

Maria Pąchalska

Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Wydział Psychologii,

Pedagogiki i Nauk Humanistycznych

<https://orcid.org/0000-0003-4918-1984>

WIELOWYMIAROWE NASTĘPSTWA CHOROBY ZAKAŻNEJ COVID-19

„Ucz się z dnia wczorajszego, żyj dniem dzisiejszym, pokładaj nadzieję w tym co jutro i nigdy nie przestawaj zadawać pytań”

Albert Einstein

Streszczenie

W opracowaniu przedstawiono wielowymiarowe problemy zdrowotne pacjentów, którzy zakażili się koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2) i zachorowali na COVID-19 lub NeuroCOVID-19. Omówiono istotę zakażenia i definicje przypadków COVID-19 według WHO, zaprezentowano oś czasu COVID-19 i występujących objawów oraz różnice między ostrymi i przewlekłymi stadiami choroby. Przedstawiono również wielośrodkowe badania prowadzone od początku wybuchu pandemii COVID-19, które dostarczają wiedzy na temat wielowymiarowej (mnogiej i złożonej) symptomatologii w zakresie wielu układów organizmu, w tym układów: oddechowego, kostno-stawowego, krążenia i pokarmowego u pacjentów, którzy przeżyli COVID-19, jak również ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów, którzy przeżyli NeuroCOVID-19. Podkreślono konieczność wielospecjalistycznej diagnozy i terapii tych pacjentów, w tym terapii neurologicznej, neuropsychiatrycznej oraz psychologicznej, neuropsychologicznej i neurologopedycznej.

Aby przybliżyć złożoność problematyki zaburzeń, jakie pojawiają się po NeuroCOVID-19, zaprezentowano studium przypadku artystki, która

po zakażeniu SARS-CoV-2 przeżyła ciężki NeuroCOVID-19, przebywała w 13-tygodniowej pocovidowej śpiączce i w następstwie doznała czterołożynowego niedowładu, zaburzeń poznawczych oraz zespołu stresu pourazowego (PTSD). W terapii wykorzystano program neurodiagnozy oparty na metodologii Indeksu Mózgu Ludzkiego (*Human Brain Index*, HBI) oraz autorski program neuroterapii opartej na funkcjonalnym neuromarkerze PTSD. Dzięki temu udało się zintegrować zdestabilizowany system Ja chorej. Artystka osiągnęła spektakularny sukces w procesie zdrowienia i wróciła do malowania. Opracowanie kończy podsumowanie wyzwań, jakie dla współczesnego systemu opieki zdrowotnej stanowią COVID-19 i NeuroCOVID-19.

Słowa kluczowe: COVID-19, NeuroCOVID-19, badania wielośrodkowe, diagnoza, terapia

Multidimensional implications of COVID-19 infectious disease

Abstract

This work describes the multidimensional health problems experienced by patients who contracted COVID-19 or NeuroCOVID-19 after being infected with coronavirus (SARS-CoV-2). The nature of this infection and the WHO Case Definitions for COVID-19 are discussed, as well as the timeline of COVID-19, the symptomatology, and the differences between the acute and chronic stages of the disease. Multicenter studies conducted since the beginning of the COVID-19 pandemic are also presented, in order to describe the complex multidimensional symptoms across multiple body systems, including the respiratory, osteo-articular, cardiovascular and gastrointestinal systems, as well as CNS system in patients after NeuroCOVID-19. Emphasised is the need for multidimensional diagnosis and therapy for these patients, including neurological, neuropsychiatric, psychological, neuropsychological and speech-language therapy services.

In order to familiarize the reader with the complexity of the disorders that arise following NeuroCOVID-19, the case study of an artist who underwent severe NeuroCOVID-19 after SARS-CoV-2 infection which caused a 13-week post COVID coma and subsequent quadriplegia, cognitive impairment and post-traumatic stress disorder (PTSD) is presented. The artist was offered a proprietary neurodiagnosis program based on the methodology of the Human Brain Index (HBI), and authorial neurotherapy program based on the functional neuromarkers of PTSD. As a result, she was able to re-integrate her destabilized Self system. She made spectacular progress, and resumed her painting career, achieving recognition from experts. The chapter concludes with a summary of the challenges posed to the contemporary Health Care System by COVID-19 and NeuroCOVID-19.

Key words: COVID-19, NeuroCOVID-19, multicenter studies, diagnosis, therapy

Wprowadzenie

Proces uczenia się o istocie zakażenia SARS-CoV-2 oraz chorobie COVID-19 – po raz pierwszy zaobserwowanej w mieście Wuhan w prowincji Hubei początkiem grudnia 2019 r. i ogłoszonej światu przez chińskie biuro WHO 31 grudnia 2019 r., której czynnik został zidentyfikowany 7 stycznia 2020 r. – nadal trwa (Pąchalska 2022; Morga i in. 2023; Zajac 2023; Li i in. 2023). Lepsze zrozumienie choroby, jak również jej wielowymiarowych następstw, ułatwia zdefiniowanie:

- 1) istoty zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2);
- 2) przypadków COVID-19 według WHO;
- 3) występujących objawów na osi czasu trwania choroby COVID-19;
- 4) różnic między ostrymi i przewlekłymi stadiami choroby.

Zakażenie SARS-CoV-2 powoduje chorobę koronawirusową 2019 (COVID-19). Analiza filogenetyczna kompletnego genomu wirusa wykazała, że SARS-CoV-2 jest bliskim krewnym SARS-CoV-1 – ma 89,1% podobieństwa nukleotydów i 79% podobieństwa genetycznego (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2020).

Jak wirus przedostaje się do naszego organizmu?

W drogach oddechowych powietrze wchodzi w kontakt z mieszaniną różnych typów zdrowych komórek oddechowych. Niektóre komórki oddechowe mają rzęski, które przesuwają śluz, i właśnie te komórki są głównym celem koronawirusa SARS-CoV-2. Składa się on tylko z kilku części, które razem tworzą wysoce skuteczny drobnoustrój. Wirus posiada zewnętrzną błonę z trzema rodzajami białek: kolcem, otoczką i białkami błonowymi. Wewnątrz wirusa znajduje się zespół białek nukleokapsydu, które utrzymują w całości jego materiał genetyczny: pojedynczą nić wirusowego RNA.

Białko kolca, czyli białko szczytowe (białko S) koronawirusa SARS-CoV-2 jest odpowiedzialne za nawiązanie kontaktu z komórką gospodarza i rozpoczęcie infekcji. Wirus jest glikozylowany, co oznacza, że ma warstwę cukru, która ukrywa go przed układem odpornościowym organizmu. Wiele wariantów SARS-CoV-2 charakteryzuje

się mutacjami w białku kolca (jak np. Alfa, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu). Mogą one wpływać na jego funkcje, a niektóre z nich sprawiają, że wirus jest bardziej zakaźny. Wiele z tych mutacji jest unikalnych dla każdego wariantu, ale niektóre, takie jak D416G Omicron, występują w każdym z wariantów, o których mówimy. Kiedy wirus zbliża się do komórki gospodarza, jego kolce otwierają się i znajdujące się w nich białko wiąże się z enzymem ACE2. Kolejno, za pośrednictwem białek szczytowych, wirus zakaża komórki, które przylączają się do enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) (por. Zhou i in. 2020).

Po tym, jak białka kolca nawiążą kontakt, furina odcina zewnętrzną część białka kolca, zwaną podjednostką S1. Uwalnia się wewnętrzny rdzeń białka kolca, zwany podjednostką S2, która jest odcinana przez TMPRSS2. Białko kolca rozwija się i zakotwicza w błonie komórkowej gospodarza – następuje przyciąganie wirusa bliżej błony komórkowej i fuzja błony wirusowej, która umożliwia genomowi wirusa przedostanie się do wnętrza komórki gospodarza. Wewnątrz komórki rybosom spotyka się z wirusowym RNA i zaczyna odtwarzać swój kod genetyczny. Rezultatem jest długi łańcuch białkowy zawierający białka niestrukturalne (*non-structural proteins*, nsps), które początkowo są ze sobą połączone, ale niektóre z nich są w stanie wydostać się z łańcucha. Nsp3 jest pierwszym, które może rozszczepić swoich sąsiadów, tnie i uwalnia pierwszy nsp, który jest w stanie złapać rybosom i zająć go w taki sposób, że może on odczytywać tylko wirusowe RNA, a nie mRNA komórek gospodarza. Oznacza to, że wirus przejmuje kontrolę nad maszyną translacyjną komórki gospodarza i przekształca ją w fabrykę wirusów. W międzyczasie nsp3 kontynuuje proces u innych sąsiadów, zanim się odetnie i uwolni. Ostatecznie produkcja nsps zostaje zatrzymana, ponieważ w wirusowym RNA znajduje się pseudowęzeł. Zapobiega on przedostawaniu się pozostałego RNA, które koduje proteiny zaangażowane w replikację genomu wirusa przed przejściem przez rybosom. Do tej pory powstaje już drugie cięcie nsps, które przecina siebie i swoich sąsiadów. Translacja może albo zatrzymać się w tym miejscu, albo pseudowęzeł w wirusowym RNA może ześlizgnąć się, umożliwiając odczytanie pozostałego wirusowego RNA. Drugi nsp tnący jest teraz w stanie przeciąć wszystkie pozostałe białka. Ze względu

na pseudowęzeł translacja wirusowego RNA często zatrzymuje się przedwcześnie. W rezultacie komórka gospodarza wytwarza mniej nsps przetwarzających RNA z węzła niż różne modyfikujące błonę nsps przed pseudowęzła. Trzy nsps, które są wbudowane w błonę endoplazmatycznego retikulum (ER), powodują jej zakrzywienie. Zakłóca to arkuszowy kształt ER i tworzy strukturę zwaną pęcherzykiem z podwójną błoną (DMV). DMV tworzą bezpieczne, zamknięte środowisko do kopiowania genomu wirusa. Wewnątrz DMV nowo utworzone nsps staną się maszyną do tworzenia nowego wirusowego RNA. Początkowo tworzona jest komplementarna nić działająca jako odniesienie, które staje się następnie szablonem dla nowej nici do oryginalnego genomu wirusowego.

Oprócz pełnej długości genomu wirusowego tworzony jest również zestaw krótszych nici RNA, które są nazywane subgenomowym mRNA i przetwarzane przez komórkę gospodarza. Tworzą one białka, które trafiają do nowej cząsteczki wirusa. Subgenomowe mRNA przedostaje się do cytozolu przez pory nsp w DMV i po wyjściu wraca do rybosomu. Następnie ulega translacji w celu utworzenia głównych białek, które zbudują nową cząsteczkę wirusa SARS-CoV-2: białka kolca, błony, otoczki i nukleokapsydu. Białko nukleokapsydu rozpoczyna następnie pakowanie RNA do postaci, która stanie się zawartością nowych cząstek wirusa. Po wytworzeniu otoczki kolczastej i białek błonowych w błonie ER przechodzą one do innego przedziału błonowego zwanego ERGIC. W ERGIC białka błonowe są w stanie przyłączyć białka nukleokapsydu i genom wirusowy, co powoduje, że błona wygina się do wewnątrz, a nowa cząstka wirusowa ostatecznie pączkuje. Gdy przedział błonowy zawierający cząsteczkę wirusa połączy się z zewnętrzną błoną komórkową, cząsteczki wirusa są następnie uwalniane z komórki. Ale to tylko pierwsza fala cząstek SARS-CoV-2, które zostaną wydalone. Ostatecznie komórka gospodarza wytwarza tak wiele cząstek wirusa, że umiera i uwalnia całą falę nowych cząstek wirusa do otaczającej tkanki, gotowych do rozprzestrzeniania się i infekowania pobliskich komórek. Na tym kończy się cykl życia pojedynczego koronawirusa SARS-CoV-2.

