

Menadžment Long Covid sindroma – osnovna znanja za medicinske sestre

Ass. dr sc. med. Dejan Živanović

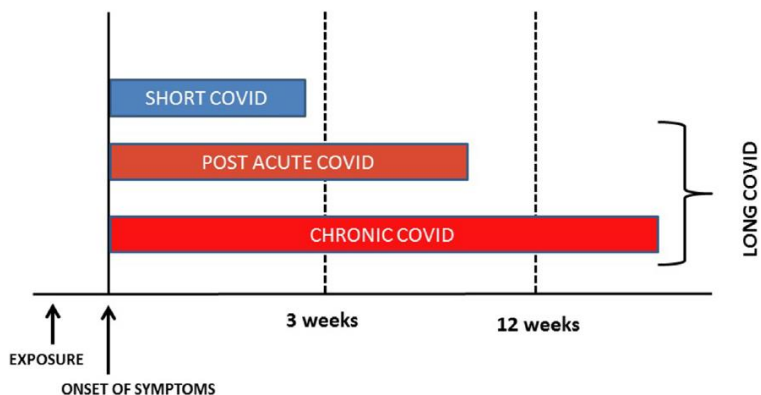
Uvod

I pri kraju treće godine svog trajanja, pandemija bolesti COVID-19 je i dalje gorući globalni zdravstveni problem, sa preko 618 miliona detektovanih slučajeva u svetu, i preko 6,5 miliona umrlih usled komplikacija ove bolesti sredinom septembra 2022. godine. U Republici Srbiji je zabeleženo oko 2,3 miliona slučajeva, sa oko 10.700 umrlih. Usled pojave novih sojeva virusa SARS-CoV-2 koji izazivaju lakše kliničke manifestacije bolesti kao i procesu vakcinacije kojom je veliki broj ljudi stekao veštački imunitet, stope smrtnosti usled bolesti COVID-19 na globalnom nivou su u padu, a s tim se istovremeno i smanjuje strah ljudi od pandemije. Istovremeno je sve više ljudi koji je preležao akutnu fazu bolesti. Iako će se većina bolesnika nakon primenjene terapije u potpunosti oporaviti, određen broj bolesnika nakon preležane infekcije i dalje ima pojedine tegobe, te se danas sve više govori o tzv. „post-akutnom COVID-19 sindromu“ (*post-acute COVID-19 syndrome, PACS*) odnosno „produženom Covidu“ (*long COVID*). Usled sve učestalijeg javljanja ovakvih bolesnika, pojedini istraživači govore o pandemiji unutar pandemije.

Definicija

Može se reći da neko ima produženi Covid ako ispoljava određene simptome i/ili znakove bolesti i nakon 4 nedelje od akutne infekcije. U zavisnosti od trajanja simptoma pacijenti se mogu klasifikovati u dve kategorije – kod subakutne forme prošlo je 3-12 nedelje od akutne Covid-19 infekcije, a kod hronične više od 12 nedelja (slika 1). Ti simptomi mogli su postojati i tokom lečenja akutne infekcije, da bi se potom održavali u narednom periodu, ili se mogu javiti *de novo*, a pri čemu se ne mogu objasniti alternativnim dijagnozama.

Najčešći simptomi koje bolesnici ispoljavaju, poređani prema učestalosti, su malaksalost (31-58%), otežano disanje (24-40%), muskuloskeletni bol (9-19%), perzistentni gubitak čula mirisa i/ili ukusa (10-22%), kognitivne poteškoće (12-35%), poremećaji spavanja (11-44%), kašalj (7-29%) i bol u grudima (6-17%), a mogu se javiti tegobe praktično od bilo kog organskog sistema. Procenjuje se da 1/3 do 1/2 bolesnika (33-55%) koji su prethodno preležali akutnu infekciju Covid-19 mogu ispoljiti neke simptome PACS. Do njegovog ispoljavanja može doći i kod onih pacijenata koji su imali blagu kliničku formu akutne infekcije, kao i kod dece, dok bi se kod pacijenata koji su lečeni u jedinicama intenzivne nege trebalo razmotriti da li su dogodrajni simptomi posledica long-Covid-a ili sindroma post-intenzivne nege koji se može slično manifestovati. Iako najveći broj bolesnika pokazuje znake oporavka posle određenog vremenskog perioda, dugodrajni simptomi su se javljali i u prošlosti nakon epidemija SARS-CoV1 i MERS-CoV, sa njihovim trajanjem i 15 godina od prestanka akutne infekcije, što je svakako obeshrabrujuće uzevši u obzir sličnosti koje se javljaju između ovih i pandemije SARS-CoV-2.



