

LÉGZŐSZERVI ELVÁLTOZÁSOK POSZT-COVID SZINDRÓMÁBAN

DR. NAGY LÁSZLÓ BÉLA

FELSŐDOBSZA

A koronavírus világszerte sok millió megbetegedést okozott. Az akut esetek 2020 kora tavaszán szaporodtak meg. Korán felismerték, hogy a klinikai megjelenés nagyon változatos, a tünetmentes formáktól a súlyosakig terjed, és az utóbbiban leírták a multisztémás szindrómát. Aztán kiderült, hogy a túlélők körében gyakoriak a perzisztáló neurológiai, légzőszervi, kardiovaszkuláris és egyéb tünetek.

NEVEZÉKTAN

Az akut covid legfeljebb 4 hétig tart. A poszt-akut covid szindróma (PACS) elnevezés a tünetek felléptét követő 4 héten túl is fennmaradó tünetek és károsodások összességét jelenti. Az utóbbin belül további 2 szakaszt különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közötti szubakut vagy tünetes covidot és a 12 héten túl is fennmaradó tünetekkel jellemzett krónikus vagy poszt-covid szindrómát. A szintén elterjedt hosszú (long) covid elnevezés az akut és szubakut tünetes covid, valamint a krónikus poszt-covid szindróma együttesét jelenti^{1,2}. A tünetek hónapokon át fennmaradhatnak és figyelemre méltó, hogy ez nemcsak a súlyos esetekben fordul elő (1. ábra).

PREVALENCIA

A REACT-2 vizsgálatban 2020 szeptembere és 2021 februárja között 508 707 felnőttél a SARS-CoV-2 elleni antitestek prevalenciáját mérték az angliai felnőtt lakosság véletlenszerű mintájában. 3 hónapnál vagy tovább fennálló tüneteket kezdetben a betegek 37,7%-ánál észleltek, de ez az arány később 21,6%-ra csökkent. A nőknél és az időseknél gyakoribb volt a tünetek perzisztálása, de rizikótényezőnek bizonyult a dohányzás, az obezitás és a kórházi kezelés szükségessége is. A tartós tünetek között domináltak a légzőszervi tünetek³.

A globális prevalencia meghatározására irodalomkutatás történt és 41 közlemény adataiból végeztek metaanalízist. Eszerint az akut betegek 43%-ánál alakult ki poszt-covid szindróma, ezen belül a kórházban kezelték 54%-ánál, a kórházban nem kezelték 34%-ánál. A regionális előfordulási gyakoriság a következő volt: Ázsia 51%, Európa 44%, Észak-Amerika 31%. Ez időben is változott: a megbetegedés után 30 nappal 37%, 60 nappal 25%, 90 nappal 32%, 120 nappal 49% volt. Egy 2022 áprilisában megjelent közlemény ennek alapján úgy számította, hogy a világon regisztrált mintegy 470 millió megbetegedés után több mint 200 millió a poszt-covid beteggel lehet számolni⁴.

RÖVIDÍTÉSEK

D_{CO} : szénmonoxid diffúzió
 K_{CO} : diffúziós koefficiens
 V_A : alveoláris volumen
 FVC: forszírozott kilégzési vitálkapacitás
 FEV_1 : forszírozott kilégzési másodperc-volumen
 $FEF_{25,50,75}$: forszírozott kilégzési áramlás a vitálkapacitás 25, 50, 75%-ánál
 MMEF: maximális közép-kilégzési áramlás
 TLC: totálkapacitás
 FRC: funkcionális reziduális kapacitás
 RV: reziduális volumen
 R_{aw} : áramlási ellenállás
 $FeNO$: a kilégzett levegő NO tartalma

Egy másik, 2022. évi szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis szerint 196 vizsgálat 120 970 betege közül a diagnózis után átlagosan 6 hónappal 56,9%-nak volt még panasa. Neurológiai tünet 19,7%-nál, pszichiátriai tünet 20,3%-nál, kardiális tünet 11,2%-nál, általános tünet (pl. gyengeség) 31,4%-nál fordult elő. Légzőszervi tünete a betegek 24,5%-ának volt, ezen belül dyspnoe 24,1%-nál, csökkent terhelhetőség 16,6 %-nál mutatkozott. Érdekes, hogy ebben a feldolgozásban a poszt-covid tünetek gyakorisága nem függött össze sem a kórházi kezelés szükségességével, sem az intenzív ellátással⁵.

KÓRMECHANIZMUS

A poszt-covid szindróma részletes patomechanizmusa nem ismert. Számos lehetőséget felvetnek, köztük (1) a közvetlen sejtkárosodást az ACE-2 receptorok közvetítésével; (2) az antigén perzisztálását a fertőzés megszűnése után is, ami a krónikus gyulladáshoz vezet; (3) keresztreaktív antitestek miatt kialakuló autoimmun reakciót; (4) a fokozott citokin termelést és ellenregulációs hormonok hatását; (5) a gyulladás lassú oldódását amiatt, hogy megváltozott a homeosztatisz környezet, a proinflammációs sejtek száma és a citokin mintázat; valamint (6) a vaszkuláris endothel károsodása miatt fokozott thrombocytá aktívációt és koagulációt.

A LÉGZŐSZERVI TÜNETEK VÁLTOZÁSA

3 hónap elteltével

A szisztematikus irodalomkeresés során 82 publikációt találtak, melyekből kizárva a 100-

nál kisebb esetszámúakat, 15 vizsgálat adatai szerint poszt-covid szindrómában a dyspnoe gyakorisága 24%⁶.