Dla celów niniejszego opracowania ważne jest, że białko S koronawirusa SARS-CoV-2 pobudza odpowiedź zapalną w komórkach śródbłonna (endotelium) naczyń włosowatych, które tworzą barierę

kręć-mózg (*brain-blood barrier*, BBB) (por. Suprewicz i in. 2023). Uszkodzenie tej bariery stwarza koronawirusowi możliwość zakażenia mózgu i uszkodzania komórek oraz połączeń nerwowych, a także możliwość rozwoju NeuroCOVID-19.

Jaka jest globalna skala inwazji wirusa SARS-CoV-2?

Wirus SARS-CoV-2¹ szybko rozprzestrzenił się na całym świecie i spowodował pandemię, której rozmiary można uznać za wyjątkową katastrofę. Globalne statystyki pokazują, że do 24 listopada 2024 r. zgłoszono do WHO 776 947 553 potwierdzone przypadki COVID-19, w tym 7 010 681 zgonów. W Polsce od 4 marca 2020 r. potwierdzono 6 765 138 zakażeń, w tym 120 848 zgonów (stan na koniec listopada 2024 r.). Mówiąc obrazowo, z mapy Polski zniknęły prawie cztery miasta takie jak Sopot. Tak duża liczba zgonów spowodowała, że w wielu polskich domach przeżywano żałobę. Dodatkową traumą była utrata pracy, problemy finansowe i codzienne kłopoty związane z funkcjonowaniem podstawowych instytucji użyteczności publicznej: mieszanka ta stworzyła złożony i niepokojący obraz emocjonalnego krajobrazu świata i Polski. Chociaż światowe statystyki nie wskazują już liczby wyleczonych, proste obliczenia pokazują, że 760 426 530 osób na świecie, w tym 5 335 776 osób w Polsce przeżyło tę chorobę. Należy podkreślić, że pomimo podania ogromnej liczby szczepionek (łącznie 13 355 264 024 dawek), wiele osób zaraziło się wirusem i zachorowało na COVID-19. Wielospecjalistyczne badania wykazują, że spora liczba ozdrowieńców zmaga się z różnorodnymi następstwami tej choroby (Aknin i in. 2021; Morga i in. 2023; Pączalska 2022).

Dlaczego niektórzy pacjenci uzyskują gorsze wyniki leczenia?

Uzyskanie gorszych wyników w leczeniu oraz wysoka śmiertelność wiążą się z wieloma czynnikami, m.in. z chorobami współistniejącymi, do których należy otyłość z jej niekorzystnymi następstwami,

¹ Istnieje siedem koronawirusów, z których cztery są stosunkowo łagodne. Trzy ostre to: SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*); MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*); oraz wywołujący obecną pandemię SARS-CoV-2, który jest techniczną nazwą nowego wirusa. Chorobą wywołowaną przez SARS-CoV-2 jest COVID-19 (Wilson, Betteridge, Fish 2020).

choroby układu krążenia, w tym istniejąca wcześniej patologia mikronaczyniowa, nadciśnienie tętnicze, a także cukrzyca, przewlekłe choroby układu oddechowego oraz zaburzenia układu odpornościowego, które mogą dodatkowo ułatwiać neuroinwazję koronawirusa (Wang i in. 2020; MacLeani in. 2020). Kilka badań donosi o czynnikach predykcyjnych śmiertelności u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w przypadku obecności przewlekłych chorób neurologicznych, duszności, wydłużonego czasu od początku objawów choroby do hospitalizacji, a także wysokiego poziomu prokalcytoniny (marker świadczący o ciężkości przebiegu zakażenia służący do rozpoznania sepsy) i limfocytopenii (obniżony poziom limfocytów) (García-Azorín i in. 2020).

Jérôme Hadjadj wraz z zespołem (2020) stwierdzają, że COVID-19 charakteryzuje się różnymi wzorcami rozwoju choroby, które sugerują zróżnicowane odpowiedzi immunologiczne osoby zakażonej. Autorzy przeprowadzili zintegrowaną analizę immunologiczną w kohorcie 50 pacjentów z COVID-19 o różnym nasileniu choroby. Stwierdzono odmienny fenotyp u pacjentów w ciężkim i krytycznym stanie, polegający na wysoce upośledzonej odpowiedzi interferonu (IFN) typu I (charakteryzującej się brakiem IFN- β oraz niską produkcją i aktywnością IFN- α), co było związane z utrzymującą się wiremią we krwi i zaostroszoną odpowiedzią zapalną. Zapalenie było częściowo powodowane przez transkrypcyjny czynnik jądrowy κB i charakteryzowało się zwiększoną produkcją i sygnalizacją czynnika nowotworów α i interleukiny 6². Dane te sugerują, że niedobór IFN typu I we krwi może być cechą charakterystyczną ciężkiego COVID-19 i stanowić uzasadnienie dla połączonych podejść terapeutycznych.

Za najważniejszą przyczynę zaburzeń oddechowych wciąż uważa się dysfunkcję oddechową spowodowaną pierwotnym uszkodzeniem płuc przez wirusa SARS-CoV-2 (Wu i in. 2020), jednak do niewydolności oddechowej mogą przyczynić się warunkowo pękające neurony w obszarze pnia mózgu, które mają kluczowe

² Dlatego też stosowanie w leczeniu COVID-19 preparatu zawierającego przeciwciała monoklonalne przeciw interleukinie 6 (np. Tocilizumab) w wielu przypadkach zapobiega ciężkim powikłaniom tej choroby lub zgonowi pacjenta.

znaczenie dla generowania rytmu oddechowego (Zubair i in. 2020), a SARS-CoV-2 może wpływać na te mechanizmy kontroli oddechowej, prowadząc do pośredniej dysfunkcji oddechowej (Mishra i in. 2020). Wskaźnik śmiertelności różni się znacznie w zależności od kraju objętego pandemią koronawirusa, jednak liczba zgonów najbardziej koreluje z wiekiem. Zgony osób w wieku 60 lat i starszych stanowiły ponad 80% wszystkich zgonów w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii (Glynn 2020; Wu i in. 2020). Osoby starsze są bardziej podatne na COVID-19 i mają wyższe ryzyko zachorowalności i śmiertelności niż ogół populacji (Finelli i in. 2021).

Jakie wyzwania generuje wirus SARS-CoV-2 dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej?

Najnowsze dowody sugerują, że wirus SARS-CoV-2 oprócz objawów ze strony układu oddechowego może wywoływać również inne objawy. Posiada np. mechanizmy neuroinwazyjne i dlatego może spowodować długoterminowe następstwa neurologiczne, neuropsychologiczne i neuropsychiatryczne, co zaobserwowano w poprzednich pandemiach (Pallanti i in. 2020; Wu i in. 2020; Wilson, Betteridge, Fish 2020; Aknin i in. 2021; Pąchalska 2022). Tak szerokie spektrum zaburzeń sprawia, że konieczne są konkretne i dobrze zorganizowane interwencje, a więc zapewnienie ciągłości między podstawową opieką zdrowotną, medycyną ratunkową oraz opieką specjalistyczną. Liczne dowody zebrane od osób, które przeżyły zakażenie wirusem SARS-CoV-1 w 2003 r., wskazują, że oprócz zespołu przewlekłego zmęczenia po zakażeniu rozwinęły się u nich trwałe współistniejące choroby psychiczne (Pallanti i in. 2020).

Złożoność patologii COVID-19 i jej działanie na mózg i system Ja osoby zakażonej wymagają wykonania odpowiednich badań przesiewowych, które muszą wykraczać poza wpływ psychospołeczny, biorąc pod uwagę oddziaływanie stresu i neurozapalenia mózgu. Wymaga to multidyscyplinarnego podejścia do leczenia i zapobiegania następstwom SARS-CoV-2 w zakresie zdrowia psychicznego. Można zatem zgodzić się z wieloma uczonymi, którzy uważają, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 i przebycie COVID-19 wywarło niszczyielski wpływ na człowieka (Wilson, Betteridge, Fish 2020; Aknin i in. 2021; Pąchalska 2022) oraz jego własny system Ja, destabilizując

odpowiednio u różnych osób ich Ja biologiczne, poznawcze, społeczne czy kulturowe (por. Pąchalska 2022). Wiązało się również ze znacznym obciążeniem systemu opieki zdrowotnej, społeczeństwa i ekonomii oraz wymagało różnych programów pomocy i wsparcia (Wu i in. 2020).

Definicje przypadków COVID-19 według WHO

W badaniach naukowych stosuje się klasyfikację przypadków COVID-19 według WHO (por. Ellul i in. 2020), która obejmuje:

- 1) potwierdzone występowanie COVID-19: dotyczy osób z laboratoryjnym potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2, niezależnie od objawów klinicznych, testem amplifikacji kwasu nukleinowego (np. RT-PCR) lub zwalidowanym testem przeciwciał na obszarze o ustalonym krążeniu wirusa – wymagany jest jeden pozytywny test RT-PCR lub identyfikacja wirusa na sekwencjonowaniu (jeden lub więcej negatywnych testów nie wyklucza zakażenia, jeśli istnieje podejrzenie kliniczne choroby); na obszarze bez ustalonego krążenia wirusa wymagany jest jeden pozytywny wynik testu RT-PCR dla dwóch różnych docelowych genomów wirusa lub jeden pozytywny wynik z częściowym lub całkowitym sekwencjonowaniem genomu;
- 2) prawdopodobieństwo występowania COVID-19 u pacjenta:
 - a) u którego test na obecność wirusa SARS-CoV-2 jest niejednoznaczny;
 - b) u którego nie można było wykonać testu z jakiegokolwiek powodu;
- 3) podejrzenie występowania COVID-19 u pacjenta:
 - a) z ostrą chorobą układu oddechowego (gorączka i co najmniej jedna oznaka lub objaw niewydolności oddechowej) oraz historią podróży lub zamieszkania w miejscu zgłaszającym chorobę COVID-19 w ciągu 14 dni przed wystąpieniem choroby;
 - b) z ostrą chorobą układu oddechowego, który miał kontakt z potwierdzonym lub prawdopodobnym przypadkiem w ciągu ostatnich 14 dni przed wystąpieniem objawów;
 - c) z ciężką chorobą układu oddechowego, która wymaga hospitalizacji w przypadku braku alternatywnego wyjaśnienia obrazu klinicznego.

