyaránt^{17,29}.

Érdekes módon légszomjat akkor is leírtak, amikor nem volt lényeges radiológiai eltérés vagy légzésfunkció csökkenés: ilyenkor kardiológiai, neuromuskuláris vagy pszichés tényezők állhatnak a háttérben³⁰. A poszt-Covid légszomjban szenvedő betegek aránya idővel jelentősen csökken: a 60. napon a betegek 68%-ánál, a 90. napon csak a betegek 36%-ánál lehetett kimutatni³⁰.

Kardiális hatások

Korábbi tapasztalatok a SARS járvány idejéből

Bár a Covid-19 egy új betegség, és még hiányoznak a hosszú távú körlefolys adatai, a 2003-ban lezajlott SARS járvánnyal mutatott hasonlósága okán néhány dologra azért fel lehet készülni. A SARS betegek követéses vizsgálata során kiderült, hogy a fertőzés után 12 évvel a betegek többségénél (68%) a lipid profil még mindig kóros volt, 40%-uknál pedig nonspecifikus kardiovaszkuláris eltérések voltak rossz életminőséggel³¹.

Diasztolés diszfunkció és más ritka szövődmények

A diasztolés diszfunkció a Covid-19 akut szakasza után gyakori kardiális tünet. Egy nemrég lezárult prospektív multicentrikus vizsgálatban célzottan figyelték a Covid-19 után lábadozó betegek kardiopulmonális elváltozásait, és a diagnózis felállítása utáni 60. napon a betegek 60%-ánál, a 100. napon pedig a betegek 55%-ánál mutattak ki diasztolés diszfunkciót. *Sonnweber és munkatársai* a ritka kardiológiai szövődményeket is figyelték: pulmonális hipertenziót a betegek 10%-ánál, perikardiális folyadékgyülemet a betegek 6%-ánál, csökkent bal kamrai ejekciós frakciót pedig 4 betegnél figyelték meg³⁰. A leírt elváltozások klinikai jelentősége nem egyértelmű, ugyanis még nem telt el elég idő a hosszú távú követéses vizsgálatok elvégzéséhez.

Szívizomgyulladás

Az akut szak lezajlása után – annak súlyosságától függetlenül – a betegek 60%-ánál írtak le szívizomgyulladást. Kardiovaszkuláris MR-vizsgálattal még 71 nappal az akut fázis lezajlása után is a myocardium gyulladására utaló jeleket lehetett kimutatni³².

Vérnyomás-emelkedés

Az akut szakban kialakuló szisztémás hipertenzió kórtani háttere még vitatott, a légúti tünetek romlásával és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésének megváltozásával egyaránt összefüggésbe hozták³³. Még nem ismert, hogy a hipertenzióknak ez a formája reverzibilis-e, és a vírusfertőzés elmúltával megszűnik, vagy tartósan fennmarad, és krónikus kezelést igényel.

Tartós koagulációs zavar

Az akut szakban, többnyire a súlyosabb esetekben a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α) a ko-

agulációs kaskádokat is aktiválják²⁸. Ez a pro-koagulációs állapot lehet az oka a Covid-19 esetén gyakran előforduló thromboembóliás szövődményeknek³⁴.

A D-dimer még három hónappal az akut fázis lezajlása után is magas marad a betegek 23%-ánál, de tüdőembóliát ekkor már csak nyolc betegből egynél írtak le³⁰. Egy 390 beteg részvételével végzett 6 hónapos követéses vizsgálatban senkinél nem találtak alsó végtagi mélyvénás thrombosis²⁸.

A rendelkezésre álló adatok alapján kijelenthető, hogy a poszt-Covid időszakot nem jellemzi ugyanaz a thromboembóliás kockázat, mint az akut szakaszt, és a D-dimer emelkedést vagy a tartósan magas D-dimer szintet az összes klinikai adat figyelembevételével kell értelmezni, mielőtt indokolatlan vizsgálatokat rendelnénk a tüdőembólia vagy a mélyvénás thrombosis kizárására, vagy felesleges antikoagulációs kezelést vagy profilaxist kezdenénk.