Slika 1. Klasifikacija Long Covid sindroma na osnovu trajanja simptoma

Patogeneza

Pravi razlozi za nastanak long Covid-a nisu u potpunosti poznati, mada se predlaže više različitih mehanizama. Jedan od mogućih razloga je dugotrajno prisustvo virusa u organizmu, s obzirom da postoje dokazi o pozitivnim PCR testovima nazofaringealnog brisa i nakon 3-4 meseca od početka infekcije, a virus je detektovan u stolici pojedinih bolesnika i nakon 2-4 meseca, iako najveći broj bolesnika sa long-Covid-om ima negativan PCR na SARS-CoV-2. Takođe, smatra se da SARS-CoV-2 može dovesti do disfunkcije T i B limfocita, sa posledičnim patofiziološkim promenama sličnim onim koje postoje u autoimunim bolestima, a što može doprineti nastanku long Covid-a. Svakako da i protraževano stanje sistemske inflamacije, dugotrajan oporavak organa koji su oštećeni tokom akutne infekcije, neurotropizam virusa, kao i socijalne i ekonomske posledice doprinose manifestacijama ovog sindroma.

Faktori rizika

Faktori rizika za ispoljavanje radioloških i kliničkih manifestacija long-Covid-a nakon 2-3 meseca na plućima, jetri, bubrezima i srcu su povišene vrednosti D dimera, CRP, neutrofila, prokalcitonina i IL-6, a smanjene vrednosti limfocita tokom akutne faze bolesti. U pojedinim studijama zabeležena je veća učestalost simptoma nakon akutne faze bolesti kod osoba ženskog pola, starijih osoba, onih koji su imali više od 5 simptoma tokom akutne bolesti, koji su imali težu kliničku sliku i duži boravak u bolnici, kao i kod onih sa prethodnom dijagnozom depresije i anksioznosti, ali i drugih psihijatrijskih oboljenja.

Dijagnoza/diferencijalna dijagnoza

Postavljanje dijagnoze long-Covid bi trebalo da se zasniva na principu isključenja. To znači da je potrebno razmotriti da li su simptomi posledica nekih drugih bolesti ili stanja koja imaju slične manifestacije, poput nekih maligniteta ili komplikacija akutne infekcije Covid-19 (venski tromboembolizam, miokarditis, perikarditis, encefalitis isl.). U te svrhe korisno je sprovesti odgovarajuće dodatne dijagnostičke postupke. Laboratorijski nalazi koji bi trebalo biti prikupljeni kod long-Covid bolesnika podrazumevaju: parametri kompletne krvne slike, C reaktivni protein (CRP), parametri jetrene i bubrežne funkcije. U većini slučajeva ovi parametri će biti u fiziološkim

vrednostim, dok patološke vrednosti mogu usmeriti kliničara na alternativne metode. U skladu sa manifestacijama long-Covida, nekada je potrebno proširiti laboratorijske pretrage. Tako, kod pacijenata sa kardiološkim manifestacijama bi trebalo odrediti vrednost pojedinih kardio-specifičnih parametara (kod oko 5% bolesnika moguće je da se jave povišene vrednosti troponina T, a kod 10% NT-proBNP), kod sumnje na tireoiditis hormone tireoidne žlezde i markere inflamacije itd. Vrednosti D-dimera mogu da ostanu povišene i više od dva meseca nakon akutne infekcije, a njegovo određivanje se ne preporučuje u odsustvu simptoma koji bi ukazivali na razvoj venske tromboembolije.

Kliničke manifestacije

Najčešće manifestacije long-Covid-a potiču od strane respiratornog sistema. Međutim, u okviru produženog Covida mogu se javiti manifestacije od strane praktično svih organskih sistema, tako da je potrebno sagledati stanje pacijenta iz aspekta više specijalnosti. Pored značajnih zdravstvenih somatskih posledica, kod značajnog broja bolesnika mogu se javiti i brojni psihološki problemi, kao i ekonomske poteškoće, što sve zajedno dovodi do lošijeg kvaliteta života (kod oko polovine bolesnika), kao i otežano vraćanje pacijenta svojim redovnim obavezama i zaposlenju.