COVID-19: oś czasu rozwoju choroby

Pacjenci zaczynają mieć objawy 2–14 dni po kontakcie z wirusem SARS-CoV-2 (średnio w 5. dniu). Stan zdrowia zwykle poprawia się w ciągu 7–10 dni lub zaczyna się pogarszać 7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów, często w 9–10 dniu (Esendağlı i in. 2021). Może być wymagane wsparcie na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), a zgon następuje zwykle 14–28 dni po wystąpieniu objawów. W ciężkich przypadkach COVID-19 objawy mogą utrzymywać się do 6 miesięcy po wyzdrowieniu. U pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii, u których wystąpił zespół ostrej niewydolności oddechowej (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) i którzy przeszli inwazyjną wentylację mechaniczną (IMV), mogą rozwinąć się trwałe następstwa i zwłóknienie płuc. Złe czynniki prognostyczne zgłaszane u pacjentów to: zaawansowany wiek, choroby współistniejące, palenie tytoniu, otyłość, predyspozycje genetyczne, ciąża, nadmierny wzrost markerów stanu zapalnego, limfopenia i oporna na leczenie hipoksemia (Cheng, Wang, Wang 2020; De Micheli i in. 2020; Mao i in. 2020).

COVID-19: stadia choroby

Hasan K. Siddiqi i Mandeep R. Mehra (2020) zaproponowali 3-stopniowy system klasyfikacji objawowej choroby COVID-19, obejmujący rosnące nasilenie: objawów klinicznych, przebiegu klinicznego i odpowiedzi na leczenie.

1. Stadium I, łagodne/wczesne zakażenie: charakteryzuje się łagodnymi niespecyficznymi objawami, takimi jak gorączka, złe samopoczucie i suchy kaszel. Wirus replikuje się głównie w układzie oddechowym. Na tym etapie niezbędne jest leczenie objawowe. Stosuje się próbne leczenie niektórymi lekami przeciwwirusowymi, aby zapobiec progresji, ograniczyć przenoszenie wirusa i przyspieszyć powrót do zdrowia na tym etapie.
2. Stadium II, umiarkowane zakażenie/zajęcie płuc: przebiega w dwu etapach – etap IIa bez niedotlenienia, etap IIb z niedotlenieniem. Stadium to charakteryzuje się wirusowym zapaleniem płuc. Wirus kontynuuje replikację i osadza się w płucach. Objawy:

gorączka, kaszel, niedotlenienie, nacieki radiologiczne, podwyższone limfopenia i ostre markery stanu zapalnego. Większość pacjentów na tym etapie wymaga hospitalizacji i leczenia. Leki przeciwwirusowe są stosowane na warunkach badań klinicznych. W stadium IIa należy unikać stosowania kortykosteroidów, w stadium IIb stosuje się terapię kortykosteroidami i tlenem.

3. Stadium III, ciężkie/pozapłucne ogólnoustrojowe zapalenie: obserwuje się u niewielkiej liczby pacjentów. IL-2, IL-6, IL-7, GCSE, białko zapalne makrofagów 1-alfa, TNF-alfa, CRP, ferrytyna, D-dimery są podwyższone; troponina i pro-BNP również mogą być podwyższone. Może wystąpić wstrząs septyczny lub kardiogeny, wazoplegia, niewydolność oddechowa, zapaść krążeniowo-oddechowa, a także zmiany ogólnoustrojowe, takie jak zapalenie mięśnia sercowego. Na tym etapie stosuje się leczenie immunomodulujące: kortykosteroidy, tocilizumab (inhibitor IL-6) lub anakinrę (antagonista receptora IL-1) i dożylną globulinę immunologiczną w celu zahamowania ogólnoustrojowego stanu zapalnego i zapobiegania niewydolności wielonarządowej, która może rozwinąć się później.

Różnice między ostrymi i przewlekłymi stadiami choroby

Długoterminowe następstwa COVID-19 są wciąż przedmiotem badań i opisów różnych specjalistów (Aknin i in. 2021; Morga i in. 2023). Dlatego też, jak zauważają Dorina Esendağlı i jej zespół (2021), istotne jest zdefiniowanie różnic między ostrymi i przewlekłymi stadiami choroby. Zgodnie z definicjami stosowanymi w wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (por. Oronsky i in. 2021), czas trwania objawów dla poszczególnych stadiów to:

- ostry COVID-19 (*acute COVID-19*): obecność oznak i objawów choroby od początku do 4 tygodni; trwający objawowy COVID-19: oznaki i objawy między 4 a 12 tygodniem;
- zespół pocovidowy (*post-COVID syndrome*, PCS): oznaki i objawy trwające dłużej niż 12 tygodni i niewyjaśnione inną diagnozą;
- długi COVID-19 (*long-COVID-19*): szeroki zakres bieżących problemów zdrowotnych, które utrzymują się lub rozwijają po ostrym zakażeniu COVID-19; stany te mogą trwać tygodnie,

miesiące lub lata³. U chorego mogą wystąpić, jak zauważają Pfaff i in. (2023), jeden, dwa, ale i więcej zespołów chorobowych (przy czym jedno z nich mogą być nowe, zaś inne, już występujące, ulegać gwałtownemu zaostrzeniu).

Podczas diagnozowania długiego COVID-19 brane są pod uwagę następujące kryteria: objawy pacjenta, które rozpoczęły się w ostrym okresie, utrzymują się, pogarszają, nawracają lub pojawiają się nowe objawy; pogorszenie, utrata jakości życia i stanu funkcjonalnego w porównaniu ze stanem sprzed COVID-19; oraz obecność trwałych lub postępujących patologii radiologicznych i innych nieprawidłowości w płucach (Esendađli i in. 2021).

Istnieje jednak wiele skomplikowanych sytuacji, które utrudniają definicję zespołu post-COVID-19. Nie jest łatwo określić ramy czasowe dla ostrych i przewlekłych objawów. Trudno jest również odróżnić post-COVID-19 od wcześniej znanych powikłań po intensywnej terapii (niedożywienie, bezruch, lęk itp.), ARDS, wentylacji mechanicznej (barotrauma, zwłóknienie płuc, odma opłucnowa itp.) i powikłań po intubacji (uraz, obrzęk i/lub zwężenie tchawicy itp.). Aby odróżnić wcześniejsze choroby współistniejące od skutków COVID-19, konieczne jest poznanie stanu wyjściowego pacjenta sprzed choroby. Ważne jest, aby rozróżnić, czy wynik kliniczny jest spowodowany powikłaniami post-COVID-19 lub po infekcji wirusowej (nadwrażliwość oskrzeli, problemy konstytucjonalne itp.), czy też jest to infekcja wtórna (oporne infekcje bakteryjne, grzybicze itp.). Należy również wziąć pod uwagę problemy po stosowaniu kortykosteroidów (osłabienie mięśni, cukrzyca, osteoporoza, infekcje, supresja nadnerczy itp.), skutki po immunosupresji (anty-IL-6/1), zespół pourazowy (lęk, panika itp.), stan po zakrzepicy

³ Ta definicja długiego COVID-19 została opracowana przez Departament Zdrowia i Opieki Społecznej USA (U.S. Department of Health and Human Services, HHS) we współpracy z Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) i innymi partnerami. Długi COVID jest w literaturze określany wieloma nazwami, w tym stanami po COVID, po ostrym COVID-19, długotrwałym COVID, długoterminowymi skutkami COVID i przewlekłym COVID. Termin „podostre następstwa zakażenia SARS CoV-2” (*post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*, PASC) jest również używany w odniesieniu do podzbioru długiego COVID (por. Pfaff i in. 2023).

(zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucną itp.) oraz stan po niedokrwieniu (zawał, ograniczenie funkcjonalne itp.).

Długoterminowe następstwa COVID-19, które są zgłaszane przez ozdrowieńców, w późniejszym terminie są z dnia na dzień coraz lepiej rozumiane. Po wypisaniu ze szpitala obserwuje się pewne objawy, takie jak kaszel, duszność wysiłkowa, bóle mięśni i zmęczenie, czasami trwające miesiącami, szczególnie u niektórych pacjentów, którzy doświadczyli ciężkiego przebiegu COVID-19. Przewlekła niewydolność oddechowa i trwałe zwłóknienie płuc mogą rozwinąć się u pacjentów, którzy zostali zaintubowani w wyniku ARDS i otrzymali IMV. Występują również pozapłucne schorzenia ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca, problemy nerwowo-mięśniowe i patologie serca oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Długoterminowe następstwa COVID-19 stanowią więc wielkie wyzwanie dla współczesnej medycyny. Ocena tych objawów nie jest łatwa, gdyż COVID-19 czy NeuroCOVID-19 mogą wywoływać również inne choroby lub współwystępować z nimi, nie tylko w czasie trwania ostrego okresu od zakażenia, ale i na długo po jego zakończeniu, jako długi COVID-19 lub jako zespół post-COVID-19 (Akinin i in. 2021; Pąchalska 2022; Pąchalska, Nowaczyk 2021).

Maxime Taquet wraz z zespołem (2021) przeprowadzili wiarygodne badania dotyczące częstości występowania i współwystępowania cech długiego covidu, ich związku z wiekiem, płcią lub ciężkością zakażenia, oraz stopnia, w jakim są one specyficzne dla COVID-19 lub NeuroCOVID-19. W retrospektywnych badaniach kohortowych opartych na powiązanych danych z elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR) 81 mln pacjentów, w tym 273 618 osób, które przeżyły COVID-19, autorzy ocenili częstość występowania i współwystępowania objawów długiego covidu w ciągu 3–6 miesięcy po rozpoznaniu COVID-19. Porównano grupy pacjentów, u których zdiagnozowano COVID-19 z kohortą pacjentów, u których w tym samym okresie zdiagnozowano grypę. Uzyskano to za pomocą analizy Kaplana-Meiera i modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Częstość występowania atopowego zapalenia skóry wykorzystano jako kontrolę negatywną. Wyniki badań pozwoliły stwierdzić, że wśród osób, które przeżyły COVID-19 (średnia wieku: 46,3 [SD 19,8]), ponad połowa badanych (57,1%) miała jedną lub więcej

cech długiego covidu odnotowanych w ciągu całego 6-miesięcznego okresu (tj. łącznie z fazą ostrą), a 36,55% miało te objawy między 3 a 6 miesiącem. Częstość występowania poszczególnych cech była następująca:

- 1) nieprawidłowe oddychanie (18,71% w okresie od 1 do 180 dni vs. 7,94% w okresie od 90 do 180 dni),
- 2) zmęczenie/złe samopoczucie (12,82% vs. 5,87%),
- 3) ból w klatce piersiowej/gardle (12,60% vs. 5,71%),
- 4) ból głowy (8,67% vs. 4,63%),
- 5) inny ból (11,60% vs. 7,19%),
- 6) objawy brzuszne (15,58% vs. 8,29%),
- 7) bóle mięśni (3,24% vs. 1,54%),
- 8) zaburzenia poznawcze, w tym uwagi i pamięci roboczej (7,88% vs. 3,95%),
- 9) zaburzenia emocjonalne, w tym lęk/depresja (22,82% vs. 15,49%).

