

# A poszt-COVID-19-szindróma (long-COVID) tünetei és a rehabilitáció lehetőségei

Kupovits Tünde Rita

Hévízi Szent András Reumakórház és Gyógyfürdő, Hévíz

Manapság a járványok korát éljük. Egyre több és egyre súlyosabb járvány jelenik meg. A 2019. évi koronavírus-betegség (COVID-19) rendkívül fertőző betegség, amelyet a súlyos akut légúti szindrómát okozó új koronavírus (SARS-CoV-2) idéz elő. A vírus feltételezhetően denevérről terjedt át az emberre. A *Rhinolophus sinicus* egyik vírusa 80%-os, míg a *Rhinolophus affinis* vírustörzse 96%-os hasonlóságot mutatott a SARS-CoV-2-vel. A COVID-19-fertőzés emberről emberre történő átvitele a betegek elkülönítéséhez vezetett. A betegség a globalizált utazások következtében világszerte elterjedt, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) világjárványnak nyilvánította, ma pedig jelentős közegészségügyi problémaként tartják számon. A fertőzés okozta akut tünetek mellett a pácienseknek és a társadalomnak szembesülnie kell a vírusfertőzés hosszú távú egészségkárosító szövődményeivel is, mely állapotot poszt-COVID-19-szindrómának (angolul: long-COVID) neveznek. A posztakut-COVID-19-szindrómán belül két szakaszt különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közötti szubakut-COVID-19-szindrómát és a 12 héten túl is fennmaradó tünetekkel jellemzett poszt-COVID-19-szindrómát. A betegséget a tünetek sokféle skálája jellemzi, amelyek több szervrendszerre is kiterjednek. A panaszok kezelése elsősorban a tünetek kezeléséből, valamint multidiszciplináris rehabilitációból áll. A COVID-19 elleni védőoltás a világjárvány mérséklésének egyik legfontosabb eszköze. Az elmúlt évek kiterjedt kutatásai igazolják a COVID-19-vakcinák hatékonyságát. Nemzetközi tanulmányok kimutatták, hogy a vakcina protektív tényezőnek bizonyult a hosszan tartó COVID-tünetekkel szemben. Az összefoglaló tanulmányban irodalmi adatok alapján áttekintettem a COVID-19 tüneteit, epidemiológiáját, átvitelét, patogenezisét, továbbá a poszt-COVID-19-szindróma egyes szervrendszerekre gyakorolt hatásait, a rehabilitáció lehetőségeit és a vakcinák hatását a tünetek kialakulására.

Orv Hetil. 2024; 165(33): 1266–1274.

**Kulcsszavak:** SARS-CoV-2, COVID-19, poszt-COVID-19-szindróma, long-COVID, rehabilitáció, COVID-19-oltások

## Symptoms and options in rehabilitation of post-COVID-19 syndrome (long-COVID)

Today we live in the age of epidemics. More and more serious epidemics are appearing. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a highly contagious disease caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). The virus probably spread from bats to humans. One virus of *Rhinolophus sinicus* showed 80% similarity, while the virus strain of *Rhinolophus affinis* showed 96% similarity with SARS-CoV-2. Human-to-human transmission of the COVID-19 infection has led to the isolation of patients. Due to globalized travel, it has spread worldwide, the World Health Organization (WHO) declared it a pandemic, and today it is considered a major public health problem. Besides the acute symptoms after infection, patients and society are also being challenged by long-term health complications associated with COVID-19 including the post-COVID-19 syndrome, also known as long-COVID. Within the post-acute COVID-19 syndrome, two stages are distinguished: subacute COVID-19 between 4 and 12 weeks after acute infection and post-COVID-19 syndrome characterized by symptoms that persist beyond 12 weeks. It is characterized by a wide range of symptoms that affect several organ systems. Treatment of complaints consists primarily of symptomatic treatment and multidisciplinary rehabilitation. Vaccination against COVID-19 is one of the most important means of mitigating the pandemic. Extensive research in recent years has confirmed the effectiveness of the COVID-19 vaccines. International studies have shown that the vaccine has proven to be a protective factor against long-lasting COVID symptoms. In this review, the symptoms, epidemiology, transmission, pathogenesis of COVID-19 as well as the effects of the post-COVID-19 syndrome on certain organ systems, its rehabilitation, and the effect of vaccines on the development of symptoms are highlighted.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, long-COVID, rehabilitation, COVID-19 vaccines

Kupovits TR. [Symptoms and options in rehabilitation of post-COVID-19 syndrome (long-COVID)]. *Orv Hetil.* 2024; 165(33): 1266–1274.

(Beérkezett: 2024. május 30.; elfogadva: 2024. június 19.)

### Rövidítések

6MWD = (6-minute walk distance) 6 perces sétatávolság; ACE2 = (angiotensin-converting enzyme 2) az angiotenzin-konvertáló enzim 2-es típusa; CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) Amerikai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; cTn = cardialis troponin; EKG = elektrokardiográfia; H1N1 = a hemagglutinin 1-es és a neuraminidáz 1-es típusát tartalmazó vírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; HR = (hazard ratio) kockázati arány; MERS-CoV = (Middle East respiratory syndrome coronavirus) közel-keleti, légúti tünetegyüttest okozó koronavírus; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; mRNS = (messenger RNA) hírvívő RNS; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PEP = (positive expiratory pressure) pozitív kilégzési nyomás; PTSD = (post-traumatic stress disorder) poszttraumás stressz-zavar; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = (reverse transcription PCR) reverztranszkripció PCR; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A 2019. évi koronavírus-betegség (COVID-19) rendkívül fertőző betegség, amelyet az új koronavírus (SARS-CoV-2) okoz. Világszerte komoly közegészségügyi agályt jelent.

A betegséget okozó vírus feltételezhetően denevérről terjedt át az emberre, zoonosis eredetű. A genetikai szekvencia adatai azt mutatják, hogy a SARS-CoV-2 szoros rokonságban áll a *Rhinolophus* denevér populációiban található koronavírusokkal [1, 2].

A zoonosisok a gerinces állatokról az emberre természetes úton terjedő betegségek. Az új vagy újra támadó fertőző betegségek legalább 70%-a vadon élő állatoktól származik [3–5]. Az emberi populáció globális terjeszkedése és az állati élőhelyek elfoglalása az állatok és az emberek közötti érintkezési arány növekedéséhez vezetett [3, 5]. A globalizáció, az utazás és a kereskedelem megkönnyíti a terjedést, és biztosítja a nehezen ellenőrizhető járványok előfordulását a mérséklő intézkedések végrehajtása ellenére [5].