A szaglás és az ízérzékelés zavara

A szaglás és az ízérzékelés megváltozása gyakori tünet a betegség akut szakaszában, a betegek 70%-ánál jelentkezik a szisztémás tünetek kezdete utáni 48 órában³⁵. Nőknél és enyhe lefolyású betegség esetén gyakoribb³⁶. Az akut fázis lezajlása után 5-8 nappal csak a betegek 44%-ának tért vissza a szaglása és az ízérzékelése, a 8. nap után viszont már a betegek 72,6%-ának³⁵. *Cho és munkatársai* a 10. napon a betegek 71,8%-ánál írta le a szaglás, 83,3%-uknál pedig az ízérzékelés teljes helyreállítását³⁷.

Gyengeség és fáradékonyság

A poszt-Covid időszak leggyakoribb tartós tünetei közé tartozik a gyengeség és a fáradékonyság, ami a kórházból való távozáskor a betegek 70%-át érinti, és még három hónappal később is a betegek 40-50%-át^{38,39}. Más vizsgálatokban a fáradékonyság és az izmok gyengesége a teljes beteganyag 63%-ában, az akut fázisban orrszondán adott oxigént vagy gépi lélegeztetést igénylő betegeknek pedig 81%-ában fordult elő. *Huang* egy 6 hónapos követéses vizsgálat során a gyengeséget és a fáradékonyságot a megfigyelési időszak végén fennálló legjellemzőbb tartós tünetként írta le²⁸.

A kifejezett fáradékonyság szerepel az új kórképként definiált „poszt-Covid szindróma” tünetei között is⁴⁰. A poszt-Covid szindrómát ebben a meghatározás-

ban enyhe tünetekkel járó akut fázis, majd legfeljebb 8 héten át visszatérő tünetek jellemzik. Az állapot legfeljebb 8 hét alatt magától gyógyul. Azt feltételezik, hogy háttérben a vegetatív idegrendszer funkciózavarára és a nem megfelelően szabályozott gyulladásozó reakció áll, amit korábban leírtak már Epstein-Barr vírusfertőzés és poszt-chikungunya szindróma esetén is⁴¹. Az állapotnak specifikus kezelése nincs, de a légzőszervi rehabilitáció és a pszichológiai tanácsadás sokat segíthet a fizikai terhelés fokozatos visszaépítése során^{40,42}. Három hónapnál hosszabban fennálló izomgyengeség és fáradékonyság esetén indokolt az elővigyázatosság, mert a vírusinfekció már addig is meglévő, de lappangó autoimmun vagy daganatos betegségeket aktiválhat⁴².

Idegrendszeri hatások

A koronavírus idegrendszeri hatásait már a korábbi SARS és MERS járványok idején is leírták. A leggyakoribb elváltozások a perifériás neuropathia, a myopathia, a Bickerstaff-féle agytörzsi encephalitis és a Guillain-Barré szindróma voltak. A neurológiai tünetek 2-3 héttel a légúti tünetek után kezdődtek^{43,44}. A koronavírus-fertőzéseket követő tartós neurológia hatások jól dokumentáltak: a sclerosis multiplexes betegek 48%-ánál lehet korábbi koronavírus-fertőzést igazolni⁴⁵. A SARS-CoV-2 bejuthat a központi idegrendszerbe a perifériás idegeken (pl. a szaglóidegen) át retrográd axonális transzporttal, de közvetlenül a szisztémás keringéssel is⁴⁶. A SARS-CoV-2 neurotropizmusa megegyezik a korábbi koronavírusokéval, és ez magyarázza a Covid-19 esetén tapasztalt tartós idegrendszeri hatásokat⁴⁷. Mindez aláhúzza a Covid-19-ből felépült betegek tartós, multidiszciplináris utánkövetésének fontosságát.

Kognitív zavarok

Viszonylag kevés adat áll rendelkezésre a Covid-19 okozta kognitív károsodásokról. *Kamal és munkatársai* prospektív megfigyeléses vizsgálatban az észak-afrikai Covid-túlélők 28,6%-ánál diagnosztizáltak demenciát⁴⁸. A vizsgálat felépítése miatt nem lehet meghatározni, hogy az érintetteknél a demencia már a Covid-19 előtt is fennállt-e, azt maga a SARS-CoV-2 okozta, vagy másodlagosan alakult ki a járványhoz társuló körülmények (szociális izoláció, kórházi tartózkodás, a fizikai állapot akut romlása) miatt⁴⁸.