Plućne manifestacije Long Covid sindroma

Kada su se slučajevi infekcije sa SARS-CoV-2 početkom 2020. godine počeli javljati širom sveta, zdravstveni sistemi zemalja su se suočili sa brojnim izazovima. Prvobitne aktivnosti bile su usmerene pre svega na sprečavanje prenošenja infekcije sa osobe na osobu, što je rezultiralo brojnim javnozdravstvenim akcijama u cilju edukacije ljudi kako da koriste mere lične zaštite, dezinfekciona sredstva, a od velikog značaja su bile i ne-zdravstvene mere poput uvođenja lock-down-a. Istovremeno, zdravstveni profesionalci su se suočavali sa izazovima lečenja do tada nepoznate bolesti, što je rezultiralo i donošenjem brojnih nacionalnih vodiča za lečenje ove bolesti (u Srbiji je aktuelna 13. revizija Nacionalnog vodiča iz decembra 2021. godine). I pored lečenja akutne infekcije, kod velikog broja bolesnika ostaju odgovarajuće posledice koje zahtevaju dalje lečenje i praćenje. Pulmolog bi trebalo da ima jedno od vodećih mesta u lečenju ovih pacijenata, s obzirom da su česte manifestacije COVID-19 bolesti u vidu virusne intersticijske pneumonije koja može dovesti i do akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), a ključnu ulogu u lečenju jedne od komplikacija COVID-19 pneumonije – plućne fibroze.

U patogenezi COVID-19 postoji jedna složena interakcija između samog virusnog uzročnika, hiperinflamatornog sindroma kojeg izaziva, aktivacije koagulacionog sistema i sistema renin-angiotenzin (RAS). SARS-CoV-2 započinje patogenetske mehanizme inficirajući alveolarne epitelne ćelije (pneumociti tip II), u koje ulazi vezujući se za receptor za angiotenzin-konvertujući enzim 2 koji se nalazi na površini ovih ćelija. Pored svojih uloga u povećanju krvnog pritiska, angiotenzin II (RAS) ima ulogu i u stimulaciji inflamacije i fibroze. Sa razmnožavanjem virusa u ovim ćelijama iz njih se sekretuju brojni citokini i hemokini, koji pokreću složen lokalni i sistemski inflamatorni odgovor domaćina. Najpre dolazi do akumulacije imunoloških ćelija u alveolarnim prostorima (pre svega makrofagi i neutrofili) koje dodatno stvaraju citokine i hemokine, poput IL-6 i TNF alfa, a kao krajnji odgovor organizma u sprečavanju umnožavanja virusa je apoptoza pneumocita, nakon čega se osobađa velika količina proinflamatornih faktora („citokinska oluja“).

Sve je to praćeno i povećanom aktivacijom koagulacionog sistema usled oštećenja endotelnih ćelija u krvnim sudovima pluća („in situ“ tromboza) koji zajedno sa prekomernim inflamatornim odgovorom dovodi do oštećenja alveolarno-kapilarne barijere, što dovodi do oštećenja pluća sa nastankom intersticijske pneumonije i eventualnog razvoja ARDS.

Iako će mali procenat od ukupnog broja obolelih umreti kao posledica COVID-19, najveći broj pacijenata, uključujući i one koji su bili hospitalizovani, će se oporaviti. Međutim, otpust iz bolnice vrlo često i ne znači kraj lećenja COVID-19, s obzirom na brojne posledice koje se mogu javiti kod ovih pacijenata u daljem toku, a jedna od značajnih je prisustvo plućne fibroze, tj, intersticijske bolesti pluća usled Covid-19 infekcije. Plućna fibroza nastaje najverovatnije kao odgovor organizma na oštećenje plućnog tkiva koje se dešava tokom akutne inflamacije u plućima (oštećenje endotelnih ćelija, oštećenje plućnog epitela, ARDS, oštećenje pluća usled mehaničke ventilacije), a prema nekim dokazima ulogu u njenom nastanku mogu imati i autoimuna antitela. Manifestuje se aberantnom reparacijom i akumulacijom vezivnog tkiva u plućnom intersticijumu, što dovodi do narušavanja plućne arhitektonike sa smanjenom vazdušnosti pluća, oštećenom gasnom razmenom i redukcijom plućne vaskulature. Za razliku od idiopatske plućne fibroze gde su plućne promene ireverzibilne i progresivne, postojeći dokazi ukazuju da je plućna fibroza nakon Covid-19 infekcije neprogresivna, sa reverzibilnim komponentima. To znači da će se veliki deo pacijenata sa uoćenim fibrozirajućim promenama u plućima spontano oporaviti, dok kod manjeg broja pacijenata će te promene perzistirati ili progredirajući. Neki autori smatraju da je pogrešno koristiti izraz „fibroza“, već da je prikladnije koristiti termin „post-Covid intersticijska bolest pluća“ ili „post-Covid plućne sekvele“, kako bi se naglasilo da fibroza pluća nije progresivna i da se može povući tokom vremena.