Az elmúlt évtizedben számos súlyos, kialakulóban lévő vírusos betegség társult a denevérekhez: a 2002-ben Kínában bejelentett súlyos akut légúti szindróma (SARS) a kínai patkós denevérekhez köthető, és az ezt követő, először 2012-ben bejelentett közel-keleti, légúti tünet-

együttest okozó koronavírus (MERS-CoV-) járvány szintén a denevérektől származhatott. Végül 2019-ben az újonnan felbukkanó SARS-CoV-2 súlyos megbetegedéseket okozott Kínában, Vuhanban, majd világméretű járványhoz vezetett [5].

Egy 2018. évi hosszú távú vizsgálat során kimutatták, hogy a SARS-vírushoz közeli rokon vírusok rendszeresen fertőznek embereket Kína Jünnan tartományában. Ezt szerológiai adatokkal kimutatták. Így idő kérdése volt csupán, hogy mikor alakul ki egy emberhez jól adaptált új vírus [6].

A WHO 2020 márciusában világjárványnak nyilvánította a COVID-19-járványt, ma pedig jelentős közegészségügyi problémaként tartják számon [7]. A SARS-2-es koronavírus a SARS-1-ként ismert vírus genetikai rokona. A két vírus genetikai állománya 80%-os azonosítást mutat. Szintén genetikai rokonai a MERS-CoV-nak. Mindhárom vírus a béta-koronavírusok közé tartozik [8–10].

A koronavírusok lipidburokkal rendelkező, egyszálú RNS-vírusok [11]. Az emberről emberre terjedést egyértelműen bizonyították, cseppfertőzéssel, fertőzött váladékokkal történő direkt vagy indirekt kontaktussal. Egyes közlemények már a teljesen tünetmentes hordozók által átadott fertőzésekről is beszámoltak [1, 12, 13].

Lappangási idejük átlagosan 5–6 nap. A betegség lázzal, köhögéssel, nehézlégzéssel, tüdőgyulladásra jellemző radiológiai eltérésekkel jár. Megnyilvánulhat enyhe, közepes és súlyos tünetekkel [11]. A leggyakoribb halálok a légzési elégtelenség. A vírus súlyos szervi elégtelenségeket okozhat [1].

A betegek diagnózisát legalább egy pozitív reverztranszkripció polimeráz-láncreakció (RT-PCR-) teszttel erősítik meg. A fertőzött emberek nagy része speciális kezelés nélkül felépül. A COVID-19-ben szenvedő betegek körülbelül 5%-a, a kórházba kerültek 20%-a tapasztal olyan súlyos tüneteket, amelyek miatt intenzív ellátásra van szükség. A kórházba került betegek több mint 75%-ának van szüksége oxigéntámogatásra [14].

A legelső bejelentett megbetegedést Magyarországon 2020. március 3-án erősítették meg. A járvány első 7 hetében elértük az első 100 halálos áldozatot [15].

A betegség súlyossága számos tényezővel függ össze, beleértve az idősebb kort, a komorbiditásokat – mint a cukorbetegség, az asztma, az artériás magas vérnyomás –, valamint az egyéni D-vitamin-szintet, a keringő

humán koronavírusokkal szembeni már meglévő immunitást a pandémia előtt, korábbi SARS-CoV-2-fertőzést [16].

A COVID-19 általános mortalitása nagyobb, mint akár a SARS-, akár a MERS-járványoké. A jelenlegi adatok valamivel alacsonyabb halálozási rátára utalnak, amely – úgy tűnik – 0,5–8% [9].

A halálozási kockázat exponenciálisan nő az életkorral. Egy tanulmány szerint tíz SARS-CoV-2-vel összefüggő halálesetből nyolc 65 évesnél idősebb embereknél következik be. A lehetséges okok közé tartozhat az immunrendszer sejtes és molekuláris elemeinek kevésbé hatékony működése, a komorbiditások nagyobb száma, az ellenálló képesség gyengülése [1].

## A poszt-COVID-19-szindróma

A poszt-COVID-19-szindróma világméretű hatása jelentős a közegészségügyi vonatkozásai és hosszú távú társadalmi-gazdasági következményei szempontjából [15].

Az akut fázist követően a betegek egy része hónapokon, sőt éveken át tartós szomatikus tüneteket tapasztal, beleértve az általános fáradtságot, ízületi és izomfájdalmat, légzési nehézséget, mellkasi fájdalmat [17]. Multi-szisztémás betegség, több szervrendszerre gyakorol hatást, valamint érrendszeri és véralvadási rendellenességeket okoz. A panaszok közel 65 millió embernél jelentkeznek világszerte. Mintegy 200 tünet köthető a poszt-COVID-19-szindrómához. Incidenciája 10–30%-ra becsülhető, míg a kórházi ellátást igénylő betegeknél elérheti a 70%-ot is, a beoltotaknál ez a szám 10–12% körüli. A legtöbb beteg a 36–50 év közötti korcsoportban fordul elő. A SARS-CoV-2 különböző változatai és a népesség átoltottsági szintje (és az azóta eltelt idő) befolyásolhatja a long-COVID kialakulását [18, 19].

Az akut fertőzés legfeljebb 4 hétig tart. A posztakut-COVID-19-szindróma a panaszok felléptét követő 4 héten túl is fennálló tünetek, károsodások összességét jelenti. Az utóbbin belül két szakaszt különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közötti szubakut-COVID-19-szindrómát és a 12 héten túl is fennmaradó poszt-COVID-19-szindrómát. A long-COVID elnevezés a folyamatosan fennálló tüneteket jelentő állapotra utal, az akut betegség kezdetétől akár hosszú hónapokig, évekig eltarthat [20].

Minél nagyobb számú az akut fázisban jelentkező tünet, annál nagyobb valószínűséggel alakul ki a későbbiekben a long-COVID. A kockázati tényezők között szerepelhet az életkor, társbetegségek megléte. Az előfordulás gyakorisága a nők esetében nagyobb, a halálozás viszont kisebb a férfiakhoz képest. Az összes társadalmi csoport közül az idősek a legérzékenyebb korosztály a morbiditás és a mortalitás tekintetében [15].

A vírusfertőzésen átesett emberek körülbelül 87%-ban 60 nap után legalább egy long-COVID-tünet jelentkezik, 32%-ukban egy vagy két tünet, míg 55%-ukban

három vagy több [18, 21]. Jelentkezhet még köhögés, bőrkiütés, szívdobogásérzés, fejfájás, kognitív diszfunkció.