A járvány alatti bezártság és más stresszes állapotok a kognitív állapot romlásával járhatnak olyan esetekben is, ha a beteg nem fertőződött meg koronavírussal, de már korábban is volt enyhe kognitív károsodása vagy demenciája, ezért nagyon nehéz bizonyítani az összefüggést a SARS-CoV-2 infekció és a kognitív tünetek között⁴⁹.

Pszichológiai és pszichiátriai változások

A Covid-19 neuropszichiátriai következményei még nem teljesen ismertek, ugyanis egyénenként nagyon eltérő a vírusinfekció bekövetkezése és pszichiátriai manifesztációk megjelenése közti idő⁵⁰. A SARS és a MERS járványok után megszorodtak a pszichiátriai rendellenességek: a betegek 54,5%-ánál poszttraumás stressz szindróma, 39%-nál depresszió, 36,4%-nál krónikus fájdalom szindróma, 32,5%-nál pánikbetegség, 15,6%-nál pedig kényszerbetegség alakult ki³⁹. Pszichózis miatt ápolott betegeknél gyakran mutatható ki koronavírus-infekció a korábbi vírustörzsekkel, ami arra utal, hogy kapcsolat lehet a vírusfertőzés és a pszichózis között, illetve sejteni, hogy ugyanez a SARS-CoV-2 esetén is megtörténhet⁵¹. A Covid-19 utáni pszichiátriai következményekről csak kevés adat áll rendelkezésre, de egy retrospektív vizsgálatban szorongásról (38%), depresszióról (28,6%) és kényszerbetegségről (4,9%) számoltak be⁴⁸. Az akut szak után 6 hónappal a betegek 23%-ánál számoltak be szorongásról vagy depresszióról; a nőknél és súlyos betegség esetén ez gyakoribb volt, de az nem tisztázott, hogy ez az akut fázis okozta stressz következménye vagy a SARS-CoV-2 fertőzés közvetlen hatása^{28,52,53}. Hosszan tartó gépi lélegeztetésen átesett betegek intenzív osztályról történő áthelyezése után nagyobb a delírium kockázata, és ez a szövődmény lényegesen megnövelheti a kórházi kezelés időtartamát⁵³.

Bőrtünetek

Az akut fázis bőrgyógyászati szövődményeinek gyakorisága a különböző vizsgálatokban 5–20% között változott^{54,55}. A kiütés és a csalánkiütés a leggyakoribb megjelenési forma, aminek a háttérben valószínűleg a T-sejtek aktivációja és a hízósejtek degranulációja áll, míg a bőr fertőzőes elváltozásai kevésbé valószínűek, ugyanis még egyetlen esetben sem tudták kimutatni a SARS-CoV-2 jelenlétét a bőr sejteiben⁵⁶. A poszt-Covid

időszak első 6 hónapjában a betegek 3%-ánál fordult elő bőrkiütés²⁸. Fagyásra emlékeztető és iszkémiás léziókat, valamint az akrális testrészekben zúzódásszerű bőrelváltozásokat írtak még le Covid-19 esetén, valószínűleg a koagulációs egyensúly megváltozásának következményeként⁵⁷.

A szisztémás stresszhatás után hetekkel vagy akár hónapokkal a hajhullás egy speciális formája (telogén effluvium) is előfordul, amikor jelentős hajvesztés történik, de egyenletes eloszlásban, és a haj lényegesen megritkul⁵⁸⁻⁶⁰. Ennek legvalószínűbb kiváltó oka a proinflammatorikus citokinek magas szintje, de egy másik lehetséges ok a heparinszármazékok használata az akut fázisban⁶¹. A leggyakrabban (78,5%) középkorú nőknél fordul elő, függetlenül az akut betegség súlyosságától. A haj ritkulása rendszerint az akut infekció után négy héttel kezdődik, és általában magától megszűnik, de a betegek 22%-nál még az akut fázis után 6 hónappal is észlelték. Kezelésként néhány esetben B-vitamin pótlással és lokálisan alkalmazott 5%-os minoxidillel próbálkoztak^{28,60,61}.