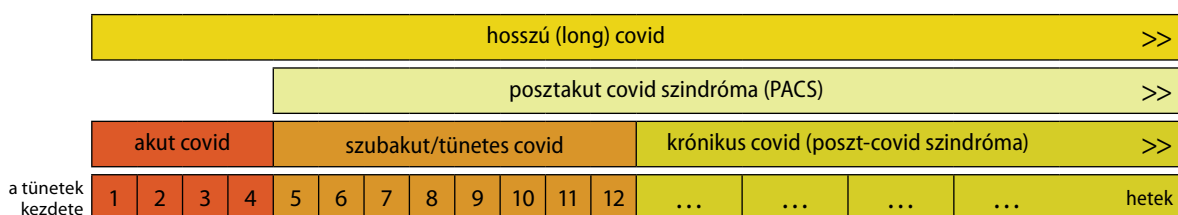
6 hónap elteltével

Norvégiában populáció alapú kohorsz vizsgálatot végeztek olyan covid betegek körében, akik nem szorultak kórházi ellátásra. A 451 beteg 16%-a jelzett dyspnoét 6 hónap elteltével. A betegek 65%-a soha nem dohányzott és 51%-nak nem volt semmilyen társbetegsége. A száraz köhögés is gyakori volt⁷.

1 év elteltével

Az Egyesült Királyságban egy prospektív, longitudinális, kohorsz vizsgálatot végeztek 18 éves vagy idősebb betegeken (Post-Hospitalisation COVID-19 [PHOSP-COVID] Study). A kórházi elbocsátás után 5 hónappal 807 beteget vizsgáltak (64,4% férfi, átlagéletkor 58,7 év), 1 évvel a kórházi elbocsátás után pedig 279 beteget. A kórházban 224 beteg igényelt gépi lélegeztetést. A teljesen panaszmentes betegek aránya 5 hónap után 25,5%, 1 év után 28,9% volt. A betegek 52,8%-a soha nem dohányzott, viszont 54,5%-uknak két vagy több komorbiditása volt. Vizuális analóg skálával nézve 1 év után a betegek 51,4%-a volt dyspnoés⁸. A dyspnoén kívül különböző felmérésekben a köhögés 5–40%, a köpetürítés 2–4%, a mellkasi fájdalom 5–29% gyakorisággal fordult elő.

Kínában 1276 vegyes súlyosságú, kórházból elbocsátott túlélőt vizsgáltak egy év (átlagosan 349 nap) után. Közben történt egy 6 hónapos vizit is. Közülük 54 beteg szorult intenzív ellátásra és ezen belül 34 betegnél gépi lélegeztetés is történt. A betegek 82%-a soha nem dohányzott. Az mMRC dyspnoe skála szerinti 1 vagy



1. ábra: A covid-19 akut, szubakut és krónikus eseményeinek nevezéktana

1. táblázat: A poszt-covid dyspnoe gyakoriságának változása különböző súlyosságú betegeknél

	mMRC dyspnoe pontszám 1 felett		
	6 hónap után	12 hónap után	24 hónap után
3. súlyossági fokozat	25%	24%	14%
4. súlyossági fokozat	25%	31%	14%
5-6. súlyossági fokozat	40%	38%	16%

több pontszámú dyspnoe 6 hónap elteltével a betegek 26%-át, egy év után 30%-át érintette. Ez az arány az oxigén terápiát nem igénylőknél 25–25%, az oxigén terápiára szorultaknál 25–31%, az intenzív osztályon kezeltéknél 40–39% volt 6 hónap, illetve egy év után⁹.

Svájcban 90 vegyes súlyosságú, kórházban kezelt beteg 21%-a panaszkodott egy év elteltével nehézlégzésről. Ez gyakoribb volt azoknál, akiknél hosszabb ideig tartott a hospitalizáció, akik a kórházban súlyosabb betegek voltak, és akiknek a kórházi kezelés után 30 nappal több panaszuk volt¹⁰.

Hollandiában 342 beteget követtek egy éven át: enyhe, középsúlyos, súlyos és kritikus állapotúakat egyaránt. A betegek 40,7%-ánál legalább egy panasz tartósan megmaradt, a leggyakrabban a dyspnoe és a gyengeség. Ez összefüggött a betegség súlyosságával¹¹.

A súlyosság és a társbetegségek befolyásolják a poszt-covid dyspnoe gyakoriságát. Ez a gyakoriság az idő előrehaladtával fokozatosan csökken: 3 hónap után a betegek 84%-át, 6 hónap után 42%-át, 9 hónap után 27%-át, 12 hónap után már csak 21%-át érintette¹².

2 év elteltével

A poszt-covid dyspnoe gyakorisága a kórlefordulás második évében tovább csökken (1. táblázat)¹³.

Ezek az adatok természetesen semmit nem mondanak a dyspnoe körmechanizmusáról. A poszt-covid dyspnoe lehet korábbi betegségek következménye, okozhatja a vírus kiváltotta közvetlen tüdőkárosodás, légzésszabályozási zavar, izom dekondicionáltság, kardiális vagy pulmokardiális ok egyaránt.

KOMPUTERTOMOGRÁFIÁS (CT) VIZSGÁLATOK

3 hónap elteltével

A kórházi kezelés után 6 hét, majd 3 hónap elteltével vizsgáltak 92 beteget. 6 hét után a betegek 21,3%-ának normalizálódott a CT képe. 3 hónap után 57,5%-uknak még mindig volt tejüveghomálya, 14,9%-uknak beszűrődése, 33,3%-uknál retikuláció és fibrózis, 31%-uknál pedig szubpleurális vonalak és kötegek látszottak¹⁴.

Érdeemes ezt összehasonlítani 11 túlélő patológiai leletével. Náluk átlagosan 68,5 nap (24–142 nap) után tüdőrezekcióra került sor, 75%-uknál lobectomiára. Tünetmentes covid zajlott 4, középsúlyos 4, súlyos 3 betegnél. 5 beteg covid-negatív kontroll volt. Megvizsgálták a coviddal összefüggő szövettani eltéréseket. Kislégúti betegség – beleértve a bazálmembrán megvastagodását is – fordult elő a betegek 67%-ánál és a kontrollok 60%-ánál. A légúti gyulladás mindkét csoportban minimális volt.