A betegek nagy részének életét megnehezíti az alapvető napi tevékenységek elvégzése. *Paulés és mtsai* 56 országra kiterjedő kutatásukban 3762, long-COVID-ban szenvedő beteget mértek fel a fertőzés után 6 hónappal: az érintettek fele nem tudott teljes munkaidőben dolgozni a fáradtság, a rossz közérzet és a kognitív diszfunkció miatt [12].

A többszervi panaszok kialakulásához elsődlegesen a sejtkárosodás, a kifejezett természetes immunválasz, a gyulladáshoz vezető mediátorok nagy fokú termelődése, az erek gyulladása, a fokozott angiogenezis vezet [18, 20].

A long-COVID-ban szenvedő betegeknél a vírusból származó mRNS és tüskeprotein kimutatható egyes szervrendszerekben, megmaradhat a szöveti rezervoárokban. Ezek a rejtett vírustárolók ismételt immunválaszokat válthatnak ki [18].

## A poszt-COVID-19-szindróma által érintett szervrendszerek

**Légzőszervrendszer:** a legjellemzőbb tünetek a nehézlégzés, a köhögés, a belégzési zavar, az alvás közbeni légszomj, melyek akár 8 héten túl is fennmaradhatnak. A betegek 6–7%-ánál otthoni oxigéntámogatásra is szükség lehet [20, 22]. Csökkent diffúziós kapacitás, restriktív légzészavarra utaló légzésfunkciós lelet, a képalkotókon pedig tejüveghomály és fibrosis maradhat meg. 6 hónappal az akut fázis után a betegek felében látható még CT-n legalább egy laesio, a leggyakrabban tejüveghomály [20]. A légzőszervrendszeri tünetek hátterében a tartós gyulladás okozta tüdőszöveti és légúti károsodások állnak [23].

**Szív- és érrendszer:** a legjellemzőbb cardiopulmonalis tünetek a mellkasi fájdalom, a légszomj, valamint a cardiovascularis rendellenességek, a szívizomgyulladás, a szívinfarktusz, a jobb kamrai diszfunkció és az arrhythmriák [24, 25]. A gyulladás a szívizomsejtekben elhalást, elszírosodást, fibrosist okoz. Két hónappal az akut kórházi kezelést követően a betegek csaknem 60%-ában mutatnak ki tartós myocarditist. Tünetmentes vagy a betegséget enyhe tünetekkel átvészelő sportolók esetében az MRI csak 15%-ban mutatott ki fennálló myocarditist [20]. Számos tanulmány készült a sportolókat érintő szívizomgyulladásról, tekintettel a hirtelen szívhalál kockázatára. A legtöbb vizsgálatot a fertőzést követő 1–2 hónapon belül végezték el, és a myocarditis prevalenciája az objektív vizsgálatok alapján általában alacsony (0–3%) volt [24].

**Fáradékonyság:** egy metaanalízisben a fertőzés után 12 héttel a betegek 32%-ában fordult elő fáradtság [19]. Egy másik tanulmányban a betegek 87,4%-ának volt legalább egy tünete, jellemzően fáradtság és nehézlégzés. A poszt-COVID-fáradtság nincs összefüggésben a betegség lefolyásának súlyosságával. Egyes esetekben kife-

jezett fáradékonyság lépett fel enyhe COVID-19-fertőzést követően is [26]. Főleg a középkorú, egészséges embereket érintette, akik enyhe tünetekkel vészték át a fertőzést. Ezek a betegek több időt töltenek keresőkép-telenségi állományban. Háttérben a vegetatív idegrendszer funkciózavara és a nem megfelelően szabályozott gyulladási reakció állhat. A korábbi koronavírus-járványok eredményeit vizsgálva, a túlélők kb. 40%-a számolt be krónikus fáradtságról a fertőzést követő négy éven át [26].

**A szaglás elvesztése:** az egyik leggyakoribb tünet, prevalenciája 11–84% a betegség akut fázisában [19]. A vizsgálatok szerint a szaglóiidegek gyulladása gyakoribb, mint a szerkezeti károsodás. Ezt a vírusfertőzést követő gyulladást egyes vírusok okozhatják, köztük a rhinovírus, az Epstein-Barr-vírus és néhány koronavírus [27]. A SARS-CoV-2 az emberi sejtek felszínén található ACE2-receptorokon keresztül jut be az emberi szervezetbe. Az állatmodellekből származó kísérletekből az látszik, hogy a vírus közvetlenül a szaglóhagymán keresztül juthat be a központi idegrendszerbe. Ez lehet a hyposmia oka [28].

**Gastrointestinalis tünetek:** a leggyakoribbak a hasmenés, a hányás, a fogyás és a hasi fájdalom. A székletmintákban SARS-CoV-2-RNS-t találtak [28]. Továbbá hasi puffadás, fájdalom, gyomorégés, savas reflux, étvágytalanság, testsúlycsökkenés jelentkezhet [27]. A táplálkozási problémák más területeken is panaszokat okozhatnak, beleértve a bőr állapotát és a csontok egészségét [28].

**Neurológiai és kognitív tünetek:** a COVID-19-expozíciónak kitett populációban a CDC adatai alapján a leggyakrabban szorongásos, depresszív (30,9%), traumához, stresszhez kapcsolódó zavarokkal (26,3%), pszichoaktív szerek használatával (13,3%) és az öngyilkossági gondolatok gyakoribb előfordulásával (10,7%) találkozhatunk. Jellemző tünetek még: fejfájás, kognitív zavarok, emlékezetkiesés, alvászavarok, kéz- és lábszibbadás, kézremegés, reflexkiesés, izomvesztés, bénulás, szédülés, delírium, PTSD [29]. A posztakut fázisban megnőtt számos neurológiai betegség incidenciája, beleértve az ischaemiás és a haemorrhagiás stroke-ot, a kognitív és memóriazavarokat [21]. Különböző tanulmányokban a kórházból való távozás után a betegek 56%-ában állt fenn legalább egy pszichiátriai jellegű tünetcsoport. Jelentős részüknél 14–90 nap után az első vagy visszatérő pszichiátriai kórkép incidenciája 18% volt, 6 hónap eltelté után 34%-ukban maradtak meg neuropszichiátriai tünetek. A súlyos állapotú betegekben a neuropszichiátriai tünetek tartós fennmaradásának rizikója 1,6-szorosa volt annak, amit az enyhébb fertőzés kapcsán észleltek [20].