Emésztőrendszeri tünetek

Az emésztőrendszeri tünetek közül a Covid-19 akut fázisában a hasmenés (3,8%–34%), a hányinger és a hányás (3,9%–10,1%), valamint a hasi fájdalom a leggyakoribbak. Ezek valószínűleg a vírusfertőzés okozta sejtkárosodás közvetlen következményei⁶². A hasmenés, a hányinger és a hányás a poszt-Covid időszakban is előfordul, és csak lassan javul^{28,63}.

Májelváltozások

A májenzimek és a bilirubin emelkedését leírták az akut fázisban, különösen súlyos esetekben, fokozott szisztémás gyulladásos reakció vagy hipoxiás károsodás esetén⁶⁴. Ezek az elváltozások a beteg klinikai állapotának javulásával spontán rendeződnek, és a poszt-Covid időszakban nem fordulnak elő⁶⁵.

Veseelégtelenség

Akut veseelégtelenség előfordulhat Covid-19 esetén, és feltételezik, hogy perzisztálósá válhat vagy krónikus veseelégtelenséggé alakulhat át a poszt-Covid időszakban^{28,66}. A betegek 13%-ánál úgy alakult ki vesekárosodás a poszt-Covid időszakban, hogy a vese-funkcióik az akut fázisban normálisak voltak^{28,66}. Ez az

adat alátámasztja a vesefunkciók ellenőrzésének fontosságát a poszt-Covid időszakban.

A LONG COVID KEZELÉSE

A kezelés és a rehabilitáció egyes lépéseinek megtervezésekor a beteget (és annak családját) partnernek kell tekinteni, és a döntéseket közösen kell meghozni³. Tekintettel kell lenni arra, hogy a tünetek összessége milyen hatással van a beteg életére, és eszerint kell döntéseket hozni még akkor is, ha az egyes tünetek önmagukban nem súlyosak³. Figyelni kell a tünetek időbeli változására, tudni kell azt, hogy az erősségük ingadozhat, a korábban megszűnt tünetek visszatérhetnek, ami időről időre eltérő mértékű támogatást igényel.

A következő lehetőségeink vannak:

- önkezelési tanácsadás és támogatott önkezelés;
- házi orvosi támogatás, szociális gondozás, ambuláns rehabilitáció, mentálhigiénés támogatás;
- beutalás multidiszciplináris szakorvosi kivizsgálásra;
- szövődmények kialakulása esetén beutalás multidiszciplináris szakorvosi ellátást biztosító intézménybe.

Az önkezelés (self-management) során reális célokat kell kitűzni, a beteget önszegélyező csoportok felé kell irányítani és mindenben támogatni kell, hogy minél előbb visszatérhessen a korábbi munkájához vagy a tanulmányaihoz³. A multidiszciplináris szakorvosi team-nek együtt kell dolgoznia a beteggel a személyre szabott kezelési és rehabilitációs terv összeállításánál. A beteget arra kell biztatni, hogy dokumentálja az állapotjavulást tüneti naplóval vagy erre a célra kifejlesztett mobiltelefonos applikáción keresztül³.

Az idősebbeknek további támogatásra lehet szükségük, ami lehet rövid távú vagy tartós gondozás, segítség a gyász, a szociális izoláció vagy a magány feldolgozásában. A gyermekeket ugyanúgy szakorvoshoz kell irányítani az akut Covid kezdete után 4 héttel, ha továbbra is tüneteik vannak³.

A beteggel közösen kell meghatározni azt is, hogy milyen gyakran legyenek kontrollvizsgálatok és milyen szakorvosokat vonjanak be a kezelésbe. Jól illeszkedhet a gondozási tervbe a támogatott önmonitorozás, amikor a beteg – előzetes betanítás után – saját maga méri a szívfrekvenciáját, a vérnyomását és pulzoximéterrel meghatározza az oxigénszaturációt úgy, hogy bármilyen probléma esetén segítséget tudjon kérni.