Wszystkie cechy były zdecydowanie częściej zgłaszane przez osoby z zespołem post-COVID-19 niż przez osoby po grypie (z ogólną nadwyżką częstości występowania objawów wynoszącą 16,6% i współczynnikami ryzyka między 1,44 a 2,04, wszystkie na poziomie istotności $p < 0,001$). Objawy zgłaszane post-COVID-19 występowały częściej i tworzyły bardziej powiązaną sieć. Znaczące różnice w częstości występowania i współwystępowania objawów długiego covidu były związane z płcią, wiekiem i ciężkością choroby. Autorzy konkludują, że cechy kliniczne długiego covidu występowały i współwystępowały często, a także wykazywały pewną specyficzność dla COVID-19, chociaż obserwowano je również po grypie. Zaobserwowano różne profile kliniczne długiego covidu w zależności od danych demograficznych i ciężkości choroby. Najbardziej znane zaprezentowano poniżej.

COVID-19: objawy zmęczenia i osłabienie mięśni

Osoby hospitalizowane z powodu COVID-19 po 6 miesiącach od zakażenia zgłaszają często występowanie objawów zmęczenia i osłabienia mięśni (Zajac 2023). Camelia Corina Pescaru i jej zespół (2022), wyjaśniając mechanizm tych zaburzeń, przeprowadzili analizę danych zawartych w 33 artykułach zawierających dane dotyczące uszkodzenia mięśni w następstwie zakażenia SARS-CoV-2.

Do wyszukiwania artykułów autorzy użyli następujących słów kluczowych: SARS-CoV-2, COVID-19, osłabienie mięśni, choroba mięśni, zmęczenie mięśni, zaburzenia neurologiczne. W celu zebrania informacji wykorzystano bazy PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects i Health Technology Assessment Database. Wybrano również najnowsze artykuły opublikowane w latach 2019–2022 (po wybuchu pandemii). Na podstawie przeanalizowanych artykułów autorzy stwierdzili, że konsekwencje wynikające z zakażenia wirusem SARS-CoV-2 mogą mieć bezpośredni wpływ na mięśnie szkieletowe, ponieważ zarówno serce, jak i tkanka mięśni szkieletowych wykazują silną ekspresję ACE2, co sugeruje potencjalną podatność na zakażenie SARS-CoV-2 w obu typach tkanek. Ponadto stwierdzono, że uszkodzenie układu mięśniowo-szkieletowego jest w pierwszej kolejności spowodowane efektami zapalnymi, burzą cytokin i katabolizmem mięśni. Jednak miopatia, polineuropatia i terapie, takie jak kortykoidy, były również uważane za ważne czynniki powodujące zmęczenie mięśni i niezdolność do pracy (Leung i in. 2005). Programy rehabilitacji pulmonologicznej i wczesna mobilizacja miały duży wpływ podczas ostrej fazy i procesu rekonwalescencji po chorobie i pomogły pacjentom zmniejszyć duszność, zwiększyć zdolność do wysiłku fizycznego, przezwyciężyć zaburzenia psychiczne i poprawić jakość ich życia (por. Cheng, Wang, Wang 2020; De Micheli i in. 2020; Mao i in. 2020).

COVID-19: komplikacje pulmonologiczne

Esendağlı i in. (2021) zauważają, że w miarę upływu czasu mamy do czynienia z coraz większą różnorodnością skutków i powikłań choroby COVID-19 u osób, które ją przeżyły, a także z obawami dotyczącymi wyników klinicznych i profili objawów u różnych pacjentów. Ponieważ w omawianej chorobie płuca są najbardziej zaangażowanymi narządami, a długotrwałe i utrzymujące się skutki post-COVID-19 są głównie związane z układem płucnym, kluczowe jest zdefiniowanie i przewidywanie wyników oraz określenie osób, u których może dojść do zwłóknienia i utraty funkcji płuc. Autorzy podsumowują aktualną literaturę dotyczącą powikłań płucnych, w tym zajęcia płuc, w zespole post-COVID i postępowania w tych

stanach. Kaszel, który jest jednym z początkowych objawów ostrej choroby COVID-19, jest częsty i może być równie często spotykany w zespole post-COVID-19, wraz z objawami takimi jak przewlekłe zmęczenie, ból głowy i rozległy ból. W dwóch badaniach częstość występowania kaszlu wynosiła 7–10% (Forcina i in. 2019). Przyczyna kaszlu u niektórych pacjentów nie jest jasna. Jednak w przeciwieństwie do kaszlu utrzymującego się po przeziębieniu lub grypie, przewlekłemu kaszlowi w zespole post-COVID często towarzyszą inne objawy wielosystemowe, które mogą wskazywać na wieloczynnikową patogenezę lub wspólne mechanizmy leżące u podstaw tych objawów. Kaszel może wynikać z zajęcia neuronów czuciowych błędniaka przez SARS-CoV-2 lub z odpowiedzi neurozapalnej, lub z obu tych czynników łącznie, i może prowadzić do obwodowej i ośrodkowej nadwrażliwości w drogach oddechowych (Wang i in. 2021). Po postawieniu diagnozy różnicowej przewlekłego kaszlu (zgodnie z wytycznymi) można rozpocząć leczenie. Jednakże, chociaż wytyczne służą jako punkt odniesienia dla obecnego podejścia do ostrego i przewlekłego kaszlu, optymalne postępowanie w przypadku kaszlu związanego z COVID-19 pozostaje wciąż niejasne (Esendağlı i in. 2021).

COVID-19: ból covidowy

Klinicyści zauważają, że osoby hospitalizowane z powodu COVID-19 zgłaszają odczuwanie różnego rodzaju bólu (Zajac 2023). Kilka bolesnych objawów może wystąpić w fazie ostrej, ale także jako powikłania krótko- lub długoterminowe (Al-Ramadan i in. 2021). Bóle: głowy, mięśniowe, stawów, gardła, brzucha czy też bóle w klatce piersiowej zwykle towarzyszą objawom ze strony układu oddechowego, ale mogą również występować u ozdrowieńców jako izolowane objawy kliniczne lub mogą być wyrażane niezależnie od nasilenia COVID-19 nawet do kilku miesięcy (Disser i in. 2020).

Marco Cascella i in. (2021) stwierdzają, że chociaż po zakażeniu SARS-CoV-2 dominują objawy oddechowe COVID-19, oznaki i objawy zajęcia pozapłucnego (np. OUN) są zwykle uwzględnione w obrazie klinicznym choroby. Autorzy, biorąc pod uwagę szerokie spektrum objawów klinicznych i złożoność ich patogenezę, wprowadzają termin „ból covidowy” jako termin parasolowy, przydatny do

ujęcia wszystkich tych objawów klinicznych w osobnym rozdziale choroby. Ukazują również mechanizm molekularny, próbując wyjaśnić podstawowe procesy patofizjologiczne ostrych i przewlekłych objawów bólowych po COVID-19. Autorzy podsumowują podstawowe koncepcje w tej dziedzinie, aktualne problemy badawcze oraz wyznaczają potencjalne kierunki przyszłych badań.

COVID-19: objawy kardiologiczne u dorosłych

U pacjentów z COVID-19 często występują objawy choroby serca, w tym objawy uszkodzenia mięśnia sercowego, ale ich przyczyny nie zostały ustalone. Możliwe przyczyny uszkodzenia mięśnia sercowego obejmują: niedotlenienie; kardiomiopatię stresową (Giustino i in. 2020); uszkodzenie niedokrwienne spowodowane dysfunkcją mikronaczyń serca, zapaleniem małych naczyń serca (Fox i in. 2020), zapaleniem śródbłonna (Varga i in. 2020) lub nasierdziową chorobą wieńcową (z pęknięciem blaszki miażdżycowej lub niedokrwieniem na żądanie); obciążenie prawej komory i przedsionka serca (ostre serce płucne) z przyczynami obejmującymi zatorowość płucną (Wichmann i in. 2020; Klok i in. 2020), zespół niewydolności oddechowej dorosłych i zapalenie płuc (Huette i in. 2020); zapalenie mięśnia sercowego (Shi i in. 2020); oraz zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (burza cytokinowa) (Rizvi i in. 2022). Jednak udział każdej z tych przyczyn w uszkodzeniu mięśnia sercowego i niekorzystnych wynikach sercowo-naczyniowych w tej sytuacji nie został określony. Autorzy podkreślają wpływ wcześniej istniejącej choroby sercowo-naczyniowej (Zajac 2023). Objawy i oznaki choroby serca u pacjenta z COVID-19 mogą wynikać z ostrego procesu chorobowego, z wymagań hemodynamicznych w kontekście przewlekłej (wcześniej istniejącej) choroby serca lub mogą być spowodowane ostrym zaostrzeniem choroby przewlekłej. Istnieją ważne dowody na związek między występującą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową (taką jak nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa) a ryzykiem i ciężkością zakażenia COVID-19 (Figliozzi 2020). Przyczyny tego związku nie zostały ustalone. Proponowane mechanizmy obejmują upośledzoną rezerwę fizjologiczną (sercowo-naczyniową i płucną), upośledzoną odpowiedź immunologiczną, zwiększoną odpowiedź zapalną, podatność na dysfunkcję śródbłonna wywołaną

przez SARS-CoV-2 oraz efekty, w których pośredniczy receptor konwertazy angiotensyny 2 (Chatterjee, Cheng 2020).

Niektóre leki badane pod kątem COVID-19 również mogą mieć niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy⁴. Zaangażowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) we wnikanie wirusa sprawia, że istotne jest rozważenie wpływu leków modulujących ten układ (Zajac 2023). Kompleksowa wiedza na temat szczególnych objawów sercowo-naczyniowych COVID-19 i roli RAAS w rokowaniu tej choroby zakaźnej jest niezbędna do optymalnego leczenia pacjentów (Goha i in. 2020).

COVID-19: funkcjonowanie przewodu pokarmowego

Wiele prac opisuje zaburzenia związane z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego (Li i in. 2023). Daniel E. Freedberg i Lin Chang (2022) podają, że objawy żołądkowo-jelitowe występują u połowy pacjentów z ostrym COVID-19, u 10–25% pacjentów utrzymują się one 6 miesięcy po COVID-19 i są oceniane jako najbardziej uciążliwy objaw u 11% wszystkich pacjentów. Objawy te obejmują zgagę, zaparcia, biegunkę i ból brzucha, a ich częstość występowania zmniejsza się wraz z upływem czasu. Długotrwałe objawy żołądkowo-jelitowe wiążą się z zaburzeniami psychicznymi (lęk i depresja), które poprzedzają COVID-19, a także z objawami zdrowia psychicznego, które utrzymują się również po wyzdrowieniu z COVID-19. Przyczyna długich objawów żołądkowo-jelitowych COVID jest nieznaną, a hipotezy obejmują: samego wirusa SARS-CoV-2, który infekuje przewód pokarmowy; COVID-19, któremu mogą towarzyszyć zmiany mikrobiomu jelitowego, głęboka ogólnoustrojowa reakcja zapalna i krytyczna choroba; i/lub wpływ stresu pandemicznego na funkcjonowanie przewodu pokarmowego i postrzeganie objawów, które mogą być niezwiązane ani z SARS-CoV-2, ani z COVID-19. Klinicyści donoszą, że często wymieniany jest pocovidowy zespół jelita drażliwego (por. Zajac 2023).