**Agyi köd, „brain fog”:** lassú gondolkodás, zavartság, emlékezési nehézség és gyenge koncentráció jellemzi. A rehabilitációs megközelítés a neuroplaszticitáson alapul, amely sok esetben hozott jó eredményt nyugat-

nálusi lázban, HIV-fertőzésben és agyhártyagyulladásban szenvedő betegekben [30–33].

**A kognitív funkció zavara:** súlyos fertőzés után inkább az idősebbekben alakul ki. Egy vizsgálatban észak-afrikai COVID-túlélők 28,6%-ában diagnosztizáltak demenciát, ám nem lehetett meghatározni, hogy a demenciát maga a SARS-CoV-2 okozta, vagy másodlagosan alakult ki a járványhoz társuló körülmények miatt [34, 35]. Egy több mint 1,3 millió, COVID-19-fertőzött emberről szóló jelentés szerint a szorongás és a depresszió idővel normalizálódik, de az „agyi köd”, a görcsrohamok, a demencia, a pszichózis és az egyéb neurokognitív állapotok fokozott kockázata továbbra is fennáll [19].

Egy kutatásban megállapították, hogy a leggyakrabban a feldolgozás sebessége, a memória-előhívás szenvedett deficitet. A fekvőbetegek esetében jóval gyakrabban szenvedett zavart a figyelem, a végrehajtott funkció. A sürgősségi és intenzív osztályon kezelték körében még súlyosabb volt a helyzet. Meglepő, hogy a korábban teljesen egészséges fiatalok egy része a fertőzés lezajlása utáni látszólagos javulást követően később visszaesik, és kognitív működési zavara támad, fáradtságot és szorongást panaszol. A járvány alatti bezártság és más stresszes állapotok a kognitív állapot romlásával járhatnak olyan esetekben is, amikor a beteg nem fertőződött meg a vírussal, de már korábban is volt enyhe kognitív károsodása [34, 35]. Egy vizsgálatban az infekció után 12 héttel a betegek 22%-ában fordult elő kognitív zavar [19].

Egy kutatásban arra az eredményre jutottak, hogy a kognitív funkciónak és a memóriának a poszt-COVID-19-szindróma után jelentkező romlásáért a tüskefehérje vagy annak töredékei lehetnek felelősek: fertőzés során vagy azt követően kilépnek a sejtekből, és képesek elérni az emberi szervezet különböző szöveteit, beleértve a központi idegrendszert is. Egereken végzett vizsgálatban a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét közvetlenül az állatok agyába fecskendezték, memóriaromlást idézve elő. Az állatok agyában a microgliasejtek számának és aktivitási fokának jelentős mértékű növekedését figyelték meg. A receptorok vírusfehérje által történő aktiválása neuroinflammatoricus állapotot vált ki [36, 37].

**Alvászavarok:** a stressz és a társadalmi elszigeteltség hátrányosan befolyásolhatja az alvást. *Song és mtsai* kutatásában a megkérdezett több mint 3000 emberből (49 országból) 58% panaszkodott alvási problémákra, 40% pedig azt jelezte, hogy a COVID-19 előtti helyzethez képest romlott az alvásminősége. Az eltéréseknek élet-tani okai is lehetnek: egy tanulmány szerint a SARS-CoV-2-k a neuronokhoz kötődve anyagcserezavarokat okozhatnak az érintett és a szomszédos sejtekben is. Befolyásolják a viselkedést, így depresszió, szorongás, hangulatváltozás következhet be [38]. Jellemző tünetek: szorongás, betegségtől való félelem, örömtelenség, passzivitás, alvászavar, pánikrohamok, ingerlékenység, alacsony stressztűrő képesség, tompult, lassult gondolkodás, rémálmok [39].

Hosszú távon emberek tízmillióit érintik a neurokognitív és neuropszichiátriai károsodások, melyek az életminőség és a funkcionális képességek romlásához vezetnek [40]. *Mazza és mtsai* kórházi kezelést igénylő betegek 78%-ában azt találták, hogy a neuropszichológiai tesztek legalább egy kognitív tartományban károsodást mutattak a fertőzés után 3 hónappal. A kognitív károsodások befolyásolták a pszichomotoros koordinációt, a végrehajtó funkciókat, a figyelmet és az információfeldolgozás sebességét [41]. *Becker és mtsai* kutatásában a figyelemnek (10%), a feldolgozási sebességnek (18%) és a memóriának a romlását figyelték meg. A kódolás (24%) és a végrehajtó funkciók (16%) romlottak a fertőzés után 7 hónappal [34].

Egy kutatás szerint a COVID-19 az Alzheimer-kórhoz hasonló elváltozásokat okozhat az agyban. Továbbá a koronavírus jelentős gyulladást okoz a vér-agy-gátnál. A memóriáért, döntéshozásért felelős frontális kéregben a koronavírus miatt elhunytaknál komoly idegi distressz nyomait fedezték fel. Hasonló mintázatokat láttak Alzheimer-kór esetében [19].

**Bőrgyógyászati tünetek:** a leggyakoribb a hajhullás, a betegek 20–22%-ában észlelhető. Háttérben telogen effluvium vagy stressz állhat [20].

**Hematológiai eltérések:** a vírusfertőzéshez fokozott alvadási és thrombositikusság társul. Az akut COVID-19 utáni vénás thromboembolia gyakorisága 5% alatti. Egy felmérésben kórházi kezelést igénylő fertőzötteknél 30 nappal az elbocsátást követően, thromboprophylaxis nélkül, a tüdőembolia, az intracardialis thrombus és a stroke együttes incidenciája 2,5% körüli volt [20].

## A poszt-COVID-19-szindróma kezelése

Specifikus kezelés nincs, az előtérben a tünetek kezelése áll. Ha van társbetegség, annak kezelése mellett szervspecifikus kezelések, pszichés támogatás, rendszeres fizikai aktivitás, vakcináció ajánlott [39].

A betegek kezelése az alapellátáshoz tartozik, de egyre több helyen elindultak poszt-COVID-ambulanciák. „Vörös zászlók” esetén szakorvoshoz kell irányítani a páciens [20].

A fertőzés után 6–8 héttel ajánlott felmérni a betegek fizikai állapotát és életminőségét, a betegség akut fázisának során tapasztalt tüneteket és az ellátással kapcsolatos adatokat. Az aktív osztály után, a rehabilitációs program megkezdése előtt teljes vérkép, mellkasröntgen, a CRP-szint ellenőrzése, komplex légzésfunkciós felmérés és a terhelési kapacitás meghatározása szükséges [20, 39]. Szükséges továbbá a már fennálló komorbiditások felmérése, mert a krónikus betegségeket súlyosbíthatja a fertőzés. Tájékozódni kell a beteg szociális és pénzügyi helyzetéről, mivel a betegség jelentősen rontja a munkaképességet és a családi szerepvállalást [20, 21].