Fibroza pluća će se najčešće razviti kod onih pacijenata koji su imale tešku kliničku formu COVID-19 pneumonije koja je zahtevala primenu oksigeoterapije putem neinvazivne ili invazivne ventilacije ili koji su imali duži boravak u jedinicama intenzivne nege. U pitanju su pre svega teška oštećenja pluća koja su rezultirala nastankom ARDS-a. Od ranije je poznata činjenica da pacijenti nakon ARDS-a izazvanih drugim mehanizmima mogu razviti neprogredirajuću plućnu fibrozu (npr. nakon infekcije virusom influence, kao i u prethodnim pandemijama usled SARS-CoV-1 i MERS-CoV virusa). Moguće je da se plućna fibroza razvije iako u akutnoj fazi bolesti nije bilo ARDS. Plućna fibroza se češće javlja i kod pacijenata koji su imali vensku tromboemboliju (DVT ili PTE) kao komplikaciju, kod osoba starije životne dobi, muškog pola, sa multiplim komorbiditetima (pre svega šećerna bolest, hronične kardiovaskularne i respiratorne bolesti), aktivnih pušača i hroničnih alkoholičara. Laboratorijski markeri za koje se pokazalo da mogu biti prediktor razvijanja plućne fibroze su snižene vrednosti limfocita i interferona-gama, kao i povišene vrednosti LDH, CRP, sedimentacije eritrocita, neutrofila, IL-6 i D-dimera tokom akutne faze bolesti.

Procena postojanja plućne fibroze radi se najranije nakon 2-4 meseca od postavljanja dijagnoze infekcije sa SARS-CoV-2. Evaluacija suspektnih pacijenata podrazumeva procenu kliničkih manifestacija, oštećenje plućne funkcije i patoloških promena u plućima.

Procena kliničkih simptoma i znakova – simptomi na koje se bolesnici najčešće žale su osećaj otežanog disanja, nepodnošenje fizičkog napora, suv kašalj. Prilikom fizikalnog pregleda mogu se

javiti rano- i kasnoinspirijumski pukoti nad plućima. Mora se voditi računa da simptomi koje pacijenti imaju mogu biti posledica post-kovid sindroma, a da pri tom pacijenti nemaju fibrozu pluća. Takođe, potrebno je isključiti postojanje i drugih oboljenja koja se mogu slično klinički manifestovati, poput srčane dekompenzacije, novonastala infekcija respiratornog sistema, plućna tromboembolija, manifestacije HOBP, hronične anemije, sistemske bolesti vezivnog tkiva isl.

Ispitivanje plućne funkcije – pacijenti sa suspektom post-Covid fibrozom pluća treba da urade kompletno ispitivanje plućne funkcije. Spiropletizmografski nalaz može da bude uredan, ili da ukazuje na prisutan restriktivan poremećaj ventilacije (vrednost forsiranog vitalnog kapaciteta – FVC i totalnog plućnog kapaciteta – TLC ispod 80%). Kapacitet difuzije pluća za ugljen-monoksid je obično snižen (DLCO ispod 80%). Gasne analize u mirovanju mogu biti očuvane, ili ukazivati na različit stepen hipoksemije, odnosno respiratorne insuficijencije, dok se prilikom opterećenja obično beleži pad vrednosti PaO₂ i SpO₂. Šestominutni test šetnje je takođe važna metoda za ispitivanje plućne rezerve, a nalaz je često patološki u pogledu kraće pređene distance u odnosu na predviđeno, kao i desaturacije i zamaranja prilikom hoda. Stepenu oštećenja plućne funkcije (procenjen na osnovu vrednosti DLCO) može biti povezan sa obimnosti plućnih promena koje se vide na HRCT-u, kao i stepenu težine kliničke slike akutne infekcije. Čak i nakon blage do umerene kliničke slike Covid-19 moguće je da kod 10% bolesnika zaostanu snižene vrednosti DLCO.