2. táblázat: Komputertomográfiai vizsgálati leletek változása különböző súlyosságú betegeknél

	Oxigén terápia nem volt		Oxigén terápia volt		Intenzív terápia történt	
	6 hónap után	12 hónap után	6 hónap után	12 hónap után	6 hónap után	12 hónap után
Kóros CT lelet	100%	39%	100%	40%	100%	87%
Tejüveghomály	85%	39%	93%	27%	82%	76%
Szabálytalan kötegek	18%	21%	23%	23%	46%	61%
Szubpleurális kötegek	15%	4%	2%	45%	8%	21%
Interlobularis septum megvastagodás	3%	0%	4%	25%	0%	11%
Retikuláris mintázat	0%	0%	0%	2%	3%	8%
Beszűrődés	0%	0%	7%	0%	0%	3%

Ezzel szemben egy akut covidban meghalt betegnél a légutakban lymphocytás infiltráció zajlott és csak minimális bazálmembrán vagy simaizom eltérés látszott. Mind a túlélők, mind a kontrollok között gyakori volt az emphysema (92%, illetve 100%). A dohányosoknál a dohányzásnak megfelelő elváltozásokat láttak. Az interstitiumban mindkét csoportban fibrózis volt, de ezt nagyrészt a dohányzásnak tulajdonították. Az akut szakkal ellentétben az erekben nem voltak thromboticus jelek¹⁵.

1 év elteltével

A kórházi elbocsátás után 2 héttel, majd 1, 3 és 6 hónap múlva és 1 év elteltével végeztek CT vizsgálatot 41 betegnél. Fokozatos javulást észleltek, de még 1 év után is volt a betegek 47%-ánál reziduális opacitás. A különböző radiológiai eltérések eltérő sebességgel változtak. A beszűrődés előfordulásának csúcsa (a betegek 40,2%-nál) 3 hét után volt. 1 év elteltével a leggyakoribb lelet a tejüveghomály vagy a tejüveghomály retikulációval volt (a tüdőzónák 8,1%-át, illetve 13,0%-át elfoglalva). A súlyos betegnekél mindez nagyobb arányú volt, mint enyhe kórlefolyás esetén. Összefüggés mutatkozott az időskorral, az alacsonyabb oxigénszaturációval és az akut szak szekunder bakteriális infekciójával¹⁶.

Megnézték 209 beteget 3 hónap és 1 év elteltével. Az akut szak eltérései 3 hónap után a betegek 61%-ánál, 1 év után a 75%-uknál felszívódtak. Az akut szakban 96%-uknál volt tejüveghomály, 59%-uknál beszűrődés, 25%-uknál utcakő rajzolat. A beszűrődés és az utcakő rajzolat fokozatosan felszívódott. Ellenben a tejüveghomály, a parenchymális kötegezethesség, a retikuláció, a hörgőtágulatok, a volumenvesztés a kórházi felvételtől az elbocsátásig fokozódott, majd csak azután kezdett regrediálni. 3 hónap múlva az elváltozások stabilizálódnak, majd kezdenek fokozatosan javulni. Összehasonlítva a teljes felszívódást a részlegessé, rizikótényező ez utóbbira az életkor, a komorbiditások, a hospitalizáció időtartama és a CT súlyossága¹⁷.



2. ábra: Reziduális tejüveghomályok és fibrotikus rajzolat



3. ábra: Mérsékelt perifériás retikuláció és minimális peribronchovascularis minta



4. ábra: Enyhe, diffúz tejüveghomályok centrális bronchiectasiákkal

Egy vizsgálatban 6 hónap és 12 hónap után néztek meg 1276 beteget. A CT leletek változását a különböző súlyosságú betegeknél a 2. táblázat mutatja.⁹

Elvégezték az egyéves utánkövetések metaanalízisét is 15 vizsgálat 3 134 betege alapján. A leggyakoribb a tejüveghomály és a fibrózisszerű elváltozás volt. A betegek 21,2%-ánál, illetve 20,6%-ánál fokozatos javulás mutatkozott. CT eltérés a súlyos esetek 37,7%-ában, az enyhe esetek 20,7%-ában volt észlelhető. A fibrotikus eltérések javultak a legkevésbé¹⁸. A 2-4. ábra néhány jellemző poszt-covid CT eltérést mutat.

Következtetések

Az egyik feltűnő dolog az, hogy – hasonlóan a panaszokhoz – a radiológiai eltérések is milyen nagy százalékban perzisztálnak, igaz, fokozatos javulást mutatva. A másik az, hogy nemcsak maradványtünetekről van szó, hanem az akut szak elváltozásai is tartósan fennállnak. Ráadásul nemcsak ARDS vagy víruspneumónia, illetve szekunder bakteriális pneumónia után, hanem olyan betegeknél is kiterjedt CT elváltozások láthatóak, akiknek az akut szakban nem is volt pneumóniájuk.

Feltűnő a CT mintázatok változásának dinamikája is. Igaz, hogy a beszűrődések csúcsa 3 hét után volt és 6 hónap után általában már felszívódtak, azonban a tejüveghomályok még egy év elteltével is gyakoriak. Az akut szakban ezek az excesszív gyulladáshoz és exsudáció miatt érthetőek, de a perzisztálásuk azt jelenti, hogy továbbra is csökkent az alveolusok légtartalma az exsudáció miatt. Elképzelhető, hogy ezt már nem annyira a gyulladás, hanem az exsudáció szervülése okozza. Még 3 hónap után is gyakori volt a retikuláris mintázat, az interlobularis szeptum megvastagodása, de hat hónap után már ritka. Ez arra utal, hogy ezt főleg a gyulladás és az exsudáció miatti megvastagodás okozta, bár elvileg lehet a háttérben fibrotizálás is. Utóbbi jelzi a lépesméz rajzolat. A szubpleurális és parenchymás kötegek fennmaradása érthető, mivel ezek már fibrotikus jellegű eltérések. Utóbbi egyértelműen mutatják

a trakciós bronchiectasiák. Az is feltűnő, hogy a folyamat döntően parenchymás. Csak ritkán írnak le peribronchiális és perivaszkuláris megvastagodásokat, azaz a kishörgők és a kiserek érintettségét poszt-covid jelenségként.

Az adatokból úgy tűnik, hogy a perzisztálás elsősorban az akut szak súlyosságával függ össze, de hogy mindez a későbbiekben hogyan alakul, pontosan még nem tudjuk. Részletes szövettan korábban csak a meghaltak vagy más okból tüdőrezekción átesettek révén állt rendelkezésre. Leírtak szokványos és nem specifikus interstitialis pneumóniát is. Kérdés tehát, hogy a kialakuló fibrózis maradvány elváltozás lesz-e vagy kialakul az idiopátiás tüdőfibrózis valamely progrediáló formája.