## Rehabilitációs ajánlások poszt-COVID-19-betegeknek

A kórházi kezelést igénylő betegek akár 50%-a folyamatos ellátást igényelhet. A korábbi SARS- és MERS-járványokhoz hasonlóan a betegek a gyógyulás után legalább egy évig tartóan fennálló panaszokkal küzdenek [28]. A rehabilitációnak betegközpontúnak kell lennie, és az egyéni szükségletekhez kell igazodnia. Fontos a rehabilitáció mielőbbi megkezdése (negatív PCR-teszt után), a beteg állapotától függően ambuláns ellátási vagy fekvőbeteg-intézményekben. Célja az inaktivitás szövődményeinek megelőzése, a légúttisztítási technikák elsajátítása, a belégzőizmok erősítése. A betegség súlyossága és lefolyása szerint enyhe, súlyos és kritikus kategóriába sorolhatók a tünetek. Figyelembe kell venni a társbetegségeket is: fennállásukkor nagyobb a halálozási arány, de rizikófaktornak számít még az idősebb kor és a férfinem [28, 42, 43].

## Az érintett szervrendszerekre vonatkozó rehabilitációs ajánlások

**Légzőszervi panaszok** esetén ajánlatos az otthoni pulzoximetria használata, mert így jól monitorozható a tünetes beteg oxigénellátottsága. Kórházból hazabocsátott betegek esetében 4–6, majd 12 héttel később pulmonológiai szakorvosi vizsgálat javasolt [26]. Három hónap elteltével enyhe-középsúlyos, súlyos eseteknél klinikai vizsgálat és mellkasröntgen ajánlott. Súlyos esetben 4–6 hét elteltével is szükséges lehet komplex felmérés. A terhelhetőségi szint vizsgálata 6MWD mérésével, lépcsőtesztel, Cooper-teszt segítségével történhet [26]. A COVID-19-fertőzésen átesett betegeknél figyelembe kell venni a légzőszervi szövődményeket. *Barker-Davies és mtsai* 94, SARS-járványt túlélő beteg egyharmadánál tartós tüdőfunkció-károsodásról számoltak be egyéves követés után. A betegek egészségi állapota is szignifikánsan rosszabb volt az egészséges populációhoz képest. Egy 171 SARS-túlélő bevonásával végzett vizsgálat kimutatta, hogy a betegek cardiorespiratoricus állapota, fizikai teljesítménye, életminősége is romlott [28]. Hasonló képről számoltak be a 2009. évi H1N1-influenzajárványt követően, ezért a tüdőrehabilitációt több évtizede szorgalmazzák a légúti betegségben szenvedők átfogó ellátásának és funkcionális állapotának javítására [28].

A rehabilitáció kezdetekor megtörténik a fizioterápiás anamnézis felvétele. A betegek egy része gépi lélegeztetést igényel. Egy kutatásban kimutatták, hogy tartóan gépi lélegeztetett betegek esetében az izomrostok elfajulása a rekeszizomban kétszer gyakoribb volt, mint az egyéb okok miatt lélegeztetett betegeknél. Ezen izmok funkciójának javítására külön kell figyelni. Fontos még a tünetek jellemzése, a fizikális állapot felmérése, az oxigénszaturáció mérése, a légzésszám meghatározása, vérnyomáskontroll, légúti váladék meglétének vizsgálata,

a köhögés jellegének leírása, a perifériás izomerő mérése, a légzőizmok erejének felmérése.

A fizioterápiás kezelési célok közé tartozik a nehézlézés csökkentése, a rekeszizom funkciójának javítása, a vázizmok erősítése, a mellkasmobilitás, a légzésmechanika, az életminőség javítása, a terhelhetőség emelése, a keringésjavítás, a légúti váladék kiürítésének segítése, a kontraktúrák-izomsorvadás súlyosságának mérséklése és az egyensúlyfejlesztés [28, 42, 43]. A rehabilitációs program elemei közé tartoznak a következők: légző- és izomerősítő gyakorlatok, rezisztenciatréning, funkcionális mozgások gyakoroltatása, inhalációs kezelés, aktív (PEP-eszközök, aktív légzésciklus-technika, autogén drenázs) és passzív expektorációs technikák alkalmazása, állóképességi tréning, betegoktatás, dietetikai tanácsadás, valamint pszichológiai és szociális támogatás.

Azok a betegek, akik a kórházi kezelés alatt oxigénterápiát igényeltek, az otthonukban is gyakran kapnak oxigént [28, 42, 43].

Képalkotó vizsgálat indokolt refrakter fejfájás, hirtelen jelentkező bémulás, stroke-gyanú esetén. Középsúlyos súlyos neurológiai tünetekkel rendelkező betegeknél multidiszciplináris fekvőbeteg-rehabilitáció javasolt. Gyakran fordul elő a betegeknél egyensúlyzavar, ilyen esetben kedvező hatása a futópadon végzett, lassú ritmusban adagolt tréning. A neurokognitív, neuropszichológiai tesztek elsősorban a figyelem, az emlékezet és a végrehajtó funkciók mérését szolgálják [20, 28].

Egy Kínában végzett vizsgálatban 214 betegből 78 főnél jelentkeztek neurológiai tünetek: fejfájás (13,1%), szédülés (16,8%), tudatzavar (7,5%), epilepszia (0,5%), az ízérzés elvesztése (5,6%), hyposmia (5,1%), neuralgia (2,3%) [28]. Sok betegnél nincs orvosi értelemben vett pszichiátriai betegség, mégis jelentős szorongástól, depresszióval és fáradékonyságtól szenvednek. Számukra komplex kezelés javasolt: kognitív viselkedésterápia, stresszkezelés, 'mindfulness' (tudatos jelenlét). A rehabilitáció fontos eleme a betegoktatás, a pszichológiai tanácsadás is, a katasztrófázó gondolkodás csökkentése, napirend kialakítása, a felelős hírfogyasztás. A relaxáció, a 'mindfulness' technikák, valamint a testmozgás szintén nélkülözhetetlenek a világjárvánnyal való megküzdésben. A polyneuropathia rehabilitációja kiterjed a finommotorika fejlesztésére, valamint a mozgáskoordináció és az egyensúly javítására is. A súlyos COVID-19-betegséget túlélők esetében szükségessé válhat a kognitív funkciók és a memória fejlesztése, a PTSD kezelése [39, 28].