Veliki broj studija sprovedenih od sada pokazao je da je sniženje kapaciteta difuzije (DLCO) najkonzistentniji nalaz u praćenju bolesnika nakon Covid-19 infekcije. U skorašnjoj meta analizi iz 2022. (Lee i saradnici, 2022) u kojoj je sagledavana plućna funkcija nakon 6 i 12 meseci od preležane infekcije, u 30 analiziranih studija pokazano je da nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,115$) u procentu pacijenata koji su imali snižen DLCO nakon 12 meseci (31%, 95% CI 21-40%), odnosno nakon 6 meseci (39% 95% CI 34-45%). Restriktivni poremećaj ventilacije je u toj meta-analizi zabeležen u dosta manje slučajeva, sa sniženim vrednostima FVC prisutnim kod 13% bolesnika nakon 6 meseci i 5% nakon 12 meseci, a ova razlika je statistički značajna ($p=0,006$). To znači da je kod ovih pacijenata nalaz oštećene plućne difuzije konstantan tokom jednogodišnjeg praćenja, dok je došlo do poboljšanja restriktivnog poremećaja ventilacije. Potencijalno objašnjenje za ovakve rezultate može biti to što se promene u plućnom parenhimu koje se manifestuju restriktivnim poremećajem ventilacije mogu tokom vremena povući, dok vaskulopatske promene nastale usled oštećenja plućnih krvnih sudova, a koje se održavaju na vrednost DLCO mogu perzistirati.

Imaging dijagnostika – na postojanje plućne fibroze može se posumnjati ako postoji nepotpuna radiološka regresija promena u plućnom parenhimu na RTG snimku grudnog koša. Ipak, visoko-senzitivna kompjuterizovana tomografija (HRCT) pluća je mnogo specifičnija i senzitivnija metoda za detekciju plućne fibroze. Nalazi koji ukazuju na njen razvoj su: subpleuralne retikularne abnormalnosti, tracione bronhiektazije/bronhiektazije i/ili sačasto pluće.

Prema dostupnim podacima, najveći broj bolesnika će nakon godinu dana od postavljanja dijagnoze Covid-19 infekcije imati radiološku regresiju inflamatornih promena u plućima (koje se manifestuju GGO ili konsolidacijama), dok je u različitim istraživanjima prisustvo plućne fibroze zabeleženo od 9 do 70% bolesnika. Ovako širok opseg govori u prilog heterogenosti sprovedenih

studija, u kojima su učestvovali bolesnici sa različitom težinom kliničke slike, postojali su različiti vremenski periodi u kojima su oni praćeni, sama detekcija fibroze na HRCT-u pluća je drugačije definisana u različitim studijama. U meta-analizi 15 studija (Watanabe i saradnici, 2022), fibrozne promene na HRCT-u su viđene kod 24% bolesnika nakon 6 meseci, odnosno 21% nakon 12 meseci. U prethodno pomenutoj meta analizi (Lee et al., 2022) prisusto plućne fibroze na HRCT-u zabeleženo je kod 36% bolesnika nakon 6 meseci od početka Covid-19, odnosno kod 26% nakon 12 meseci, međutim ta razlika nije bila statistički značajna ($p=0,290$), što znači da se tokom vremena nije bitnije promenio procenat bolesnika sa prisutnom plućnom fibrozom. Pacijenti koji su imali težu klinički sliku, starije osobe i aktivni pušači su imali veću prevalencu plućne fibroze. U ovoj analizi je pokazano je i da je 34% bolesnika imalo promene po tipu mlečnog stakla na HRCT-u, što je najčešće odraz pneumonije u fazi organizacije, dok je 43% bilo bez radioloških promena, a procenat ovakvih bolesnika je bio veći nakon 12 meseci praćenja. Sve ovo govori u prilog činjenice da nisu sve promene definitivne i da se mogu vremenom povući. Stoga, da li se i kod post-Covid plućne fibroze može govoriti o inflamatornim i fibrozirajućim formama još uvek je rano govoriti, s obzirom da perzistentne GGO promene mogu ukazivati na nezrelu fibrozu a ne inflamaciju, kao i na mogućnost remodelovanja i regresije fibroznih promena, ali u dosta sporij stopi.