További adatokat szolgáltatott 50 poszt-covid beteg transzbronchiális kriobiopsziája¹⁹, amit diffúz interstitialis tüdőbetegség gyanúja miatt végeztek. Valamennyi esetben az előbb említett CT eltérések kombinációját írták le. A betegek 32%-ánál organizáló pneumónia, 18%-uknál diffúz lymphoplasmocytás interstitialis infiltráció óriássejtek nélkül, 8%-uknál ugyanez óriássejtekkel, 8%-uknál foltos kollagenózis interstitialis és alveolaris hegek vagy fibrotikus góccal sejtes infiltráció nélkül, 8%-uknál emphysema, 26%-uknál pedig normális vagy minimális szövettani eltérés volt látható. Thromboticus folyamatot vagy diffúz érkárosodást nem láttak, kialakult fibrózist is csak négy esetben. Tehát amilyen heterogén a CT kép, ugyanolyan változó a szövettani kép is.

Egy másik munkacsoport 10 poszt-covid betegnél végzett transzbronchiális kriobiopsziát²⁰. Szövettanilag 3 klasztert tudtak megkülönböztetni, melyek korreláltak a CT képpel. Az esetek egy részében már korábban fennálló interstitialis pneumónia (szokványos interstitialis pneumónia, illetve dohányzás-asszociált forma) progrediált a covid után. A másikban különböző szubakut károsodásokat észleltek, szervülő pneumóniát, fibrotizáló nem specifikus interstitialis pneumóniát, diffúz alveoláris károsodást. A harmadikban a normális vagy csak minimális elváltozásokat mutató

tüdőparenchyma mellett diffúz vaszkuláris károsodás állt fenn a kapillárisok és a venulák tágulatával és disztorziójával.

A covidhoz társuló tüdőfibrozis kórmechanizmusa
Elvileg akkor alakul ki tüdőfibrozis, ha a szövetkárosodás nem teljesen oldódik vagy ha fokozott a reparatív folyamat. A központi szereplők a fibroblastok, melyek az alveoláris térbe vándorolva szabályozzák az extracelluláris mátrix képződését és myofibroblastokká differenciálódhatnak. Érzékenyek azokra a gyulladásos citokinekre (pl. IL-1 β , IL-6, TGF β 1), melyek covid esetén fokozottan képződnek. A fibroblastok kölcsönhatásban vannak a profibrotikus monocyta eredetű alveoláris macrophagokkal. Kimutatták, hogy poszt-covid tüdőfibrozis esetén a 2-es típusú alveoláris sejtek egy része elpusztult, másik részük pedig profibrotikus molekula-szignatúrát mutat. Kimutatták azt is, hogy poszt-covid fibrózisban dominálnak a myofibroblastok.

LÉGZÉSFUNKCIÓS PARAMÉTEREK

Diffúziós kapacitás

3 hónap elteltével

Egy metaanalízis során 29 olyan vizsgálat adatait dolgozták fel, melyek legalább 1 hónappal a gyógyulás után készültek²¹. A 6457 beteg (átlagéletkor 57 év, 56,5% férfi) 28%-a volt dohányos. A D_{LCO} átlaga ugyan 81,4% volt, de a betegek 34%-ánál az elvárt érték alatt volt. A hajlamosító tényezőket nézve, a károsodott diffúzió rizikóhányadosa súlyos esetekben a nem súlyosakhoz képest 2,97. A CT fibrózist mutatott a betegek 26%-ánál. Ezen belül kritikus állapot esetén a rizikóhányados 3,79 volt, azonban ez a jelentős heterogenitás miatt nem korrelált a diffúziós zavarral.

6 hónap elteltével

Egy vizsgálatba 92 beteget vontak be, és összehasonlították az intenzív ellátásra szorulókat az intenzív ellátásra nem szoruló kórházi betegekkel (3. táblázat)²².

3. táblázat: Csökkent légzésfunkciós paraméterek gyakorisága különböző súlyosságú betegeknél

	kórházban kezelt	intenzív osztályon kezelt
D_{LCO} csökkent	40%	38%
K_{LCO} csökkent	10%	8%
V_A csökkent	51%	53%
TLC csökkent	75%	75%
FRC csökkent	38%	38%
RV csökkent	50%	13%

Vizsgáltak kórházi kezelést nem igénylő betegeket is. 46 beteget hasonlítottak össze 30 fős kontrollcsoporttal, 6 hónappal a gyógyulás után. A D_{LCO} 80% alatti volt 52,2%-uknál, a K_{LCO} 80% alatti 13%-uknál, a V_A 80% alatti 52,2%-uknál²³.

Elemzték a dinamikát is 85 túlélőnél három és hat hónap után. Csökkent volt a D_{LCO} a betegek 16, majd 25%-ánál, a K_{LCO} 4, majd 3%-uknál, a TLC pedig 7, majd 3%-uknál. A kisebb D_{LCO} mellett a K_{LCO} sokszor normális volt²⁴.

1 év elteltével

Covid-pneumónián átesett 39 beteg közel felénél egy év után is csökkent volt a D_{LCO} , a kellérték 75%-a volt. A három hónap után mért értékekhez képest ez csak minimális javulás²⁵.

Egy másik vizsgálatban 83, kórházban kezelt súlyos, de gépi lélegeztetést nem igénylő beteget követtek egy éven át. Három hónap után az átlagos D_{LCO} 77%, hat hónap után 76%, egy év után 88% volt. Normális HRCT kép esetén 90%, kóros HRCT-nél 77%¹².

Kórházban kezelt 1276 beteg közül hat, illetve 12 hónap után a D_{LCO} 80% alatti az oxigént nem igénylők 21, illetve 23%-ánál, az oxigénre szorulóknak 26, illetve 31%-ánál, valamint az intenzív terápiára szorulóknak 57, illetve 54%-ánál⁹.

