**Następstwa COVID-19 w okresie sześciu miesięcy po zakończeniu hospitalizacji – badanie kohortowe**

26.05.2021

Omówienie artykułu: 6 month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study

Huang Ch., Huang L., Wang Y. i wsp.

Lancet 2021; 397: 220–232

**Opracował:**dr n. med. Dariusz Stencel

**Skróty:**IQR – przedział międzykwartylowy, OR – iloraz szans

**Wprowadzenie**

Dotychczas opublikowano niewiele prac dotyczących późnych następstw COVID-19. W dostępnych opracowaniach obejmujących okres obserwacji do 3 miesięcy po zakończeniu hospitalizacji zwracano uwagę na utrzymywanie się takich objawów jak: zmęczenie i duszność oraz zaburzenia czynności i zmiany w badaniach obrazowych płuc. Brakuje jednak dokładnych danych na temat późnych powikłań zakażenia SARS-CoV-2.

**Cel pracy**

Analiza długotrwałych następstw COVID-19 i określenie czynników ryzyka ich występowania u pacjentów po odbytej hospitalizacji.

**Metodyka**

Badanie kohortowe dwukierunkowe

**Populacja**

Wszyscy chorzy z potwierdzonym laboratoryjnie rozpoznaniem COVID-19 wypisani ze szpitala Jin Yin-tan w Wuchan (Chiny) w okresie od 7 stycznia do 29 maja 2020 roku (n = 2469).

**Kryteria dotyczące analizowanej populacji**

* Wszyscy pacjenci spełniali jednolite kryteria wypisu ze szpitala, zgodne z wytycznymi dotyczącymi rozpoznawania i leczenia zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 przyjętymi przez Narodową Komisję Zdrowia Chin: brak gorączki przez 3 kolejne dni, poprawa objawów klinicznych ze strony układu oddechowego, ustąpienie zmian obrazowych związanych z ostrym uszkodzeniem płuc oraz dwukrotne uzyskanie ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 w odstępnie 24 godzin.

**Główne kryteria wykluczenia z analizy**

* zgon przed wizytą kontrolną
* niemożność odbycia wizyty kontrolnej z powodu zaburzeń psychicznych, otępienia lub ponownej hospitalizacji w związku z chorobą podstawową
* trudności w poruszaniu się w następstwie zaburzeń układu kostno-stawowego lub unieruchomienia z powodu udaru lub powikłań zatorowych
* odmowa udziału w badaniu
* niemożność skontaktowania się z pacjentem
* miejsce zamieszkania poza Wuhan lub pobyt w ośrodku opiekuńczym

**Zastosowane procedury**

* dane demograficzne, kliniczne, informacje dotyczące leczenia oraz wyniki badań dodatkowych w ostrej fazie zakażenia (okres od wystąpienia objawów do zakończenia hospitalizacji) uzyskano z elektronicznej bazy danych
* wizyty kontrolne były umawiane telefonicznie przez przeszkolony personel medyczny i odbywały się w ambulatorium szpitala Jin Yin-tan w Wuchan (Chiny) z udziałem przeszkolonego lekarza
* chorzy samodzielnie wypełniali kwestionariusze obejmujące: kwestionariusz samooceny objawów klinicznych, w którym odnotowywali nowe i utrzymujące się objawy kliniczne
	+ zmodyfikowaną skalę duszności mMRC (modified British Medical Research Council) – pięciopunktową skalę oceniającą poziom duszności w czasie aktywności fizycznej (większy wynik odpowiada większemu nasileniu duszności)
	+ skalę jakości życia EQ-5D-5L (EuroQol 5-dimension 5-level) – zwalidowany kwestionariusz oceniający jakość życia pod względem zdolności poruszania się, samoopieki, codziennych aktywności, bólu i dyskomfortu
	+ subiektywną skalę ogólnej oceny zdrowia EQ-VAS (EuroQol Visual Analogue Scale) – wzrokową skalę analogowę kwestionariusza EQ-5D (zakres 0–100 punktów; większy wynik oznacza lepszą samoocenę stanu zdrowia)
* przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz test sześciominutowego chodu
* pobrano krew żylną na badania dodatkowe, w tym oznaczenia miana przeciwciał neutralizujących oraz skierowanych przeciwko poszczególnym białkom SARS-CoV-2
* przeprowadzono stratyfikowaną procedurę losowego przydziału chorych w zależności od nasilenia choroby (wg przedstawionej niżej skali) do badań czynnościowych płuc, ultrasonografii żył kończyn dolnych i jamy brzusznej oraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) klatki piersiowej. Wyniki TK oceniano w skali punktowej dla każdego z pięciu płatów, biorąc pod uwagę zakres zajęcia anatomicznego: 0 – brak zajęcia miąższu płuc; 1 – <5%; 2 – 5–25%; 3 – 26–50%; 4 – 51–75%; i 5 – > 75% zajętego miąższu płuc. Całkowity wynik TK był sumą wyników dla pięciu płatów (0–25). U wszystkich chorych, u których nasilenie choroby w czasie hospitalizacji osiągnęło stopień 5  lub 6, wykonywano wszystkie badania.