⁴ Dobrym przykładem jest stosowanie antybiotyku Sumamed u osób z zaburzeniami rytmu serca. Wydłuża on bowiem odcinek Q–T w EKG, co jeszcze zwiększa zaburzenia rytmu serca i może doprowadzić do groźnych, zagrażających życiu arytmii komorowych. Jest to tzw. zespół *torsade de pointes* (Zajac 2023).

COVID-19: cukrzyca

Marcos M. Lima-Martínez i in. (2020) stwierdzili, że cukrzyca jest jedną z najczęstszych chorób współistniejących u osób z COVID-19, a częstość jej występowania waha się od 7 do 30%. Diabetycy zakażeni SARS-CoV-2 mają wyższy wskaźnik przyjęć do szpitala, ciężkie zapalenie płuc i wyższą śmiertelność w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Przewlekła hiperglikemia może upośledzać odporność wrodzoną i humoralną. Ponadto cukrzyca wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym o niskim stopniu nasilenia, który sprzyja rozwojowi nadmiernej odpowiedzi zapalnej, a tym samym pojawieniu się zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Ostatnie dowody wykazały, że SARS-CoV-2 może również powodować bezpośrednio uszkodzenie trzustki, które może pogorszyć hiperglikemię, a nawet wywołać cukrzycę u osób, które wcześniej na nią nie chorowały. Strategie terapeutyczne powinny mieć na celu ułatwienie pacjentom dostępu do systemu opieki zdrowotnej. Kontrola stężenia glukozy we krwi i chorób współistniejących musi być zindywidualizowana w celu zmniejszenia częstości występowania powikłań i zmniejszenia obciążenia systemów opieki zdrowotnej. Autorzy dokonali przeglądu mechanizmów patofizjologicznych, które wyjaśniają dwukierunkowy związek między COVID-19 a cukrzycą, jego wpływ na rokowanie i leczenie hiperglikemii w tej grupie pacjentów.

Warto zauważyć, że niewyrównana metabolicznie cukrzyca typu II wpływa niekorzystnie na przebieg infekcji COVID-19. Po jej przebyciu ten typ cukrzycy może się zaostrzyć i wymagać weryfikacji leczenia i insulinoterapii. Pediatri alarmują o pojawiającej się wręcz epidemii cukrzycy typu I u dzieci po przebytych COVID-19 (ma to związek z zaburzeniami autoimmunologicznymi) (Zając 2023).

COVID-19: zaburzenia w pracy nerek

U pacjentów, którzy przebyli COVID-19, mogą wystąpić również zaburzenia w pracy nerek (Nogueira i in. 2022; Shemies i in. 2022). Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone przez Claudio Ronco, Thiago Reisa i Faeqa Husaina-Syeda (2020) wykazało, że około 45% pacjentów nie miało znaczącego uszkodzenia nerek spowodowanego chorobą wirusową; u 34% rozwinęło się ostre uszkodzenie

nerek (*acute kidney injury*, AKI) bez potrzeby leczenia nerkozastępczego (*renal replacement therapy*, RRT), a u 26% rozwinęło się AKI COVID-19 z potrzebą RRT (AKI-RRT). Z kolei systematyczny przegląd badań wykonany przez Molly Fisher i in. (2020) wykazali, że RRT zastosowano tylko w 7% przypadków COVID-19 z objawami nerkowymi. Metodą pierwszego wyboru jest zwykle ciągła terapia nerkozastępcza, głównie dlatego, że jest to odpowiednia metoda dla pacjentów niestabilnych hemodynamicznie (Shemies i in. 2022).

Letícia Bitencourt wraz z zespołem (2021) przeprowadzili kompleksowe wyszukiwanie w bazach danych PubMed, Cochrane, Scopus i SciELO, używając głównie terminów „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „przewlekła choroba nerek”, „przeszczep nerki”, „ostre uszkodzenie nerek” i „dysfunkcja nerek”. Stwierdzili oni, że u ozdowieńców z COVID-19 związany z błoną enzym konwertujący angiotensynę 2 jest receptorem dla SARS-CoV-2, a ta interakcja może prowadzić do zaburzenia równowagi układu renina–angiotensyna (RAS), związanego z gorszymi objawami klinicznymi COVID-19, w tym z ostrym uszkodzeniem nerek, stanem hiperzapalnym i zmianami hematologicznymi. Rozwój ostrego uszkodzenia nerek jest związany głównie ze zmianami immunologicznymi i bezpośrednimi zmianami cytopatycznymi wywołanymi przez wirusa, co prowadzi do wyższej śmiertelności. Jeśli chodzi o przewlekłą chorobę nerek, pacjenci w stadium niekońcowym mają gorsze rokowanie, podczas gdy pacjenci hemodializowani wydają się mieć łagodny przebieg COVID-19, prawdopodobnie z powodu mniejszych szans na wpływ burzy cytokinowej. Co więcej, obecny protokół leczenia jest niekorzystny dla procesu transplantacji nerek. Związek między COVID-19 a immunosupresją u biorców przeszczepu nerki był szeroko dyskutowany w celu ustalenia, czy zwiększa on śmiertelność i jak oddziałuje z lekami immunosupresyjnymi. Autorzy konkludują, że nerki i układ RAS odgrywają fundamentalną rolę w zakażeniu SARS-CoV-2 i konieczne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć reperkusje wywołane przez COVID-19 w chorobach nerek.

Oprócz wymienionych powyżej problemów zdrowotnych warto jednak wspomnieć, że po przejściu infekcji SARS-CoV-2 pacjenci skarżą się na różnorodne dolegliwości, np. uporczywe dzwonienie

czy silny szum w uszach, wysypki skórne, wypadanie włosów⁵, nieregularne miesiączki i bardziej nasilony zespół pomenopauzalny (Shemies i in. 2022).

Wciąż niewiadomo, kto i dlaczego jest najbardziej narażony na długi COVID-19, jakie może on powodować krótko- i długotrwałe konsekwencje zdrowotne, czy mogą one powodować przewlekłe schorzenia, czy też ostatecznie ustąpią. Ludzie mogą być wielokrotnie zarażeni wirusem SARS-CoV-2. Za każdym razem, gdy dana osoba jest zakażona (pierwszy raz lub ponownie), istnieje ryzyko wystąpienia długiego COVID-19 (Pfaff i in. 2023). Wciąż prowadzone są badania nad powikłaniami po COVID-19, zaś Centrum Kontroli Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) przypomina, że szczepienia przeciwko COVID-19 to najlepszy sposób, aby uniknąć zarówno zakażenia, jak i długotrwałych skutków tej choroby (por. Wolkin i in. 2022).

NeuroCOVID-19: mechanizm dostania się wirusa do OUN

SARS-CoV-2 może mieć bezpośredni wpływ na OUN, a następnie wywołać odpowiedź immunologiczną (Troyer, Kohn, Hong 2020). Kliniczne działania oparte na neuronauce w celu zmniejszenia następstw dla zdrowia psychicznego związanych z SARS-CoV-2 opisują różne mechanizmy dostania się wirusa do OUN (Pallanti i in. 2020; Pąchalska 2022). U pacjentów, u których zdiagnozowano wirusowe zapalenie mózgu, sekwencjonowanie genów wykazało obecność SARS-CoV-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym, potwierdzając tym samym jego potencjał neuroinwazyjny (Zhou i in. 2020). Wyszukiwano kilka hipotez wyjaśniających, w jaki sposób SARS-CoV-2 dostaje się do OUN:

1) rozprzestrzenianie krwiotwórcze przez szpik kostny, np. megakariocytów⁶, które wędrują do mózgu, zatykają drobne naczynia

⁵ Nadmierną utratę włosów obserwuje się u 22% hospitalizowanych pacjentów w ciągu pół roku od wypisu ze szpitala. Jest to tzw. łysienie telogenowe, czyli stan, kiedy większość włosów znajduje się w fazie spoczynku (tzw. fazy telogenowej). Wpływ na tę sytuację może mieć m.in. długotrwały stres (Yang i in. 2020).

⁶ W lutym 2021 r. patolodzy z Johns Hopkins Medicine w Baltimore oraz Brigham and Women's Hospital w Bostonie zaprezentowali w „JAMA

krwionośne (kapilary) i powodują niedokrwienny udar mózgu (Pallanti i in. 2020);

- 2) transport wsteczny neuronów i przejście przez jamę nosową i kość sitową, która wspiera opuszkę węchową (Lee, Minko 2021);
- 3) neuronalne szlaki wsteczne, które doprowadzają do uszkodzenia mózgu i dysfunkcji ośrodka sercowo-oddechowego w pniu mózgu, co objawia się zaburzeniami neurologicznymi i niewydolnością oddechową u zakażonych (Wilson, Betteridge, Fish 2020);
- 4) rozprzestrzenianie się wirusa albo jego białka S po całym organizmie za pośrednictwem krwiobiegu (naczynia tętnicze różnych narządów) przez dysfunkcję komórek śródbłonna zaopatrzonych ACE2 (Varga i in. 2020) oraz destabilizacja BBB w bardzo ważnych regionach mózgu⁷.

Klinicyści muszą wziąć pod uwagę bezpośredni wpływ SARS-CoV-2 na OUN i układ odpornościowy, dlatego też monitorowanie pacjentów po zakażeniu SARS-CoV-2 i przebyciu COVID-19 powinno być prowadzone niezależnie od psychospołecznych konsekwencji kwarantanny, w zależności od stanu neurologicznego, psychosensorycznego i zapalnego. Należy ocenić markery stanu zapalnego, w tym morfologię krwi z rozmazem, białko hsC-reaktywne, D-dimery, dehydrogenazę mleczanową, transaminazy, azotemię (mocznicę), kreatyninę, kinazę kreatynową oraz IL-6 (Pallanti i in. 2020; Troyer, Kohn, Hong 2020).

Neurology” dowody na to, że duże komórki szpiku kostnego, znane jako megakariocyty, które wytwarzają płytki krwi do krzepnięcia i gojenia ran, migrują do mózgu w drodze wywołanej destrukcyjną aktywności wirusa SARS-CoV-2. Mogą one całkowicie blokować przepływ odżywczej krwi przez poszczególne naczynia włosowate w mózgu i powodować objawy neurologiczne, neuropsychologiczne i psychiatryczne (Pączalska, Grzywniak, Kobos 2023).

⁷ Zwiększa to znacznie ryzyko inwazji tego wirusa do mózgu, a także pozwala wyjaśnić występowanie objawów neurologicznych u pacjentów z Neuro-COVID-19. Warto dodać, że układ naczyniowy mózgu jest niezwykle rozgałęziony, dlatego nawet małe ognisko procesu zapalnego może być bardzo szkodliwe dla tkanki nerwowej. Uszkodzenie tkanki nerwowej może być znacznie bardziej rozległe u pacjentów z COVID-19 i schorzeniami współistniejącymi, mającymi związek z uszkodzeniem naczyń mózgowych (Morga i in. 2023).