Spirográfia és sztatikus tüdővolumenek

6 hónap elteltével

Kórházban kezelt 1733, enyhe, közepesen súlyos és súlyos betegnél a csökkent légzésfunkciós paraméterek előfordulási gyakoriságát a 4. táblázat mutatja⁹.

4. táblázat: Csökkent légzésfunkciós paraméterek előfordulási gyakorisága különböző súlyosságú betegeknél a kórházi kezelés után 6 hónappal

	FEV1<80%	FVC<80%	FEV1/FVC<70%	TLC<80%	FRC<80%	RV<80%	CT-pontszám
enyhe	8%	3%	8%	11%	6%	1%	3,0
közepesen súlyos	2%	1%	8%	10%	4%	17%	4,0
súlyos	13%	11%	2%	35%	19%	50%	5,0

1 év elteltével

1276, kórházban kezelt, különböző súlyosságú betegnél 6, illetve 12 hónap után a tüdővolumen csökkenését jelző légzésfunkciós paraméterek előfordulási gyakoriságát az 5. táblázat mutatja⁹. A kell-érték százalékában kifejezett átlagos FEV₁ és FVC értékek változását 3–6–12 hónap alatt, valamint az obstrukció és a restriktív előfordulási gyakoriságát a 6. táblázat mutatja²⁵.

Áramlás-volumen görbe

A 70% alatti FEF₂₅, FEF₅₀, FEV₇₅, MMEF értékek előfordulási gyakoriságának változását a 7. táblázat mutatja²⁶.

Egésztest pletizmográfia

Az áramlási ellenállást (R_{aw}) a ventiláció inhomogenitása szerint két betegcsoportban vizs-

gálták, értéke mindkét csoportban 0,24 kPa/l/s volt²⁷. 35 betegnél az átlagos R_{aw} 72 nappal a megbetegedés után 0,26 kPa/l/s volt. Az R_{aw} a covid utáni 6 hónap alatt 434 betegnél gyakorlatilag nem változott, 0,26–0,27 kPa/l/s közötti volt²⁸.

Nitrogén kimosási teszt

A ventiláció inhomogenitását jelzi. Egy vizsgálatban covid után 72 nappal 14 betegnél kóros volt, 21 betegnél normális²⁷.

FeNO

Vizsgálták, hogy a FeNO jelez-e valamilyen elváltozást²⁹. A két hónappal a covid után mért értéket hasonlították össze az egészségeseknél mért értékkel. Covid után 18,55 ppb, az egészségeseknél 17,46 ppb volt, nem volt szignifikáns a különbség²⁹.

5. táblázat: Csökkent légzésvolumenre utaló paraméterek gyakoriságának változása különböző betegcsoportokban

	Oxigén terápia nem volt		Oxigén terápia volt		Intenzív terápia történt	
	6 hónap után	12 hónap után	6 hónap után	12 hónap után	6 hónap után	12 hónap után
FVC<80%	5%	4%	0%	2%	14%	6%
FEV1/FVC<70%	8%	7%	9%	5%	3%	0%
TLC<80%	11%	5%	10%	7%	39%	29%
FRC<80%	7%	11%	4%	4%	21%	23%
RV<80%	21%	27%	15%	22%	57%	54%

6. táblázat: Légzésfunkciós paraméterek változása, valamint az obstrukatív és restriktív állapot gyakorisága

	3 hónap után	6 hónap után	12 hónap után
FEV1	93,4%	96,5%	97%
FVC	92,5%	96,2%	97%
obstrukció	7,7%	10,5%	12,5%
restriktív	7,7%	5,3%	3,1%

7. táblázat: Csökkent áramlási paraméterek gyakoriságának változása

	3 hónap után	6 hónap után	12 hónap után
FEF ₂₅	51,5%	45,5%	27,3%
FEF ₅₀	21,2%	8,2%	9,1%
FEF ₇₅	15,2%	9,1%	6,1%
MMEF	39,4%	27,3%	23,7%

Vérgáz analízis

Covid pneumónián átesett betegeknél 6 hónap után 2 súlyossági fokozat szerint: $\text{PaO}_2 / \text{FO}_2$ 403,91, illetve 404,64, az alveolo-artériás oxigén különbség 16,60, illetve 15,50. Utóbbi kóros a betegek 45,45, illetve 54,55%-ánál.

6 perces járás teszt

A kórházi felvétel után 3 hónappal 73 beteg között az intenzíven kezeltéknél az átlagos távolság 615 méter, a nem intenzíven kezeltéknél 588 méter. Ugyancsak 3 hónappal kórházban kezelték közül a 6 perces járás távolság az egészségesekhez képest átlag 128,43 méterrel volt kisebb³⁰. 2 éves követés során a járástávolság változását különböző súlyosságú betegeknél a 8. táblázat mutatja¹³.

LÉGZÉSELETTANI VÁLTOZÁSOK

Egyértelmű, hogy poszt-covid szindróma esetén a legfontosabb légzésetlettani változás a diffúzió zavara. A patomechanizmus több tényezős. Ezen belül jellemző, hogy a D_{LCO} kisebb, a K_{LCO} normális (esetenként nagyobb is), a V_A pedig kisebb. Azaz a sztatikus volumenek szerint restriktív zavar áll fenn diffúziós zavarral, de a betegek 78,1%-ánál megőrzött K_{LCO} -val. Ezt a jelenséget okozhatja lokális destrukció vagy infiltráció (poszt-covid szindróma esetén gyakori a lokális tejüveghomály).