**Skala nasilenia COVID-19**

1 – chory nieprzyjęty do szpitala, powrót do normalnej aktywności
2 – chory nieprzyjęty do szpitala, ale niezdolny do powrotu do normalnej aktywności
3 – chory przyjęty do szpitala, niewymagający tlenoterapii
4 – chory przyjęty do szpitala, wymagający tlenoterapii
5 – chory przyjęty do szpitala, wymagający kaniuli nosowej z wysokim przepływem tlenu (*high-flow nasal cannula* – HFNC), nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (*non-invasive mechanical ventilation* – NIV) lub obu tych metod leczenia
6 – chory przyjęty do szpitala, wymagający ciągłego natleniania pozaustrojowego (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO), inwazyjnej wentylacji mechanicznej (*invasive mechanical ventilation* – IMV) lub obu metod leczenia
7 – zgon.

**Wyniki**

* Do analizy włączono 1733 z 2469 pacjentów po zakończonej hospitalizacji z powodu COVID-19. Mediana wieku wynosiła 57,0 (IQR: 47,0–65,0) lat, a mężczyźni stanowili 52% (n = 897).
* Mediana czasu obserwacji od początku objawów do badania kontrolnego (przeprowadzonego w okresie od 16 czerwca do 3 września 2020 roku) wynosiła 186,0 (175,0–199,0) dni. Najczęstsze choroby współistniejące obejmowały: nadciśnienie (n = 505; 29%), cukrzycę (n = 207; 12%) i choroby układu sercowo-naczyniowego (n = 128; 7%).
* W kwestionariuszu samooceny objawów klinicznych 76% pacjentów (1265/1655) odnotowało wystąpienie co najmniej 1 nieprawidłowego objawu po wypisie ze szpitala, częściej dotyczyło to kobiet. Ryzyko wystąpienia co najmniej 1 nieprawidłowego objawu u pacjentów z nasileniem choroby ocenionym jako stopień 5/6 było większe niż u pacjentów, którym przypisano stopień 3 (OR 2,42; 95% CI: 1,15–5,08). Najczęstszymi objawami były zmęczenie lub osłabienie mięśni (63%; 1038/1655) oraz trudności ze snem (26%; 437/1655).
* Ryzyko oceny >1 w kwestionariuszu mMRC było znamiennie większe u pacjentów z nasileniem choroby ocenionym jako stopień 5/6 niż u chorych, którym przypisano stopień 3 (OR 2,15, 95% CI 1,28–3,59).
* W kwestionariuszu EQ-5D-5L pacjenci z nasileniem choroby ocenionym jako stopień 5/6 częściej zgłaszali trudności w poruszaniu się, ból lub dyskomfort niż ci, którym przypisano stopień 3 (dla wszystkich porównań p <0,05). U 23% wszystkich chorych (367/1617) obserwowano lęk lub depresję, częściej u kobiet.
* W grupach pacjentów z nasileniem choroby ocenionym jako stopień 3, 4 oraz 5/6, odsetek pacjentów, którzy w teście 6-minutowego chodu nie przekroczyli dolnej granicy zakresu prawidłowego pod względem mediany przebytego dystansu, wyniósł odpowiednio 24%, 22% oraz 29%. Dystans przebyty w czasie testu przez pacjentów z nasileniem choroby w stopniu 5/6 oraz 3 wyniósł odpowiednio 479,0 (IQR: 434,0– 515,5) i 495,0 (IQR: 446,0–542,0) metrów. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w porównaniu z osobami, u których nasilenie choroby oceniono jako stopień 4.