*Alvászavarok:* mindenképp elsőrendű cél a jó alvási higiéné, a nyugodt alvási körülmények biztosítása, a stresszes hírek, az alkohol és a koffeinhez hasonló stimulánsok alvás előtti kerülése, az elektronikus készülékek kikapcsolása, egészséges életmód és testedzés [44].

A *cardiovascularis eltérések* tekintetében perzisztáló tünetek esetén 4–12 hetente EKG- és echokardiográfias vizsgálat javasolt, továbbá nagylabor, nyugalmi EKG, Holter-vizsgálat, cardiopulmonalis terheléses teszt és szív-

MRI. Versenysportolóknál az edzést, versenyzést 3–6 hónapra fel kell függeszteni, amíg a cardialis MRI és a cTn (cardialis troponin) szintje normalizálódik [20, 28].

*Hematológiai és thromboemboliás szövődmények* gyakran fordulnak elő olyan betegeknél, akiknél fokozott a vasculopathia és a vénás thromboembolia kockázata. A hosszabb távú kimenetel kedvezőbb az akut fertőzős ambuláns ellátása során végzett hosszabb primer prophylaxis, illetve kórházi kezelés esetén az elbocsátást követő kiterjedt thromboprophylaxis és antikoaguláns kezelés (akár 6 hétig) esetén [20, 28].

A *pulmonológiai rehabilitációban* elengedhetetlen a vázizmok erősítése, az izomdiszfunkciók javítása a sarcopenia miatt, amelyet a betegség és a gépi lélegeztetés egyaránt okozhat. A terhelés megkezdése előtt kardiológiai kivizsgálás ajánlott. Az ellenállási szint és az ismétlésszám adagolásakor figyelembe kell venni a terhelés alatti tüneteket. Soha ne juttassuk el a beteget a kifáradásig, tünetek megjelenéséig. Hónapokkal a betegség akut szakaszának lezajlása után állapotrosszabbodás következhet be [43]. A mérsékelt aktivitás elősegíti az egészséges immunválaszt a fertőzésre, és fertőzés hiányában esetleg elnyomja az autoimmun aktivitást [28].

A poszt-COVID-utókezelésben hatásos a hyperbaricus oxigénterápia, mely az oxigén légkörinél magasabb nyomáson való felhasználását jelenti. A belélegzett 100% oxigén a vérplazmában oldódik, így a szervezet oxigén-szállítása sokszorosára növekszik. Az oxigén így a csökkent vérellátású vagy sérült szövetbe is eljut. Kapilláris-regeneráló, gyulladás- és oedemcsökkentő hatása [45].

A rehabilitáció végén történik a felmérés ismétlése [43]. Ajánlatos 3, 6 és 12 hónap elteltével egy záróvizsgálat. Fennmaradó károsodások esetében a megfelelő krónikus gondozás keretei között kell végezni az ellátást [29].

## A védőoltások hatása a COVID-19 hosszú távú szövődményeinek kimenetelére

Az első oltási kampány a WHO által jóváhagyott Pfizer-BioNTech-vakcinával kezdődött 2020 decemberében [46]. Magyarországon 2021 januárjától indult meg a primer immunizáció mRNS-alapú vakcinákkal (Pfizer-BioNTech, Moderna), 2021. március-áprilisban már 5 különböző vakcina állt rendelkezésre: kétféle mRNS-alapú, kétféle vektorvakcina (AstraZeneca, Sputnik V) és egy, inaktivált vírust tartalmazó vakcina (Sinopharm) [47].

24 tanulmány adatai alapján 620 221 személynél a COVID utáni állapotok összesített prevalenciája 11,8% volt az oltatlanok között és 5,3% a beoltottak között [48].

*Lundberg-Morris és mtsai* összefüggést találtak az első regisztrált COVID-19-fertőzés előtti vakcinázás és a COVID-19 utáni állapotok diagnózisának csökkent kockázata között. A 299 692 beoltott COVID-19-fertőzött személy közül 1201-nél (0,4%) diagnosztizáltak

COVID utáni állapotot a vizsgálat során, míg a 290 030 oltatlan közül 4118 főnél (1,4%). A vakcina hatékonysága a sorozat minden egyes adagjával nőtt: 21% egy adag, 59% két adag és 73% három vagy több adag esetén [49].

*Angyal és mtsai* poszt-COVID gastrointestinalis ambulancián kezelt 79 beteg adatait használták fel. Kétszer több oltatlan beteg volt, mint oltott (58% vs. 29%). A tünetek fennállásának átlagos időtartama 16 hét volt az oltottak és 20 hét az oltatlanok körében. A gyomortükrözés során felismert gastrooesophagealis refluxbetegség, antrumgastritis, hiatus hernia és a szövettanilag igazolt, *Helicobacter pylori*val társult gastritis gyakrabban fordult elő az oltatlanok körében, továbbá ultrahangvizsgálattal igazolt diffúz májlaesio és hepatomegalia is. Az oltottság jelentős protektív tényezőnek bizonyult [47].

Egy kutatásban az artériás és vénás thrombosisos események kisebb incidenciájáról számoltak be védőoltás után. A fertőzés után 31–120 nappal az akut myocardialis infarktus és ischaemiás stroke miatti kórházi kezelések aránya is kisebb volt [50]. *Watanabe és mtsai* 536 291 oltatlan és 84 603 beoltott beteget vizsgáltak. A kétadagos oltás megléte a tartós fáradtság és a tüdőbetegség kisebb kockázatával járt. 28–180 napos utánkövetés során a long-COVID előfordulási aránya kisebb volt az oltott betegek körében [51]. *Malden és mtsai* 161 531 beoltott és 161 531 oltatlan esetén a beoltottak kisebb kockázatát mutatták az összes COVID utáni állapotkategória esetében, kivéve a mentális egészségi zavarokat. A fertőzés előtti védőoltás számos COVID utáni állapotkimenetel kockázatának csökkenésével járt [52].

Egy vizsgálatban, 25 225 beoltott személy esetében a COVID-19 diagnosztizálását követő 28. napon a hypertonia incidenciája 13,52/1000, a diabetes mellitusé 5,98/1000, a szívbetegségé 15,41/1000, a mentális zavaroké pedig 14,77/1000 volt. A 90. napon a hypertonia relatív kockázata 0,33 (95%-os konfidenciaintervallum [CI], 0,26–0,42), a cukorbetegségé 0,28 (95% CI: 0,20–0,38), a szívbetegségé 0,35 (95% CI: 0,29–0,44), a halálozásé pedig 0,21 (95% CI: 0,16–0,27) volt. Ezek a különbségek ( $p < 0,05$ ) a vakcináknak tulajdoníthatók [53].