A D_{LCO} két tényezőtől függ: a szén-monoxid alveoláris térből történő diffúziójának sebességétől és az alveoláris tér nagyságától. A K_{LCO} csökken alveolo-kapilláris károsodás, mikrovaszkuláris károsodás vagy anaemia esetén. A V_A akkor csökken, ha restriktív áll fenn, aminek

8. táblázat: A 6 perces járástávolság változása különböző súlyosságú betegeknél

	6 perces járástávolság (kell-érték%)		
	6 hónap után	12 hónap után	24 hónap után
3. súlyossági fokozat	86,9%	89,6%	93,8%
4. súlyossági fokozat	88,7%	90,7%	94,1%
5-6. súlyossági fokozat	83,6%	87,9%	95,0%

oka lehet korlátozott alveoláris expanzió vagy az alveolus károsodása. Az inkomplett alveoláris expanziót okozhatja pleurális eltérés, melyet a CT-n látunk is, vagy ha kóros a belégzett gáz eloszlása, amit igazolhat a nitrogén kimosási teszt eredménye. A restriktív ventilációs zavar magyarázhatja a csökkent D_{LCO} -t, de azt nem, hogy viszonylag megtartott a K_{LCO} . Ez arra utalhat, hogy a folyamatban az alveolusvesztésen kívül a pulmonális kapillárisok károsodásának is szerepe van.

A restriktív dominanciája mellett feltűnő, hogy kevés adat van az obstruktív légzésvizsgálatra. Pedig a betegektől nyert adatok szerint a korábbi társbetegségek között gyakori a COPD vagy az asztma. Azt lehetne gondolni, hogy a covid ezeket a kórállapotokat ronthatja, azonban a FEV_1/FVC érték alapján alig fordul elő poszt-covid szindrómában obstruktív ventilációs zavar. Erre vonatkozóan többet mondana a pletizmográfia, ezt viszont alig nézték, és a kilégzési áramlás korlátozottságát sem vizsgálták.

Ha figyelembe vesszük, hogy a covid elsősorban a parenchymát érinti, és azon belül nemcsak a kisereket és az alveolusukat, hanem a bronchiolusokat is, akkor főként kishörgő obstrukcióra kell számítanunk. Ezt a spirográfia önmagában nem detektálja, az áramlás-volumen görbén a FEF_{25} és az MMEF csökkenés dominanciája viszont valószínűsíti, és alátámasztja a spirográfias eltérés nélkül levegőcsapdákat mutató funkcionális CT is³². Kérdés az is, hogy a covid okozta károsodás hatására kialakul-e újonnan COPD vagy csak a már fennálló régibefolyásolja a covid.

Az értékelést nehezíti, hogy sok vizsgálatban csak a spirográfias paramétereket nézték a sztatikus volumenek nélkül, holott ez nem alkalmas sem a restriktív, sem az obstruktív (és a hiperinfláció) bizonyítására. Sokszor ismeretlenek a társbetegségek, melyek a fentieket szintén okozhatják, és eltérő az is, hogy abszolút vagy kell-értékeket alkalmaznak, illetve a D_{LCO} -t sem mindig korrigálják a hemoglobinnal.

A poszt-covid funkcionális elváltozásokon belül meg lehet különböztetni a típusos restriktív

tív kór állapotokat, ennek megfelelő radiológiai képpel, csökkent D_{LCO} -val, megtartott K_{LCO} -val és kisebb sztatikus volumenekkel, de előfordulhat perzisztáló diffúziós zavar nyilvánvaló parenchymás elváltozás vagy restrikció nélkül is. Utóbbi esetekben feltehetően károsodott az alveolo-kapillaris membrán vagy pulmonális vaszkuláris károsodás áll fenn. Ilyenkor kisebb a K_{LCO} is, ami dominálhat manifeszt pulmonális hipertenzió nélkül is. Közrejátszhat a légzés szabályozás zavara és a légzőizomzat gyengesége is, hiszen jellemző az általános izomgyengeség. A légzőizomzatra vonatkozóan be- és kilégzési nyomásmérést nem publikáltak.

A LÉGZÉSFUNKCIÓS VIZSGÁLATOK SZEREPE POSZT-COVID SZINDRÓMÁBAN

A diagnózis megállapítása

Fontos tisztázni, hogy volt-e korábban olyan társbetegség, ami légzésfunkciós eltérést okozhat, és ez iránymutatást adhat a diagnosztika menetére vonatkozóan is. Ha restrikció áll fenn, akkor ajánlott HRCT-t végezni. Ha obstrukció, akkor azt standard módon kezelni kell. Ha a diffúziós zavar izolált, akkor az indikálja a tüdőerek és a szív vizsgálatát.

A kórlefolys monitorozása

Mi a helyzet a covid előtti, illetve a vírusmentesség utáni állapothoz képest? Romlott, változatlan vagy jobb? A későbbiekben hogyan javul? A legfontosabb a diffúzió vizsgálata: elegendő a D_{LCO} érték követése, a K_{LCO} a kórmechanizmus tisztázásában játszik szerepet. A napi gyakorlatban azonban inkább csak a spirogáfia áll rendelkezésre, holott az FVC, a FEV_1 , a FEV_1 / FVC csak durva tájékozódásra alkalmas.

A súlyosság megítélése

Az előbb felsoroltak mellett további paraméterek (pl. oxigénszaturáció vagy vérgáz értékek) is szükségesek a súlyosság jellemzésére, melyek alapján a légzési elégtelenség is felismerhető.

A fizikai terhelhetőség rutin vizsgálatára és változásának rögzítésére elegendő a 6 per-

ces járás teszt. A kardiopulmonális terheléses vizsgálat alkalmas a fizikai korlátozottság részmechanizmusainak megállapítására, de csak kevés helyen áll rendelkezésre és nagyon időigényes, ezért tömeges vizsgálatra nem alkalmas. Egyedi esetekben mégis szükség lehet rá, például akkor, ha a rehabilitáció nem eredményes, és ilyenkor segíthet a rehabilitációs eljárások egyénre szabásában.

PULMONÁLIS HIPERTENZIÓ

Kórházi kezelés után 320 covid beteget követtek 3 hónapon át, közülük 76 beteget reziduális tünetek miatt speciális pulmonológiai osztályon. 55 betegnél történt kettős energiájú CT angiográfia kontraszt anyaggal (CTA): az infiltráció részlegesen felszívódott 40 betegnél, teljesen 15 betegnél. A CTA normális volt 52 betegnél. Endoluminális telődési hiány látszott egy szegmentális artériában 3 betegnél, a perfúziós kép nem volt értékelhető 2 esetben, normális volt 17 esetben, kóros 36 esetben. Utóbbiak között 32-nél reziduális tüdőopacitás állt fenn, de 4 esetben normális volt a tüdőparenchyma képe. A perfúziós kiesés gócos volt 30 esetben, tüdőembólia típusú 6 esetben. Fokális hipoperfúzió állt fenn 2 esetben. Proximális artéria thrombosis 5,4%-ban, kiterjedt mikroangiopathia 65,5%-ban látszott. Utóbbi 4 betegnél normális tüdőparenchyma mellett³³.