Emily A. Troyer, Jordan N. Kohn i Suzi Hong (2020) wykazali, że cytokiny obwodowe zaangażowane w odpowiedzi przeciwwirusowe mogą wywoływać również odpowiedzi neurozapalne i objawy neuropsychiatryczne. We krwi pacjentów z COVID-19 stwierdzono zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych i chemokin, takich jak IL-6, IFN γ , MCP1 i IP-10 (Tay i in. 2020). Zgłoszono również hiperketonemię (zaburzenia gospodarki elektrolitowej) (Pallanti i in. 2020). Interleukina (IL-6), czynnik martwicy nowotworów TNF- α , IL-8, IL-10 i IL-2R są znacznie wyższe wśród śmiertelnych przypadków COVID-19: podobne zjawisko zgłaszano już wcześniej w przypadku zakażenia SARS-CoV-1 (Tay i in. 2020; Yang i in. 2020). Autorzy podkreślają również, że limfocyty T posiadające ACE2 (Li i in. 2023) odgrywają decydującą rolę w utrzymaniu homeostazy immunologicznej. Z kolei limfopenię (zwiększony stosunek neutrofilii do limfocytów) zaobserwowano u około 80% pacjentów z SARS-CoV-2 (Tay i in. 2020). Niedobór IFN typu I jest cechą charakterystyczną ciężkiego przebiegu COVID-19 i występuje jeszcze przed rozwojem choroby (Wang i in. 2020). Dlatego też uważa się, że pacjenci z COVID-19 mogą odnieść korzyści z podawania IFN w połączeniu z terapiami przeciwzapalnymi ukierunkowanymi na IL-6 lub TNF- α (Pallanti i in. 2020). Takie postępowanie w leczeniu może służyć jako przykład świadczący o tym, że ocena pacjentów za pomocą markerów ich odpowiedzi immunologicznej jest korzystna i może stanowić ważny krok naprzód w leczeniu NeuroCOVID-19 (Hadjadj i in. 2020). Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dowody, przydatne byłoby poszukiwanie przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym u tych pacjentów, u których podejrzewa się zajęcie OUN (Pallanti i in. 2020).

NeuroCOVID-19: złożone dysfunkcje mózgowe

Jak wykazały wielośrodkowe badania, u ozdowieńców obserwuje się coraz częściej objawy różnorodnych, często poważnych, długotrwałych dysfunkcji mózgowych (Aknin i in. 2021, Pąchalska, Nowaczyk 2021; Stueck 2021; Pąchalska 2022; Narayanan i in. 2024), które wymagają odrębnego nazewnictwa, w związku z czym wprowadzono

termin NeuroCOVID-19. Ma to na celu, jak zauważają Stefano Palantii in. (2020):

- 1) zwrócenie uwagi na problematykę dysfunkcji mózgowych w następstwie zakażenia SARS-CoV-2, w tym zaoferowanie właściwej diagnozy i terapii,
- 2) zaalarmowanie decydentów oraz opinii publicznej o zaistniałych w związku z tym zagrożeniach.

Złożone następstwa NeuroCOVID-19 zostały podzielone przez Lare B. Aknin i jej zespół (2021) na dwie grupy, tj. na następstwa:

- 1) łagodne, np. ilościowe zaburzenia węchu (anosmia, hiposmia), utrata smaku (ageusia, hipogeusia) (Dickman 2001), utajone mrugania (heterophila) (Aknin i in. 2021, s. 301), bóle głowy, zawroty głowy, dezorientacja;
- 2) poważniejsze, np. zaburzenia poznawcze, drgawki, majaczenia (w tym zespół zachodzącego słońca, czyli stan zmieszania, w którym osoba czuje się oderwana od rzeczywistości, jakby śniła), psychoza oraz głównie niedokrwienne udary mózgu (Almeria i in. 2020; Aknin i in. 2021), a także odkryte i opisane stosunkowo niedawno powikłania, które mogą się wiązać z powstawaniem i pękaniem tętniaków mózgu (Morga i in. 2023)⁸.

Podwyższona sygnalizacja immunologiczno-zapalna jest dużym zagrożeniem dla OUN, gdyż wiążą się z nią różnorodne dysfunkcje mózgowe (Pąchalska, Góral-Półrola, Chojnowska-Ćwiakła 2021). Jest ona np. istotnym mechanizmem patoologii zaburzeń nastroju (Pfau, Ménard, Russo 2018). Wpływa bowiem na funkcjonowanie mózgu, którego pośrednikiem jest oś mikrobiota–jelita–mózg⁹

⁸ W literaturze przedmiotu opisano istotę, częstość występowania oraz następstwa tętniakowatego krwotoku podpajęczynówkowego (aSAH) (Petridis i in. 2017; Zacharia i in. 2010).

⁹ Wykazano, że u zwierząt mikrobiota uczestniczy w regulacji emocji przez oddziaływanie pomiędzy jelitem a mózgiem. W przypadku dysbiozy (zaburzenia w składzie mikrobioty) ta regulacja jest mniej skuteczna i sprzyja zaburzeniom nastroju. Badania ujawniają, w jaki sposób różnice i zmiany w składzie mikrobioty jelitowej wpływają na normalną fizjologię i przyczyniają się do chorób, od stanów zapalnych po otyłość. Wykazano również, że mikrobiota jelitowa komunikuje się także z OUN – prawdopodobnie przez szlaki nerwowe, hormonalne i immunologiczne, a tym samym wpływa na funkcjonowanie mózgu i zachowanie. Badania na zwierzętach wolnych od zarazków i zwierzętach narażonych na infekcje bakteriami chorobotwór-

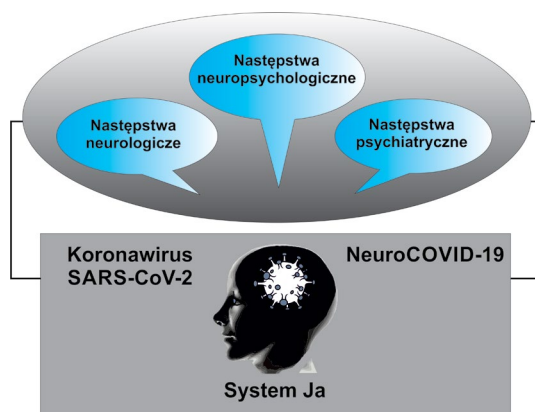
(Cryan, Dinan 2012; Zajac 2023). Czynniki zapalne mają szczególnie wpływ na neurorozwoj (Khandaker i in. 2014). Zbieżne dowody sugerują, że narażenie matki na stan zapalny w czasie ciąży jest związane z późniejszym rozwojem zaburzeń neuropsychiatrycznych u jej potomstwa, a nawet utraty dziecka po porodzie¹⁰ (Gumusoglu, Stevens 2019). Podczas infekcji tkanki kosmków płodowych wydzielają szereg cytokin i chemokin zapalnych i immunoregulacyjnych, przyczyniając się do ich obecności na styku płód–matka. Pallanti i in. (2020) podkreślają, że zakażenie SARS-CoV-2 w okresie ciąży i dzieciństwa może prowadzić do manifestacji zaburzeń neurorozwojowych. Osoby zarażone SARS-CoV-2, a także potomstwo zarażonych matek, powinno być oceniane pod kątem stanu neuropsychiatrycznego, neuroimmunologicznego i zapalnego w badaniach podłużnych, aby lepiej zdiagnozować ewentualną patologię i umożliwić wczesną interwencję terapeutyczną (Pfau, Ménard, Russo 2018; Bidzan i in. 2020; Bidzan-Bluma i in. 2020).

NeuroCOVID-19: wielowymiarowe następstwa

Wielowymiarowe następstwa po zakażeniu SARS-CoV-2 i przebyciu NeuroCOVID-19 zostały najogólniej podzielone na trzy rodzaje (por. Pąchalska, Kaczmarek, Kropotov 2021). Są to następstwa: (1) neurologiczne, (2) neuropsychologiczne i (3) psychiatryczne (rycina 1). Zostaną one omówione kolejno poniżej.

czymi, bakteriami probiotycznymi lub antybiotykami sugerują rolę mikrobioty jelitowej w regulacji lęku, nastroju, funkcji poznawczych i bólu. W związku z tym pojawiająca się koncepcja osi mikrobiota–jelita–mózg sugeruje, że modulacja mikrobioty jelitowej może być praktyczną strategią opracowywania nowych leków na złożone zaburzenia OUN (Cryan, Dinan 2012).

¹⁰ Stratę dziecka oznacza się fioletowym motylkiem. Położne i pielęgniarki na całym świecie nakleją symbol motylka na łóżku, pościeli czy karcie szpitalnej. W ten sposób chcą uchronić mamę, która straciła dziecko, przed nietaktownymi pytaniami, nawet takimi, które wynikają z niewiedzy związanej choćby z tym, że ktoś dopiero przyszedł na zmianę w szpitalu. Gdy zobaczymy fioletowego motyla zachowajmy właściwą kompetencję komunikacyjną z rodziną, która doznała tej tragedii (Zajac 2023).



Rycina 1. Neurologiczne, neuropsychologiczne i psychiatryczne następstwa zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2 oraz przebycia NeuroCOVID-19

Źródło: opracowanie własne.

Następstwa neurologiczne po zakażeniu SARS-CoV-2 i przebyciu NeuroCOVID-19

Około 40–88% pacjentów z ciężką postacią COVID-19 ma objawy neurologiczne (Mao i in. 2020), wraz z neurodegeneracją, neurozapaleniem i objawami demielinizacji (Zanin i in. 2020). Z nasileniem przebiegu choroby neurologicznej, np. stwardnienia rozsianego w następstwie COVID-19, jak zauważają Céline Louapre i in. (2020), korelują wiek, inna niepełnosprawność neurologiczna oraz otyłość jako niezależne czynniki ryzyka.

Chociaż wirusy mogą wnikać i infekować mózg, nie jest jasne, czy robi to wyłącznie wirus SARS-CoV-2, gdyż objawy neurologiczne mogą być wynikiem nadmiernej stymulacji układu odpornościowego (Pensato i in. 2020). Zakażenie SARS-CoV-2 może zaatakować OUN i wywołać zmiany demielinizacyjne kręgosłupa (Zanin i in. 2020). Nie możemy jednak zakładać, że wszystkie objawy neurologiczne są konsekwencją bezpośredniego zajęcia OUN i należy wziąć pod uwagę przede wszystkim nowe objawy neurologiczne o nagłym początku. Podkreśla się, że model zaangażowania dominującego narządu jest niezbędny do zapewnienia konkretnych i terminowych interwencji terapeutycznych (Troyer, Kohn, Hong 2020). Udary mózgu nie są rzadkością, a NeuroCOVID-19 może się w takiej formie objawiać (por. Narayanan i in. 2024). Zdarzenia naczyniowo-mózgowe

dominowały u pacjentów w wieku powyżej 50 lat. Zaburzenia stanu psychicznego, pomimo występowania w każdym wieku, były najczęściej zgłaszane u osób w wieku 70 lat i miały nieproporcjonalną reprezentację w stosunku do zdarzeń naczyniowo-mózgowych u osób młodych (Wilson, Betteridge, Fish 2020).