Ono što je od velikog značaja u kliničkoj praksi je razmotriti činjenicu da je pacijent koji se prezentuje kao plućna fibroza nakon preležane Covid-19 pneumonije imao promene u plućima u sklopu neke od intersticijskih bolesti pluća i pre infekcije sa SARS-CoV-2, ali da takav poremećaj nije bio dijagnostikovao, kao i činjenica da je infekcija sa SARS-CoV-2 bila okidač za nastanak neke od poznatihILD. U te svrhe neophodna je pre svega iscrpna anamneza i opšti fizikalni pregled bolesnika. Iz anamneze trebalo bi se saznati da li je bolesnik i pre Covid-19 infekcije ispoljavao simptome i znakove intersticijskih bolesti pluća (otežano disanje, pre svega u naporu, suv kašalj, brzo zamaranje), a da im nije pridavao pažnju ili ih je prepisivao nekim drugim razlozima (pušenju, pridruženim bolestima, pre svega kardiovaskularne geneze). Potom je potrebno uzeti detaljnu ličnu anamnezu, sa akcentom na korištenim lekovima do sada (s obzirom da se pojedini lekovi povezuju sa nastankomILD), porodičnu anamnezu (postojanje familijarnog javljanja plućnih fibroza), kao i socio-demografsku anamnezu (podaci o izloženosti pojedinim faktorima iz spoljašnje sredine koji bi mogli uticati na nastanakILD). U fizikalnom pregledu prisustvo batičastih prstiju bi moglo da ukaže na dugotrajne trajanje respiratornih simptoma koje se ne bi moglo dovesti u vezu sa skorašnjom Covid-19 infekcijom. Kod svih pacijenata je poželjno utvrditi postojanje kliničkih i laboratorijskih pokazatelja koji bi upućivali na postojanje sistemskih bolesti vezivnog tkiva.

Mnogi stručnjaci ističu veliki značaj serijskog praćenja plućne funkcije i HRCT tokom prve godine od akutne infekcije. Neophodno je za svakog pacijenta individualno napraviti plan daljeg praćenja i kontrolisanja nakon lečenja Covid-19 infekcija. Taj plan praćenja bi trebao da se zasniva na težini kliničke slike Covid-19 pneumonije (pre svega na osnovu toga da li je lečen ambulantno/hospitalno, odnosno da li je primenjivana invazivna ventilacija ili ne), vrsti i opsežnosti promena u plućnom parenhimu viđenih na HRCT-u pluća, nalazima plućne funkcije (pacijenti kod kojih se respiratorna insuficijencija i poremećaj kapaciteta difuzije sporije normalizuju zahtevaju veću pažnju), kao i na osnovu samog subjektivnog statusa pacijenta,

njegovog opšteg stanja i pridruženih bolesti. Prema preporuka Britanskog torakalnog udruženja, pacijenti koji su imali težak oblik Covid-19 pneumonije bi trebali da posle tri meseca urade kompletno ispitivanje plućne funkcije, dok oni sa umereno teškom i blagom kliničkom slikom u slučaju održavanja patološkog nalaza na RTG snimku grudnog koša. U slučaju oštećene plućne funkcije savetuje se HRCT pluća i upućivanje bolesnika specijalisti za ILD.

Uloga antifibrotske i imunomodulatorne terapije u lečenju post-Covid plućnih fibroza trenutno nije poznata. Iako se **antifibrotici** pirfenidon i nintedanib već duže vreme koriste za lečenje idiopatske plućne fibroze, a nintedanib od skoro i za druge progredirajuće hronične intersticijske bolesti, još uvek nema naučnih dokaza o njihovoj upotrebi kod lečenja post-Covid fibroze pluća. Međutim, u toku je nekoliko studija koje se bave efektom antifibrotika na post-Covid fibroze i njihovi rezultati se očekuju s nestrpljenjem. I pirfenidon i nintedanib imaju antiinflamatorno dejstvo pa postoje podaci o njihovom korišćenju u akutnoj fazi bolesti. Pirfenidon ima i antioksidativno dejstvo koje bi moglo doprineti saniranju virusne infekcije, te su pojedina ispitivanja podržala korišćenje antifibrotika u prvoj nedelji pojave ARDS. Ono što bi moglo da predstavlja problem je činjenica da oba antifibrotika imaju hepatotoksični efekat koji može pogoršati često već prisutnu virusno uzrokovanu hepatalnu disfunciju. Još uvek nije jasno da li **antivirusni lekovi** mogu sprečiti remodelovanje plućnog parenhima niti koji je od trenutno korišćenih lekova najefikasniji u tome. **Imunomodulatorni lekovi** koji bi delovali ciljano na citokine koji se ekcesivno produkuju tokom Covid-19 infekcije i doprinose razvoju fibroze (mTOR inhibitori – sirolimus, inhibitori IL-6-tocilizumab i JAK inhibitori - baricitinib) su predmet budućih istraživanja, s obzirom na pokazane pozitivne efekte na animalnim modelima. Primena **glikokortikoida** kod pacijenata koji zahtevaju kiseoničnu terapiju i ventilatornu podršku u RECOVER studiji pokazala je na povoljne efekte lečenja. Prema Nacionalnom vodiču za lečenje Covid-19 infekcije Srbije ne preporučuje se upotreba kortikosteroida kod asimptomatskih i lakših formi bolesti, a savetuje se kod onih sa umereno teškom radi ukoliko postoje znaci pogoršanja kliničkog stanja, a u cilju sprečavanja progresije bolesti, a u trajanju od 10 dana. Klinička iskustva, a i rezultati pojedinih kliničkih studija pokazuju da pojedini pacijenti u post-Covid praćenju imaju koristi od produžene primene glikokortikoida, ali njihov efekat je samo na aktivne promene u plućnom parenhimu (po tipu mlečnog stakla na HRCT-u, tj u fazi pneumonije u organizaciji), dok oni ne mogu imati uticaj na već nastalu plućnu fibrozu. Uloga **plućne rehabilitacije** je od velikog značaja, sa lakim aerobnim vežbama čija se težina postepeno povećava u skladu sa oporavkom organizma, uz prateće bihejvioralne modifikacije i psihološku podršku u cilju poboljšanja mentalnog stanja. Povoljan efekat rehabilitacije se može ogleđati u poboljšanim rezultatima prilikom ispitivanja plućne funkcije, ali i na testovima koji procenjuju kvalitet života bolesnika i stepen anksioznosti.