A poszt-covid periódusban 136 beteget vizsgáltak meg SPECT-tel, és 6 hónap elteltével is valamennyiüknél a pulmonális mikrocirkuláció zavarát észlelték, ami korrelált a parenchymális léziók súlyosságával. 3 és 6 hónap között regresszió mutatkozott, de a betegek 19,1%-ánál tüdőfibrosis alakult ki³⁴.

Egy prospektív echocardiográfiás vizsgálatban 632 beteget követtek. A kórházi elbocsátás után 3 hónappal a súlyos és középsúlyos esetekben az enyhékhez képest jelentősebb károsodást mutattak ki a jobb szívfél paramétereiben³⁵. Vizsgálták a terhelés hatására fellépő hemodinamikai változásokat is. Az egészségesekhez képest a perctérfogat, a szívindex

és a verőterefogat terheléskor kisebb mértékben nőtt³¹. Az akut szakban gyakran észlelték thromboembóliát, a fenti poszt-covid vizsgálatok viszont inkább perzisztáló mikrovaszkuláris károsodást jeleznek.

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Vakcinák

A megbetegedés előtt adott vakcina 5 vizsgálat szerint csökkenti a poszt-covid szindróma gyakoriságát, de csak akkor, ha a beteg 2 oltást kap. Egy másik vizsgálat szerint ez hatástalan, egy indiai vizsgálatban pedig az oltottak között több volt a poszt-covidos eset; a szerzők szerint azért, mert a nem oltottak nagyobb arányban haltak meg.

A vakcinát poszt-covid szindróma kezelésére is adták 12 vizsgálatban. Az eredmények vegyesek: a betegek állapota javult, változatlan volt vagy romlott, tehát valószínűleg közömbös a vakcina hatása³⁶.

Gyógyszeres kezelés

A kezelés módját a klinikailag észlelt szövődmények határozzák meg. Kombinált hörgőtágító csak igazolt légúti obstrukció esetén jön szóba, enélkül csak mellékhatásokra lehet számítani, például kardiovaszkuláris téren. A mukolitikus terápia észszerűbb. A vírus legtöbbször károsítja a mukociliáris clearance-t, ezért tartós mukolitikus kezelés javasolt.

A szisztémás kortikoszteroid adása vitatott. Az exszudatív elváltozásokat jelző tejüveghomályok tartós fennállása, különösen 90 nap után is látható elváltozások esetén kis dózisu (4–8 mg) metilprednizolon adható 2–3 hónapra át. Nagyobb dózis a mellékhatások miatt nem javasolt. Nem jön szóba ebben a szakban a cytokin vihar elleni anti-interleukin-6 tocilizumab sem.

Az enyhe pulmonális hipertenzió nem kíván külön kezelést, rendszerint spontán oldódik pár hónap alatt. Ha klinikai tünetei is vannak és súlyos fokú, akkor diuretikum, amlodipin és sildenafil jön szóba, bosentan és prostanoidok

csak speciális esetekben. A sztatinok pleiotrop gyulladáscsökkentő hatásuk miatt jók lehetnek. Magas vérnyomás esetén az ACE inhibitorok az angiotenzin-II hatásuk miatt befolyásolhatják a gyulladáscsökkentő komponenseket is³⁷.

Tüdőfibrozisban potenciálisan felvetődhet az antifibrotikus kezelés (pirfenidon, nintedanib) és a transzformáló növekedési faktor-béta gátló kezelés, de ezekre vonatkozóan nincs tényleges adat, csak egy esetleírásban említik³⁸.

Légzőszervi rehabilitáció

Sokat segíthetnek a légzési technikák, az eszközös expektoráció, a fizioterápia, az egyéni és a csoportos gyógytorna és az állóképességi tréning^{39,40}. A poszt-covid légzésrehabilitáció eredményeire vonatkozóan még kevés vizsgálati eredményt publikáltak. Pneumónián is átesett 70 betegnél a 12-14 napos komplex kardiopulmonális rehabilitáció szignifikánsan javította a ventilációt, a gázcserét, a terhelési csúcs oxigén felvételt és a kardiorespiratorikus tartalékot⁴¹. 64 betegnél ambuláns rehabilitációt végeztek 6 hetes programmal. A dyspnoe és a gyengeség csökkenése, illetve az életminőség javulása mellett szignifikánsan nőtt a FEV₁ és a D_{LCO}, valamint a belégzési izomerő⁴².

ÖSSZEFOGLALÁS

A poszt-covid szindróma és ezen belül is a légzőszervi elváltozások prevalenciája magas. A panaszok közül legfontosabb a dyspnoe, melynek hátterében komplex légzésfunkciós eltérések állnak. A perzisztáló elváltozásokat jól demonstrálja a HRCT kép alakulása. Az ezek hátterében zajló szövettani váltásokról még kevés ismeretünk van. Mindezek terápiaja – ideértve a kapcsolódó kardiovaszkuláris szövődményeket is – még megoldatlan. A komplex rehabilitáció javítja a fizikai terhelhetőséget és a betegek életminőségét. A poszt-covid szindróma kivizsgálása és ellátása egyaránt multidiszciplináris feladat. Fókuszálni kell a súlyos komplikációkra, a specifikus tünetcsoportok kezelésére és a rehabilitációra. ■