Tekintettel a szerteágazó tünetekre, a long Covid betegeket ellátó csapatot megfelelő szakképzettséggel és gyakorlattal bíró orvosnak kell irányítania. Az ellátás során fel kell mérni a beteg fizikális és mentális állapotát, rögzíteni kell a tüneteket, majd el kell végezni a szükséges laboratóriumi és eszközös vizsgálatokat.

A NICE guideline javasolja, hogy a team tagjai között legyen gyógytornász, foglalkozás-egészségügyi szakember, klinikai pszichológus és pszichiáter, valamint rehabilitációs szakorvos és az érintett szervrendszerek gyógyászatában jártas szakorvos (különösen tüdőgyógyász és kardiológus).

ÖSSZEFOGLALÁS

A long Covid egy új és egyre gyakoribb megbetegedés, ami jelentősen befolyásolja az érintettek életminőségét. A NICE guideline a jelenleg elérhető evidenciák, valamint a szakértői panel tagjainak tudása és tapasztalatai alapján javaslatot tesz a diagnózisra és a kezelésre.

A szakmai ajánlást kritikák érték azoknak az orvosoknak a részéről, akik már saját magukon is megtapasztalták a long Covid-ot⁵. Az ő véleményük szerint a guideline nem tárgyalja kellő mélységben az egyes szervkárosodásokat, ehelyett túl nagy hangsúlyt fektet az önkezelésre és a pszichológiai tanácsadásra, továbbá a betegség hullámzó természetét, a relapszusokkal, remissziókkal teli körlefolyást sem hangsúlyozza. Fontosnak tartják, hogy a long Covid betegeket ellátó intézményekben azokkal a szakorvosokkal is konzultáljanak, akik jártasak az előbb felsorolt szervkárosodások diagnosztikájában és kezelésében. Azt is javasolják, hogy a lehetséges kezelési módok klinikai vizsgálataiba nagyobb arányban vonják be az érintett betegeket⁵.

A NICE guideline szerkesztői a legfontosabb témaköröket folyamatosan ellenőrzik, és ha új evidenciák jelennek meg, akkor a szükséges frissítéseket elvégzik. ■

Dr. Rónai Zoltán

IRODALOM

- Gemelli Against Covid-19 Post-Acute Care Study Group. Post-Covid-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020; doi:10.1007/s40520-020-01616-x.
- Phillips M, Turner-Stokes L, Wade D, et al. Rehabilitation in the wake of Covid-19. A phoenix from the ashes. British Society of Rehabilitation Medicine, 2020. <https://www.bsrm.org.uk/downloads/covid-19bsrissue1-published-27-4-2020.pdf>.
- NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of General Practitioners. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of Covid-19. NICE Guideline NG188. NICE, 2020. <http://www.nice.org.uk/ng188>
- Office for National Statistics. The prevalence of long Covid symptoms and Covid-19 complications. ONS, 2020. Elérés: <http://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
- Gorna R, MacDermott N, Rayner C, et al. Long Covid guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* 2020;397:455-457.
- Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoçlu A. Comparison of the sit-to-stand test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:286-293.
- Briand J, Behal H, Chenivresse C, et al. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Thorax* 2018;73:11-10.
- Royal College of Physicians. Measurement of lying and standing blood pressure as part of a multi-factorial falls risk assessment. Royal College of Physicians, 2017. Elérés: <http://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/measurement-lying-and-standing-blood-pressure-brief-guide-clinical-staff>
- 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. medRxiv 2021.01.27.21250617; doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617
- Strieter RM, Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136(5):1364-1370. doi: 10.1378/chest.09-0510.
- Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020;8:8. doi: 10.1038/s41413-020-0084-5. Erratum in: *Bone Res* 2020;8:34.
- Combet M, Pavot A, Savale L, et al. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 56(2): 2001808. doi: 10.1183/13993003.01808-2020.
- Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, et al. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol* 2020;jclinpath-2020-206879. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206879.
- Chen JY, Qiao K, Liu F, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for coronavirus disease 2019-related pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2020 Jun 20;133(12):1390-1396. doi: 10.1097/CM9.0000000000000839.
- Zhou S, Wang Y, Zhu T, et al. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214(6):1287-1294.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295(3):715-721.
- Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;2003448. doi: 10.1183/13993003.03448-2020.
- Grillo F, Barisione E, Ball L, et al. Lung fibrosis: an undervalued finding in COVID-19 pathological series. *Lancet Infect Dis* 2020:S1473-3099(20)30582-X. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30582-X.
- Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, et al. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med* 2020;2020:6175964.
- Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med* 2017;5(1):61-71.
- Wallace WA, Fitch PM, Simpson AJ, et al. Inflammation-associated remodelling and fibrosis in the lung - a process and an end point. *Int J Exp Pathol* 2007;88(2):103-110.
- Yu M, Liu Y, Xu D, et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21(6):746-755.