Dysfunkcja zwojów podstawy mózgu i powiązane zaburzenia jako następstwa zakażenia SARS-CoV-2 i przebycia COVID-19 oraz beta-koronawirus z rzędu Nidovirales, należący do rodziny Coronaviridae i podrodziny Coronavirinae (Park 2020), są związane z takimi ośrodkowymi i obwodowymi skutkami neurologicznymi jak bóle i zawroty głowy, a także odpowiednio ilościowe zaburzenia węchu (anosmia, hiposomia) i smaku (ageusia, hipogeusia) (Dickman 2001; Akinin i in. 2021), które mogą występować przy braku innych objawów klinicznych (Ellul i in. 2020). Mimo różnic w mechanizmie działania i objawach klinicznych występuje niezwykle podobieństwo w domenie neurologicznej między SARS-CoV-2 a innymi wirusami: m.in. wirusem hiszpańskiej grypy, który w 1918 r. wywołał pandemię nazywaną matką wszystkich pandemii (Taubenberger, Morens 2006), czy wirusem śpiączkowego zapalenia mózgu von Economo (łac. *encephalitis lethargica*)¹¹, występującym epidemicznie w Europie od 1915 r., a później pandemicznie w latach 1917–1924 (wirus ten nawracał każdego roku między styczniem a marcem) (von Economo 1917; Dickman 2001; Steardo i in. 2020). Warto dodać, że w niektórych państwach europejskich monitoruje się schorzenia neurologiczne, głównie udar mózgu, jako potencjalne następstwa przebytej infekcji wirusowej (w tym wirusa grypy) (Zajac 2023).

Ana M. Franceschi wraz z zespołem (2020) podkreślają, że zwoje podstawy mózgu i inne struktury mózgowia mogą być dotknięte nie tylko procesami neurozapalnymi, ale także krwawieniem do

¹¹ Warto dodać, że przypadki *encephalitis lethargica* opisuje książka światowej sławy neurologa Olivera Sacksa z 1973 r. Chory odczuwał senność i zasypiał na 1–2 tygodnie. Następnie albo zdrowiał, choć mogły nadal występować u niego zaburzenia rytmu snu, inwersja snu (senność w dzień i bezsenność w nocy) lub bezsenność, albo zapadał w stan mutyzmu akinetycznego i umierał. Faza ostra mogła przechodzić w fazę przewlekłą, której towarzyszyły różne objawy neurologiczne, w tym parkinsonizm; mogła też ulec zatrzymaniu i nie postępować; faza przewlekła pojawiała się również bez poprzedzającej fazy ostrej (Dickman 2001).

mózgu, dlatego często możemy obserwować różnorodne dysfunkcje zwojów podstawy mózgu i powiązane z nimi zaburzenia (Dickman 2001). Adnan I. Quereshi i in. (2020) wykazali, że ostry udar niedokrwienny mózgu był rzadki u pacjentów po zakażeniu SARS-CoV-2 i występował w obecności innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ryzyko wypisu do miejsca docelowego innego niż dom lub zgonu wzrosło 2-krotnie wraz z wystąpieniem ostrego udaru niedokrwiennego u pacjentów z COVID-19.

Złożoność patologii COVID-19 wymaga odpowiednich badań przesiewowych pod kątem objawów neurologicznych i psychosensorycznych u osób z dodatnim wynikiem testu na obecność SARS-CoV-2, niezależnie od tego, czy mają objawy ze strony układu oddechowego, czy są bezobjawowe. 1/3 pacjentów z dodatnim wynikiem COVID-19 wykazuje łagodne następstwa, np. ilościowe zaburzenia węchu (anosmia, hiposmia), utratę smaku (ageusia, hipogeusia), utajone mruganie (heterophila), bóle głowy, zawroty głowy, dezorientację, które występują nawet u pacjentów bezobjawowych (Pallanti i in. 2020). Jednak COVID-19, zwłaszcza, gdy ma ciężki przebieg, ma również poważne następstwa, np. zaburzenia poznawcze, drgawki i napady epilepsji¹², zaburzenia świadomości, splątanie, nadpobudliwość (Priftis i in. 2020), a także majaczenie, psychozę, TIA, udar mózgu, krwotok mózgowy, niedowład połowiczny, afazje, apraksje. Należą tu również dopiero niedawno odkryte i opisane powikłania, które mogą się wiązać z powstawaniem i pękaniem tętniaków mózgu (Petridis i in. 2017; Morga i in. 2023). Epidemiologię aSAH, który jest formą udaru krwotocznego, trudno ocenić, jednak, jak zauważają Enrico Giordan i in. (2020), dotyka on do 30 tys. osób rocznie w Stanach Zjednoczonych.

Globalną zapadalność powiększa możliwość powstawania zmiany morfologii tętniaka po zachorowaniu na COVID-19 (Fiani i in. 2021). Nie należy jednak zapominać, że częstość występowania aSAH jest związana z licznymi czynnikami ryzyka: niemodyfikowalnymi (wiek, płeć, pochodzenie etniczne, uwarunkowania

¹² Cytokiny prozapalne mogą powodować: przerwanie BBB, w wyniku czego wirus przedostaje się do mózgu, występowanie wzrostu poziomu glutamianu i asparagianu oraz obniżenie poziomu GABA, upośledzenie funkcji kanałów jonowych, a wreszcie wysoki poziom cytokin, który może wywołać epilepsję (Morga i in. 2023).

rodzinne, lokalizacja i wielkość tętniaka) oraz modyfikowalnymi (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała BMI, palenie tytoniu i używanie narkotyków, hormonalna terapia zastępcza) (Zajac 2023), czy wreszcie z przebyciem ciężkiej choroby wirusowej, w tym NeuroCOVID-19 (Morga i in. 2023).

Zbieżne dane wskazują, że w chorobie NeuroCOVID-19 występują stany zapalne i hipercytokinemia (nadmierne wydzielanie cytokin), które mogą powodować degeneracyjne zmiany naczyniowe predysponujące do tworzenia tętniaków mózgu, zmiany ich wielkości lub morfologii, a w rezultacie do aSAH, którego śmiertelność wynosi 45–65%. Około 12% zgonów występuje natychmiast po aSAH (Petridis i in. 2017; Morga i in. 2023). Około 55% tych, którzy przeżyją, odzyskuje zdolność do samodzielnego funkcjonowania, podczas gdy 20% osób wymaga pomocy innych w wykonywaniu czynności życia codziennego (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators 2003; Zacharia i in. 2010; Etminan i in. 2019; Taquet i in. 2021). Nowsze badania przeprowadzone na dużej liczbie osób, które przeżyły aSAH, wykazują, że mogą u nich występować długotrwałe deficyty neurologiczne i neuropsychiatryczne (Roquer i in. 2020; Morga i in. 2020), zwłaszcza jeżeli główną przyczyną aSAH był NeuroCOVID-19 (Morga i in. 2023).

Następstwa neuropsychologiczne po zakażeniu SARS-CoV-2 i przebyciu NeuroCOVID-19

U osób w trakcie rekonwalescencji po zakażeniu SARS-CoV-2 oraz przebyciu NeuroCOVID-19 obserwuje się, oprócz dobrze znanych trudności ze zmęczeniem i pogorszeniem kondycji, problemy poznawcze, emocjonalne i behawioralne, które wymagają skierowania do neuropsychologa i/lub usług neuropsychiatrycznych (Wilson, Betteridge, Fish 2020; Pąchalska 2022). Do najlepiej poznanych należą zaburzenia uwagi, pamięci roboczej i funkcji wykonawczych (por. Pąchalska 2022). Stwierdza się tu również zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej, afazję, apraksję i agrafię oraz utratę pamięci długotrwałej. Opisano również rzadsze następstwa NeuroCOVID, np. pocowidową prozopagnozję (por. Pąchalska, Góral-Półroła, Chojnowska-Ćwiąkała 2021).

W przeszłości dwa podobne ludzkie koronawirusy, SARS-CoV-1 i zespół oddechowy na Bliskim Wschodzie (MERS-CoV), spowodowały w 2003 i 2012 r. epidemie ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Podczas tych dwóch pandemii powikłania neuropsychiatryczne obejmowały narkolepsję, drgawki, zapalenie mózgu, encefalopatię, zespół Guillaina-Barrègo (GBS) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe i psychiatryczne. Te następstwa neuropsychiatryczne były ściśle związane z zachorowalnością i ryzykiem śmiertelności. Dane wskazują, że SARS-CoV-2 wykazuje analogiczne właściwości neurotropowe¹³, a jego zakażenie może powodować ostre i długotrwałe konsekwencje neuropsychiatryczne (Huang i in. 2021).

Lucia Crivelli i in. (2022) przeprowadzili metaanalizę zaburzeń procesów poznawczych na skutek choroby COVID-19 u dorosłych bez wcześniejszej historii zaburzeń poznawczych. Wyszukiwania w bazach danych informacyjnych Medline, Web of Science i Embase przeprowadzono od 1 stycznia 2020 r. do 13 grudnia 2021 r. zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Porównano całkowity wynik Montrealskiego Testu Oceny Funkcji Poznawczych (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) z ozdowieńcami po NeuroCOVID-19 oraz z osobami zdrowymi. Spośród 6202 artykułów uwzględniono 27 badań z udziałem 2049 osób (średni wiek = 56,05 lat, czas oceny wahał się od fazy ostrej do 7 miesięcy po zakażeniu). Wyniki pozwoliły stwierdzić, że u ozdowieńców po NeuroCOVID-19 występują zaburzenia funkcji wykonawczych, uwagi oraz pamięci roboczej. Metaanaliza, która została przeprowadzona z podgrupą 290 osób, wykazała różnicę w wyniku MoCA między pacjentami po NeuroCOVID-19 a grupą kontrolną (średnia różnica = -0,94, przedział ufności = 95% [CI] -1,59, -0,29; P = 0,0049). Okazało się, że rekonwalescenci z COVID-19 mają niższe ogólne zdolności poznawcze w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej w ocenianym przedziale do 7 miesięcy po zakażeniu.

W 2020 r. londyńscy neuropsycholodzy rozpoczęli przesiewowe badania procesów poznawczych, emocjonalnych i zachowania

¹³ Neurotropowe koronawirusy RNA mogą zakłócać BBB, atakować OUN i wpływać na interakcje neuroimmunologiczne przez makrofagi, mikroglej lub astrocyty.

u wszystkich ozdowieńców po COVID-19 i NeuroCOVID-19, skierowanych na oddział neuropsychologii klinicznej i psychologii zdrowia klinicznego w szpitalu St. George's w Londynie, na podstawie odpowiednio przygotowanych protokołów badań i znanych baterii testów neuropsychologicznych (Wilson, Betteridge, Fish 2020). Po czterech latach stwierdzili oni występowanie u wielu z tych chorych różnorodnych trudności poznawczych, emocjonalnych i behawioralnych. Wiązały się one ze specyfiką biologicznych następstw zakażenia SARS-CoV-2, w tym z pocovidowymi udarami mózgu. (por. Narayanan i in. 2024).