* Wśród pacjentów z nasileniem choroby ocenionym jako stopień 3, 4 oraz 5/6 odsetek osób z upośledzeniem dyfuzji płucnej (<80% wartości należnej) wyniósł odpowiednio 22% (18/83), 29% (48/165) i 56% (48/86). Różnica między pacjentami z nasileniem choroby w stopniu 3  vs 5/6 była znamienna (OR 4,60; 95% CI: 1,85– 11,48), ale różnica między pacjentami z nasileniem choroby ocenionym na 3 vs 4 nie osiągnęła istotności statystycznej (OR 1,61; 95% CI 0,80– 3,25). Wśród pacjentów z nasileniem choroby ocenionym jako stopień 3, 4 oraz 5/6 mediana wyniku oceny tomografii komputerowej klatki piersiowej wyniosła odpowiednio 3,0 (IQR: 2,0–5,0), 4,0 (IQR: 3,0–5,0) i 5,0 (IQR: 4,0–6,0). Różnica była istotna statystycznie między pacjentami z nasileniem choroby w stopniu 3 i 5/6 (p = 0,0005). Do najczęstszych nieprawidłowości należały zmiany o typie „mlecznej szyby” oraz nieregularne zacienienia liniowe. Po uwzględnieniu korekty wieloczynnikowej iloraz szans:
– upośledzenia dyfuzji płuc wyniósł 1,61 (95% CI: 0,80–3,25) przy porównaniu pacjentów z nasileniem choroby w stopniu 4
*vs* 3 oraz 4,60 (95% CI: 1,85–11,48) przy porównaniu pacjentów z nasileniem choroby w stopniu 5/6 *vs* 3
– występowania lęku lub depresji wyniósł 0,88 (95% CI: 0,66–1,17) przy porównaniu pacjentów z nasileniem choroby w stopniu 4  *vs* 3 oraz 1,77 (95% CI: 1,05–2,77) przy porównaniu pacjentów z nasileniem choroby w stopniu 5/6 *vs* 3
– występowania zmęczenia lub osłabienia mięśni wyniósł 0,74 (95% CI: 0,58–0,96) przy porównaniu pacjentów z nasileniem choroby w stopniu 4 *vs* 3 oraz 2,69 (95% CI: 1,46–4,96) przy porównaniu pacjentów z nasileniem choroby 5/6 *vs* 3.
* Wśród 94 pacjentów, u których oznaczono miano przeciwciał IgM, IgG i IgA przeciwko nukleoproteinie (białko N), białku kolca (białko S) i domenie wiążącej receptor (RBD) we krwi w okresie obserwacji po hospitalizacji, odsetek osób seropozytywnych był znamiennie mniejszy w porównaniu z ostrą fazą zakażenia (58,5% *vs* 96,2%), podobnie do mediany miana przeciwciał neutralizujących (10,0 *vs* 19,0; p <0,0001). Spośród 822 pacjentów, u których w ostrej fazie zakażenia nie stwierdzono uszkodzenia nerek, a szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił ≥90 ml/min/1,73 m2>, w okresie obserwacji po hospitalizacji u 107 stwierdzono zmniejszenie eGFR <90 ml/min/1,73 m2 w okresie obserwacji.

**Wnioski**

Głównymi problemami pacjentów sześć miesięcy po ostrym zakażeniu SARS-CoV-2 były: zmęczenie lub osłabienie mięśni, trudności ze snem oraz lęk lub depresja. U pacjentów, u których w czasie hospitalizacji choroba przebiegała ciężej, stwierdzono większe upośledzenie dyfuzji płucnej i nieprawidłowości w badaniach obrazowych klatki piersiowej. Ta grupa pacjentów wymaga objęcia szczególną opieką w celu umożliwienia im powrotu do pełnego zdrowia.