23. Das KM, Lee EY, Singh R et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017;27(3):342-349.
24. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):790-5.
25. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020; 323(16):1545-1546.
26. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
27. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020;25:100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
28. 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(10270):220-232.
29. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. medRxiv [Preprint]. 2020:2020.08.11.20172742. doi: 10.1101/2020.08.11.20172742. Update in: *J Gen Intern Med* 2021 Jan 14.
30. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J* 2020:2003481.
31. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7(1):9110. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z.
32. Puntmann VO, Carerj L, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(11):1265-1273.
33. Vicenzi M, Di Cosola R, Ruscica M, et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2020;56(1):2001157.
34. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; published online April 10. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013].
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-2261.
36. Chary E, Carsuzaa F, Trijolet JP, et al. Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in Covid-19 infection: A prospective multicenter study. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34(5):686-693.
37. Cho RHW, To ZWH, Yeung ZW, et al. COVID-19 viral load in the severity of and recovery from olfactory and gustatory dysfunction. *Laryngoscope* 2020;130(11):2680-2685.
38. Tansey CM, Louie M, Loeb M, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1312-20.
39. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2142-7.
40. Davido B, Seang S, Tubiana R, et al. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect* 2020;26(11):1448-1449.
41. Hotchin NA, Read R, Smith DG, et al. Active Epstein-Barr virus infection in postviral fatigue syndrome. *J Infect* 1989;18:143e50
42. Guillot X, Ribera A, Gasque P. Chikungunya-induced arthritis in Reunion Island: A long-term observational follow-up study showing frequently persistent joint symptoms, some cases of persistent chikungunya immunoglobulin M positivity, and no anticyclic citrullinated peptide seroconversion after 13 Years. *J Infect Dis* 2020;222(10):1740-1744.
43. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13:227-233.
44. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 2004; 61:1669-1673.
45. Arbour N, Day R, Newcombe J, et al. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000;74:8913-8921.
46. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, et al. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res* 2007;130:228-240.
47. Vavougiou GD. Letter to the Editor: Host proteases as determinants of Coronavirus neurotropism and virulence. *Brain Behav Immun* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.010>
48. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract* 2020:e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.
49. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol* 2020;27(9):1744-1747.
50. Kim, JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13:227-233.
51. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2011;37:101-107.
52. Chakraborty A, Karmakar S. Impact of COVID-19 on Obsessive Compulsive Disorder (OCD). *Iran J Psychiatry* 2020;15(3):256-259.
53. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:611-27.
54. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34: e212-e213.
55. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, et al. Comment on „Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective, by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. doi:10.1111/jdv.16519.
56. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269-70.
57. Zhang Y, Cao W, Xiao M et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;41(0):E006. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
58. Domínguez-Santás M, Haya-Martínez L, Fernández-Nieto D, et al. Acute telogen effluvium associated with SARS-CoV-2 infection. *Aust J Gen Pract* 2020;49. doi: 10.31128/AJGP-COVID-32.
59. Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, et al. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. *Dermatol Ther* 2020:e14547. doi: 10.1111/dth.14547.
60. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, et al. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *Int J Dermatol* 2021;60(1):122-124. doi: 10.1111/ijd.15313.
61. Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, et al. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020:10.1111/jdv.17045. doi: 10.1111/jdv.17045.
62. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, et al. Effect of Gastrointestinal Symptoms on Patients Infected With Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology* 2020;158(8):2294-2297. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.020.
63. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020:55(6);2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020
64. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.
65. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020;40(9):2095-2103.
66. Bhatraju PK, Wurfel MM, Himmelfarb J. Trajectory of kidney function: the canary in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1211-12.