Ostale manifestacije Long Covid sindroma

Brojne **neurološke manifestacije** su prijavljivane od strane bolesnika sa post-Covid sindromom, a veruje se da nastaju kao posledica neurotropizma virusa koji se može širiti transsinaptičkim putem i dovesti do apoptoze nervnih ćelija. Kako su u pitanju ćelije koje inače nemaju sposobnost regeneracije, moguće je da nastanu dugotrajne promene. Najčešće se radi o glavoboljama, oštećenju funkcije pamćenja, otežanom koncetrisanju, kao i kognitivnom oštećenju u više domena.

U neurološke komplikacije se takođe ubrajaju i gubitak ili oštećenje funkcije mirisa i ukusa, s obzirom da oni nastaju kao posledica patološkog efekta virusa SARS-CoV-2 na prvi, sedmi i deseti kranijalni nerv koji učestvuju u prenosu mirisnih i ukusnih draži ka centralnom nervnom sistemu. Metabolička i strukturalna oštećenja mozga mogu se detektovati kod bolesnika nakon tri meseca od akutne infekcije pomoću magnetne rezonance ili PET/CT-a, ali se ovi pregledi ne preporučuju kao rutinski, već samo nakon individualne procene bolesnika. Još uvek nisu sprovedene randomizirane kliničke studije u kojima su ispitivani efekti pojedinih farmakoloških agenata na tretman neuroloških simptoma, mada se u literaturu pominju derivati flavonoida, kanaboidi i metilen plavo kao lekovi koji bi svojim mehanizmom delovanja mogli pomoći u olakšavanju ovih simptoma. Poremećaji mirisa mogu se spontano povući, ali trening čula mirisa, prestanak pušenja cigareta, kao i pojedine farmakološke intervencije (npr. intranazalni kortikosteroidi) mogu imati povoljnih efekata.

Mentalne posledice su takođe jedne od često prijavljivanih od strane bolesnika koji su preležali na Covid-19 infekciju, a naročito su izražene kod onih koji su imali težu kliničku sliku i direktno su povezane sa strahom od nepovoljnog ishoda bolesti. Pored toga, na njihov nastanak utiče i stanje izolovanosti i karantnin koji su bili jedan od vidova borbe protiv prenošenja infekcije u početnim stadijuma pandemija, kao i ekonomske posledice koje su nastale usled gubitka posla i nezaposlenosti. Otuda i ne čudi to što se kod svakog trećeg preživelog bolesnika od Covid-19 pneumonije javi generalizovani anksiozni poremećaj, kod svakog četvrtog poremećaji spavanja, svakog petog depresija, a svakog osmog posttraumatski stresni poremećaj. Tretman ovih poremećaja bi trebao da se sporovodi prema standardnim metodama lečenja (psihoterapija i farmakoterapija).