Három tanulmány a tünetek alapján rangsorolta a long-COVID változásait. *Ayoubkhani és mtsai* beszámoltak arról, hogy az első SARS-CoV-2-oltást követően a legnagyobb számszerű csökkenést a szaglászvesztésnél (–12,5%, 95% CI: –21,5% és –2,5%), az ízvesztésnél (–9,2%, 95% CI: –19,8% és +2,7%) és az alvászavaroknál figyelték meg (–8,8%, 95% CI: –19,4% és +3,3%). A második oltást követően a legnagyobb számszerű csökkenést a fáradtság (–9,7%, 95% CI: –16,5% és –2,4%), a fejfájás (–9,0%, 85% CI: –18,1% és +1,0%) és az alvászavarok esetében figyelték meg (–9,0%, 95% CI: –18,2% és +1,2%). *Ceban és mtsai* a légúti szövődmények 8/14 (57%), a fáradtság 4/14 (28,6%) és a szorongás 5/14 (36%) javulását tapasztalták [54].

Három európai országban (Egyesült Királyság, Észtország és Spanyolország), több mint 20 millió oltott és

oltatlan emberre vonatkozó elemzések azt mutatják, hogy a védőoltás megakadályozza a long-COVID kialakulását [55]. Placebóval összehasonlítva a legtöbb vakcina csökkenti a tünetekkel járó COVID-19 incidenciáját és a bármilyen okból bekövetkező halálozás kockázatát [56]. *Ceban és mtsai* beszámoltak arról, hogy a hosszú távú állapotromlás a leginkább a láz/hidegrázás (74%), a gastrointestinalis tünetek (70%), a paraesthesia (64%) és az ízületi fájdalom (63%) súlyosbodásával járt. Ezzel szemben a javulás a leggyakrabban a szaglászvesztés (62%) és a „brain fog” (51%) esetében volt kimutatható [54].

*Kuodi és mtsai* vizsgálatában 951 fertőzött közül 337 főnek voltak poszt-COVID-tünetei. A leggyakoribb a fáradtság, a fejfájás, a mellkasi fájdalom, az ízületi és izomfájdalom, a légszomj volt. A betegek által jelentett 39 tünetből 35-öt (90%) ritkábban jelentettek azok, akik legalább két oltást kaptak. Az oltottak 36–73%-kal kisebb valószínűséggel jelentettek a tíz leggyakoribb tünet közül nyolcat ( $p < 0,04$ ) [46]. Egy másik áttekintésben több mint 10 millió, átlagosan 50,6 év körüli beteget elemezve azt találták, hogy az oltás után az intenzív osztályra kerülés incidenciája 2,4% volt. A COVID utáni állapotok tüneteinek prevalenciája kisebb volt a beoltottak esetében (9,5%), mint az oltatlanoknál (14,6%), a fizikai állapotot korlátozó tünetek jelentős csökkenése mellett (korrigált OR: 0,59, 95% CI: 0,48–0,73). A beoltott betegek gyorsabban meggyógyultak, és hamarabb tértek vissza a munkába (HR: 1,37, 95% CI: 1,04–1,79). A poszt-COVID-19-szindróma kialakulásának kockázata 23%-kal csökkent (95% CI: 0,75–0,79) [57].

## Következtetés

A SARS-CoV-2 rendkívül ellenálló és fertőző vírus [9], különböző mértékben érinti az egyéneket [28]. A poszt-COVID-19-szindróma nagy kihívást jelent a mai napig a világ egészségügyi szakemberei számára. A tünetek gyakran átfedőek, szerteágazók, több szervrendszerre is kiterjedhetnek [39]. A nagy esetszámok azt az üzenetet küldik, hogy a gyógyszeres kezelések mellett további terápiás intervenciók indokoltak. Szükség van egységes ambuláns rehabilitációs protokoll kidolgozására, és meg kell tervezni a betegek egyénre szabott rehabilitációját [28, 42]. A védőoltás csökkentheti az akut fázisban az immunválasz intenzitását, lehetővé teszi a SARS-CoV-2 gyorsabb kiürülését a szervezetből, megelőzve és csökkentve így a szervkárosodások mértékét [54].