IRODALOM

1. Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Posztakut Covid-19 szindróma. *Orv Hetil* 2021; 162: 1067-1078.
2. Rónai Z. Mindörökké koronavírus? A long covid klinikuma. *Amega (Koronavírus különszám)* 2021; május: 26-35.
3. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent Covid-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun* 2022; 13: 1957. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>
4. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post Covid-19 condition or long Covid: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis* doi: 10.1093/infdis/jiac136.
5. Di Gennaro F, Belati A, Tulone O, et al. Long Covid: a systematic review and meta-analysis of 120,970 patients. *SSRN preprint* doi: 10.2139/ssrn.4099429.
6. 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(1) :16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
7. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent symptoms 1.5-6 months after Covid-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax* 2021; 76(4): 405-407.
8. The Phosp-Covid Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long Covid and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 761-775.
9. Huang L, Gu X, Wang Q, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with Covid-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398: 747-758.
10. Becker C, Beck K, Zumbunn S, et al. Long Covid 1 year after hospitalisation for Covid-19: a prospective bicentric cohort study. *Swiss Med Weekly* 2021; 151;w30091;1-11.
11. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, et al. Evolution of Covid-19 symptoms during the first 12 months after illness onset. *Clin Infect Dis* 2022; 75:482-e490
12. Wu X, Liu X, Zhou Y et al. 3-month, 6-month, 9-months, and 12-months respiratory outcomes in patients following Covid-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 747-754.
13. Huang L, Gu X, Zhang H et al. Healths outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with Covid-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 863-876.
14. Hellemons ME, Huijts S, Bek L, et al. Persistent health problems beyond pulmonary recovery up to 6 months after hospitalization for SARS-CoV-2: A longitudinal study of respiratory, physical and psychological outcomes. *Ann Amer Thor Soc* 2021; 19: 551-561.
15. Diaz A, Bujnowski D, et al. Pulmonary parenchymal changes in Covid-19 survivors. *Ann Thor Surg* 2022; 114: 301-310.
16. Chen Y, Ding C, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2021; 19, 191. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02056-8>
17. Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with Covid-19. *Radiology* 2022; 302: 709-719.
18. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2022; 27: 605-616.
19. Culebras M, Loo K, Sansano I, et al. Histological findings in transbronchial cryobiosies obtained from patients after Covid-19. *Chest* 2022; 161: 647-650.
20. Ravaglia C, Doglioni C, Chilosi M, et al. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J* 2022; 60: doi: 10.1183/13993003.02411-2021
21. Lee JH, Yim JJ, Park J. Impaired diffusion capacity and pulmonary fibrosis after recovery from Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Resp Res* doi: 10.21203/rs.3.rs-1089533/v1
22. Chen M, Liu J, Peng P, et al. Dynamic changes of pulmonary diffusion capacity in survivors of non-critical Covid-19 during the first six months. *Lancet eClin Med* 2022; 43: 101255: 1-11.
23. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, et al. Symptom persistence despite improvement in cardiopulmonary healths – Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-Covid-19. *J Infect Dis eClin Med* 2021; 20: 46: 1-12.
24. Magdy DM, Metwally A, Tawab DA, et al. Long-term Covid-19 effects on pulmonary function, exercise capacity, and health status. *Ann Thor Med* 2022; 17: 28-36.
25. Marando M, Fusi-Schmidhauser T, Tamburello A, et al. 1-year radiological, functional and quality-of-life outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia – A prospective observational study. *Primary Care Respir Med* 2022; 32: 8: 1-8.
26. Zhang H, Peng Y, Hou P, et al. Persistently reduced pulmonary function and quality of life in patients with mild Covid-19 one year after discharge: a cohort study. doi: 10.21203/rs.3.rs-837394/v1
27. Kryukov EV, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Diagnosing ventilation inhomogeneity after Covid-19 by breath nitrogen washout test (oroszul). *Pulmonologiya* 2021; 31(1): 30-36.
28. Chernyak AV, Karchevskaya NA, et al. Functional changes in the respiratory system after Covid-19-associated lung injury (oroszul). *Pulmonologiya* 2022; 32 (4): 558-567.
29. Maniscalco M, Ambrosino P, Poto R, et al. Can FeNO be a biomarker in the post-Covid-19 patients monitoring? *Respir Med* 2022; 193: 106745.
30. González J, Benítez ID, Carmona P, et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical Covid-19. *Chest* 2021; 160: 187-198.
31. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent exertional intolerance after Covid-19. *Chest* 2022; 161: 54-63.

32. Cho JL, Villaerases R, Nagpal P, et al. Quantitative chest CT of small airways disease in post-acute SARS-CoV-2 infection. *Radiology* 2022; 304: 185-192.
33. Remy-Jardin M, Duthoit L, Perez T, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation after 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study 55 patients. *eClin Med* 2021; 34: 100778: 1-10.
34. Zolotnitskaya VP, Titova ON, Kuzubova NA, et al. Changes in pulmonary microcirculation after Covid-19 (oroszul). *Pulmonologiya* 2021; 31(5): 588-597.
35. Chaturvedi H, Issac R, Sharma SK, et al. Progressive left and right heart dysfunction in Covid-19: Perspective echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 2022; 23: 319-325.
36. Bauernfeindt S, Schmidt B. Stellenwert der Covid-19 Impfung im Kontext von Long-Covid. *Innere Med* 2022; 63: 840-850.
37. Malyavin AG, Babak SL, Gorbunova MV. Respiratory rehabilitation for post-Covid-19 patients. *Russ Arch Internal Med* 2021; 11: 22-33.
38. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, et al. Lung Fibrosis after Covid-19: Treatment prospects? *Pharmaceuticals* 2021; 14: 807. <https://doi.org/10.3390/ph14080807>.
39. Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A, és mtsai. A Covid-19 vírushatározás és visszamaradó károsodásokat szenvedő poszt-covid szindrómás betegek gondozási protokollja. 2021.
40. Fekete M, Szarvas Zs, Fazekas-Pongor V, et al. Ambuláns rehabilitációs programok Covid-19 betegek számára. *Orv Hetil* 2021; 162: 1671-1677.
41. Kamenskaya OV, Loginova IY, Klinkova AS, et al. Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after Covid-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems (oroszul). *Pulmonologiya* 2021; 31(6): 710-717.
42. Nopp S, Moik F, Klok FA, et al. Outpatients pulmonary rehabilitation in patients with long Covid improves exercise capacity, functional status, dyspnea, fatigue, and quality of life. *Respiration* 2022; 101(6): 593-601. doi: 10.1159/000522118.