Kardiovaskularne posledice infekcije Covid-19 mogu biti brojne, naročito ako se uzme u obzir da je u pitanju hiperkoagulabilno stanje, sa velikim procentom trombotskih dešavanja tokom akutnog Covid-19. Pored toga, i nakon saniranja akutne infekcije mogu se javiti ili perzistirati kardiološke tegobe, najčešće u formi palpitacija, tahikardije i bola u grudima kao posledica inflamacije miokarda i posledičnog ventrikularnog remodelovanja. Akutni infarkt miokarda ili srčana insuficijencija uglavnom nisu u literaturi povezivani sa long-Covid sindromom. Kod asimptomatskih pacijenata nakon 1-3 meseca od akutne infekcije na ehokardiografiji zabeležene su abnormalnosti poput dijastolne disfunkcije ili povišene vrednosti RVSP koje bi ukazivale na mogućnost postojanja plućne hipertenzije, dok se abnormalnosti na magnetnoj rezonanci srca mogu videti kod 19-71%, pri čemu su uglavnom reverzibilnog karaktera.

Malaksalost i osećaj zamora su među najčešćim simptomima koje prijavljuje i do polovina bolesnika nakon preležane Covid-19 infekcije. Drugi opšti simptomi, poput bolova u mišićima i zglobovima, simptomi slični gripu, generalizovani bol, gubitak telesne mase, su uz respiratorne simptome najprisutniji među bolesnicima sa long-Covid-om. Sa njima su obično pridruženi i otežana pokretljivost i smanjena tolerancija fizičkog napora.. Od ostalih manifestacija, vredno je pomenuti povećanu učestalost stimačnog bola, smanjenog apetita, dijareje, mučnine i povraćanja kao gastrointestinalnih manifestacija kod pacijenata sa long-Covid-om, dok su ređe prijavljivani gubitak kose, kožni osipi i suvoća grla, kao i bol u ušima i smetnje sa vidom.

Zaključak

Danas je na snazi veliki broj smernica, preporuka, vodiča i primera iz kliničke prakse za menadžment akutne infekcije Covid-19. Međutim, trenutno nisu dostupne jasne smernice za negu ili oporavak nakon preležane akutne infekcije virusom SARS-CoV-2, a postoji a primetan nedostatak informacija i strategija o tome kako proceniti i upravljati pacijentima nakon njihove akutne epizode Covid-19. Stoga je potrebno intenzivirati klinička ispitivanja u ovoj oblasti kako bi se došlo do preciznih smernica koje bi olakšale tegobe obolelima.

Kliničko lečenje PASC podrazumeva da se sagleda pacijent u celini, vodeći računa o lečenju kako post-akutnih simptoma Covid-19, tako i već postojećih ili novih komorbiditeta. Zbog toga se preporučuje osnivanje multidisciplinarnih klinika gde bi se na jednom mestu mogle pružiti sve zdravstvene usluge koje bi ovakvom pacijentu trebale, čime se izbegava višestruko upućivanje bolesnika na različite specijalističke preglede i podstiče ostvarivanje sveobuhvatne nege. Ovakve klinike bi trebale da uključuju usluge pružene od strane pulmologa, kardiologa, neurologa, lekara opšte medicine (iz primarne zdravstvene zaštite ili rehabilitacione medicine), neuropsihologa ili neuropsihijatra, fizioterapeuta, radnog terapeuta, govornog i jezičkog terapeuta, dijetetičara, kao i medicinske sestre.

Literatura

Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576-578.

Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605.

Panda S, Mohamed A, Sikka K, et al. Otolaryngologic manifestation and long-term outcome in mild COVID-19: experience from a tertiary care centre in India. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;73(1):1-6.

Rosales-Castillo A, de Los Ríos CG, García JDM. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Medicina Clinica.* 2021;156(1):35.

Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4): 396-398.

Qu G, Zhen Q, Wang W, et al. Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: a multicenter follow-up study. *J Clin Nurs.* 2021;30(11-12):1742-1750.

Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, Lekoubou A, Oh JS, Ericson JE, Ssentongo P, Chinchilli VM. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2128568.

Mehta P, Rosas IO, Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med.* 2022 Sep 8:1-4.

Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Jun;15(6):791-803.

Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021 Jul-Aug;27(4):328-337.

Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2022 Sep 6;23(1):233.

Fabbri L, Moss S, Khan FA, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2022:thoraxjnl-2021-218275.

Watanabe A, So M, Iwagami M, Fukunaga K, Takagi H, Kabata H, Kuno T. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2022 Aug;27(8):605-616.

Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754.

Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, Gkrania-Klotsas E, Landi F, Stahl JP, Yahav D. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jul;28(7):955-972.