*Anyagi támogatás:* A szerző a dolgozat megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Csiszar A, Jakab F, Valencak TG, et al. Companion animals likely do not spread COVID-19 but may get infected themselves. *GeroScience* 2020; 42: 1229–1236.
- [2] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433.
- [3] Hassell JM, Begon M, Ward MJ, et al. Urbanization and disease emergence: dynamics at the wildlife–livestock–human interface. *Trends Ecol Evol.* 2017; 32: 55–67.
- [4] Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451: 990–993.
- [5] Zeghib S. Bat related viral zoonoses in Algeria. Doktorális tézisek. [Algériai denevérek által terjesztett virális zoonózisok. PhD-értékezés.] Pécsi Tudományegyetem, Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola, Pécs, 2022. 2. Available from: <https://pea.lib.pte.hu/bitstream/handle/pea/33980/safia-zeghib-tezisek-hun-2022.pdf?sequence=3> [accessed: May 23, 2024]. [Hungarian]
- [6] Wang N, Li SY, Yang XL, et al. Serological evidence of bat SARS-related coronavirus infection in humans, China. *Virologica Sinica* 2018; 33: 104–107.
- [7] COVID-19 situation reports. [COVID-19 helyzetjelentések.] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [accessed: May 23, 2024].
- [8] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–269.
- [9] Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience* 2020; 42: 505–514.
- [10] Kim MI, Lee C. Human coronavirus OC43 as a low-risk model to study COVID-19. *Viruses* 2023; 15: 578.
- [11] National Center of Public Health. Guideline related to novel coronavirus identified in 2020 – March 16, 2020. [Eljárásrend a 2020. évben azonosított új koronavírus kapcsolatban. Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest, 2020. 03. 16.] Available from: <https://www.nnk.gov.hu/index.php/lakossagi-tajekoztatok/koronavirus/567-eljarasrend-a-2020-evben-azonositott-ujkoronavirus-kapcsolatban-2020-03-16> [accessed: May 23, 2024]. [Hungarian]
- [12] Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA* 2020; 323: 707–708.
- [13] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–523.
- [14] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782–793.
- [15] Kemenesi G, Kornya L, Tóth GE, et al. Nursing homes and the elderly regarding the COVID-19 pandemic: situation report from Hungary. *Geroscience* 2020; 42: 1093–1099.
- [16] Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): similarities and differences. *Pathol Res Pract.* 2023; 246: 154497.
- [17] Ballering AV, van Zon SK, Olde Hartman TC, et al. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 2022; 400(10350): 452–461.
- [18] Turner S, Khan MA, Putrino D, et al. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2023; 34: 321–344.
- [19] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21: 133–146. Erratum: *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21: 408.
- [20] Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Post-acute COVID–19 syndrome. [Posztakut COVID–19-szindróma.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1067–1078. [Hungarian]
- [21] Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022; 28: 2406–2415.
- [22] Chopra V, Flanders SA, O’Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174: 576–578.
- [23] National Center for Public Health and Pharmacy. Lung involvement in post-COVID syndrome. [Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ. Tüdőérintettség poszt-COVID szindrómában.] Available from: <https://www.egeszsegvonat.gov.hu/t-ty/2093-tudoerintettseg-poszt-covid-szindromaban.html> [accessed: May 23, 2024]. [Hungarian]
- [24] Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022; 43: 1157–1172.
- [25] Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
- [26] Tamási J, Kalabay L. Monitoring the development of post-COVID–19 syndrome. [Poszt-COVID–19-szindrómás esetek kialakulásának követése.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 335–342. [Hungarian]
- [27] Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsharan E, et al. Extrapulmonary clinical manifestations in COVID-19 patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103: 1783–1796.
- [28] Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KP, et al. The Stanford Hall consensus statement for postCOVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54: 949–959.
- [29] Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A, et al. Protocol for patients affected by post-acute COVID-19 syndrome. [A COVID-19 vírusfertőzésen átesett – és visszamaradó károsodásokat szenvedő – Poszt-COVID szindrómás betegek gondozási protokollja.] Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest, 2021. Available from: <https://tudogyogyasz.hu/Media/Download/30445> [accessed: May 22, 2024]. [Hungarian]
- [30] Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Med.* 2021; 18: e1003773.
- [31] Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019.
- [32] Koren T, Yifa R, Amer M, et al. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. *Cell* 2021; 184: 5902–5915.e17.
- [33] Sterling C, Taub E, Davis D, et al. Structural neuroplastic change after constraint-induced movement therapy in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2013; 131: e1664–e1669.
- [34] Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021; 4: e2130645.
- [35] Frellick M. Brain fog can persist 8 months after COVID: study. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/961456?form=fpf> [accessed: May 23, 2024].
- [36] Fontes-Dantas FL, Fernandes G, Gutman EG, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces TLR4-mediated long-term cognitive dysfunction recapitulating post-COVID-19 syndrome in mice. *Cell Rep.* 2023; 42: 112189.
- [37] Mandelkorn U, Genzer S, Choshen-Hillel S, et al. Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic: a cross-sectional international study. *J Clin Sleep Med.* 2021; 17: 45–53.



- [38] Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021; 218: e20202135.
- [39] Szabó A. What should/can be known about post-Covid syndrome? [Mit kell/lehet tudni a poszt-Covid szindrómáról?] Available from: <https://semmelweis.hu/hirek/files/2021/11/Poszt-COVID-szindr%C3%B3ma-el%C5%91ad%C3%A1s-Szab%C3%B3-Attila.pdf> [accessed: May 23, 2024]. [Hungarian]
- [40] Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron* 2022; 110: 3484–3496.
- [41] Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun.* 2021; 94: 138–147.
- [42] Fekete M, Szarvas Zs, Fazekas-Pongor V, et al. Outpatient rehabilitation programs for COVID-19 patients. [Ambuláns rehabilitációs programok COVID-19-betegek számára.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1671–1677. [Hungarian]
- [43] Kerti M, Zaletnyik Z. Physiotherapy related to post-covid ambulatory care/pulmonary rehabilitation. [Post-covid ambuláns/tüdőgondozói rehabilitációhoz kapcsolódó gyógytorna-fizioterápia.] Available from: [https://gyogytornaszok.hu/wp-content/uploads/2021/02/post-covid-ambulans-rehab-gyogytorna-02.18.zz\\_.pdf](https://gyogytornaszok.hu/wp-content/uploads/2021/02/post-covid-ambulans-rehab-gyogytorna-02.18.zz_.pdf) [accessed: May 23, 2024]. [Hungarian]
- [44] Salehinejad MA, Azarkolah A, Ghanavati E, et al. Circadian disturbances, sleep difficulties and the COVID-19 pandemic. *Sleep Med.* 2022; 91: 246–252.
- [45] Szolnoki N. Hyperbaric oxygen therapy. [Hiperbár oxigén-terápia.] *IME* 2004; 13: 32–33. [Hungarian]
- [46] Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. *NPJ Vaccines* 2022; 7: 101.
- [47] Angyal K, Tajthy AM, Drác B, et al. The most common gastrointestinal alterations in patients with post-COVID syndrome. [A poszt-COVID-szindrómával diagnosztizált betegek leggyakoribb gastrointestinalis eltérései.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1206–1212. [Hungarian]
- [48] Marra AR, Kobayashi T, Callado GY, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccine in the prevention of post-COVID conditions: a systematic literature review and meta-analysis of the latest research. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023; 3(1): e168.
- [49] Lundberg-Morris L, Leach S, Xu Y, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against post-COVID-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ* 2023; 383: e076990. Erratum: *BMJ* 2024; 384: q434.
- [50] Cezard GI, Denholm RE, Knight R, et al. Impact of vaccination on the association of COVID-19 with cardiovascular diseases: an OpenSAFELY cohort study. *Nat Commun.* 2024; 15: 2173.
- [51] Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2023; 41: 1783–1790.
- [52] Malden DE, Liu IA, Qian L, et al. Post-COVID conditions following COVID-19 vaccination: a retrospective matched cohort study of patients with SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2024; 15: 4101.
- [53] Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C, et al. The protective effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination on postacute sequelae of COVID-19: a multicenter study from a large national health research network. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(7): ofac228.
- [54] Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2023; 111: 211–229. Erratum: *Brain Behav Immun.* 2024; 115: 758.
- [55] Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med.* 2024; 12: 225–236.
- [56] Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 12: CD015477.
- [57] Man MA, Rosca D, Bratosin F, et al. Impact of pre-infection COVID-19 vaccination on the incidence and severity of post-COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)* 2024; 12: 189.

(Kupovits Tünde Rita,  
Hévíz, Dr. Schulhof Vilmos sétány 1., 8380  
e-mail: k.ryta9@gmail.com)

„Factum fieri infectum non potest.” (Plautus)  
(A megtörténtet nem lehet meg nem történtté tenni.)