Nie jest niczym niezwykłym, że poważne choroby zakaźne, do których zaliczamy COVID-19 i NeuroCOVID-19, powodują takie skutki, ale skala pandemii oznacza, że tysiące, a nawet dziesiątki tysięcy ludzi mogą już mieć te objawy, a niektórzy z nich mogą w rezultacie mieć problemy na całe życie (Pensato i in. 2020). „Systematyczny przegląd i metaanaliza 81 badań oceniających pacjentów 12 tygodni lub dłużej po klinicznej diagnozie COVID-19 wykazały, że najczęstszymi objawami długiego COVID były zmęczenie i zaburzenia poznawcze, co wiązało się ze znacznym upośledzeniem funkcji. Znaczenie tej kwestii polega na wysokiej częstości występowania objawów neurologicznych i neuropsychologicznych w długiej fazie COVID, co pociąga za sobą znaczną zachorowalność w tej populacji. Ponadto taki stan wiąże się z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej, przy czym niektóre szacunki oscylują wokół 3,7 biliona dolarów” (Tavares-Júnior i in. 2024, s. 2 [tłum. – M.P.]).

Następstwa psychiatryczne po zakażeniu SARS-CoV-2 i przebyciu NeuroCOVID-19

Zakażenie SARS-CoV-2 może mieć następstwa psychiatryczne, gdyż prowadzi do wystąpienia objawów psychicznych wpływających na domeny poznawcze, afektywne, behawioralne i percepcyjne. Przyczyniają się do tego występujące u pacjentów zaburzenia: mózgowo-naczyniowe, ilościowe (np. śpiączka) i jakościowe (np. majaczenie, splątanie, zespół zachodzącego słońca), świadomości oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe, które częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku i u osób z wieloma chorobami współistniejącymi lub z ciężką infekcją (Chen i in. 2020). Taquet

i in. (2021) stwierdzają, że u pacjentów z NeuroCOVID-19 często są zgłaszane objawy psychiczne, w tym zaburzenia lękowe i zaburzenia nastroju, zespół stresu pourazowego (PTSD), depresja. Wilson, Betteridge, Fish (2020) zaobserwowali, że zgłaszane są również nietypowe objawy, które obejmują, oprócz zaburzeń świadomości, również inne zaburzenia neuropozmawcze, które dodatkowo utrudniają i opóźniają diagnozę i leczenie oraz mają krótko- i długoterminowy wpływ na zdrowie pacjentów (Ritchie, Chan, Watermeyer 2020).

Jednym z najbardziej znanych zaburzeń, jakie mogą pojawić się po przebyciu NeuroCOVID-19, jest tzw. mgła mózgowa, która oznacza zmętnienie świadomości (*clouding of consciousness*), a nawet lżejszą postać delirium – zaburzenia świadomości charakteryzujące się poczuciem dezorientacji w przestrzeni i czasie, upośledzeniem funkcji intelektualnych czy trudnościami w utrzymaniu uwagi i pamięci roboczej (por. Pąchalska, Kaczmarek, Kropotov 2021). Uważa się, że mgła mózgowa jest wynikiem zaburzenia regulacji neuroprzekaźników, czyli substancji odpowiedzialnych za przenoszenie sygnału między neuronami w układzie nerwowym, zwłaszcza serotoniny, dopaminy, kwasu gamma-aminomasłowego (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) i acetylocholino.

Le Shi i in. (2021) podkreślają negatywny wpływ na zdrowie psychiczne ozdrowieńców takich zaburzeń psychicznych jak depresja, lęk, PTSD oraz często zgłaszane zaburzenia snu, który może być przerywany i nieefektywny: może również wystąpić inwersja snu (senność w dzień i bezsenność w nocy) oraz bezsenność. Zaburzenia te były często zgłaszane nie tylko przez pacjentów po zakażeniu SARS-CoV-2 oraz przebyciu COVID-19 czy NeuroCOVID-19, ale także przez pracowników służby zdrowia, jak również występowały w populacji ogólnej (Pappa i in. 2020; Salari i in. 2020; Quei in. 2020; Yuani in. 2021). Słaby sen wiąże się z pogorszeniem wyników klinicznych u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, a w tej subpopulacji konieczna jest długoterminowa trwała poprawa jakości snu (Zhou i in. 2021; Zhang i in. 2020). Występowanie i nasilenie tych objawów psychiatrycznych, deficytów uwagi i objawów nadpobudliwości zwiększało ryzyko problematycznego korzystania z Internetu podczas pandemii COVID-19 (Zhao i in. 2021).

Co więcej, w serii przypadków odnotowano, że krytycznie chorzy pacjenci z COVID-19 z wieloma ostrymi obustronnymi zmianami niedokrwiennymi mózgu wykazywali zmiany stanu psychicznego, ale bez deficytów neurologicznych (Díaz-Pérez i in. 2020).

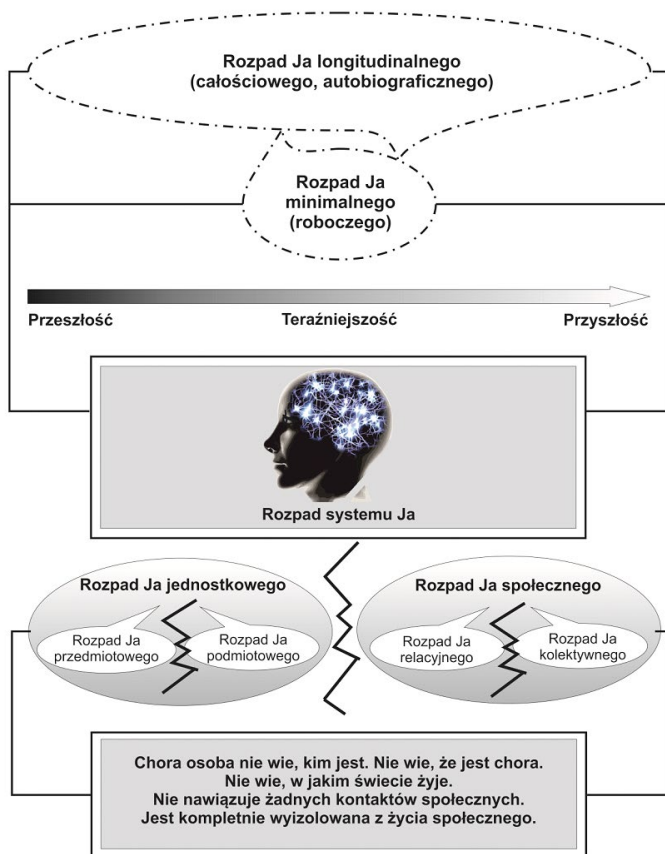
Badanie kohortowe wykazało, że historia zaburzeń ze spektrum schizofrenii była istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności wśród pacjentów z COVID-19 (Nemani i in. 2021). Trudno jest jednak rozróżnić, czy ta wysoka częstość występowania jest spowodowana bezpośrednim zakażeniem SARS-CoV-2, czy też niekorzystnymi psychologicznymi skutkami innych czynników społecznych i środowiskowych, takich jak dystans społeczny i kwarantanna, samoizolacja, zmiany w zachowaniach związanych ze snem i stylem życia, strach przed śmiercią i obciążenie ekonomiczne (Wang i in. 2021).

Grupa ekspertów zwołana przez brytyjską Akademię Nauk Medycznych i organizację charytatywną zajmującą się badaniami nad zdrowiem psychicznym opowiada się za monitorowaniem i oceną funkcji mózgu oraz kwestiami zdrowia psychicznego, takimi jak lęk, depresja, bezsenność, samookaleczenia i samobójstwa u pacjentów z COVID-19 i powiązanych wrażliwych populacji (Holmes i in. 2020).

NeuroCOVID-19: zaburzenia systemu Ja

U osób, które zakażyły się SARS-CoV-2 i przeżyły NeuroCOVID-19 może dojść, w następstwie uszkodzenia mózgu, do destabilizacji lub rozpadu systemu Ja. Najbardziej dewastacyjne dla systemu Ja są zaburzenia świadomości i samoświadomości (Prigatano 2009, 2012) jakie pojawiają się po śpiączce (por. Pąchalska, Góral-Półrola, Chojnowska-Ćwiąkała 2021). Konieczne jest zatem przyjrzenie się pacjentom wybudzonym z pocovidowej śpiączki i przebywającym w zmiennych stanach świadomości moderujących system własnego Ja, do których należą: (1) stan minimalnej świadomości, (2) brak samoświadomości i anosognozja, (3) stan tzw. mgły mózgowej i (4) głęboka amnezja. U takich chorych doszło bowiem do rozpadu systemu Ja (rycina 2). Chory nie wie, kim jest, nie wie, że jest chory, gdzie się znajduje i z kim rozmawia, gdyż te informacje znikają mu

z pamięci niemal natychmiast po ich pojawieniu się. Nie nawiązuje też żadnych kontaktów społecznych. Jest wyizolowany z życia społecznego, nawet wśród kochającej rodziny.



Rycina 2. Rozpad systemu własnego Ja u chorych wybudzanych z pocovidowej śpiączki i przebywających w zmiennych stanach świadomości moderujących system własnego Ja

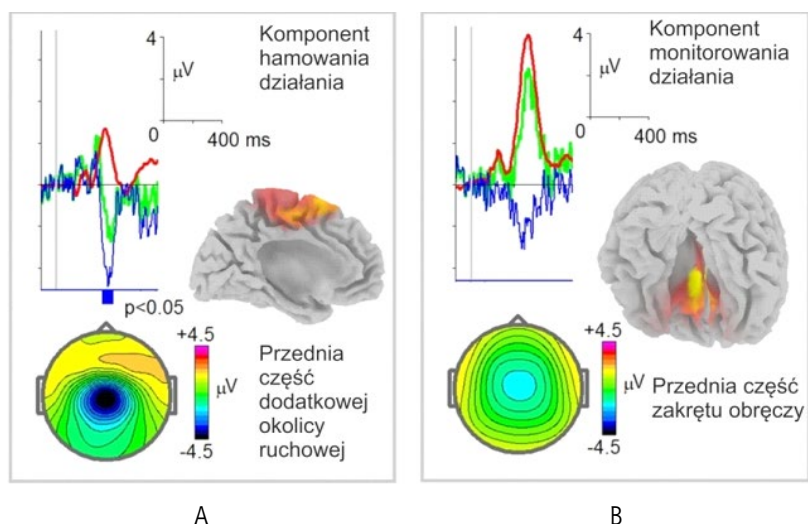
Źródło: opracowanie własne.

Szczególnie trudna jest sytuacja pacjentów, którzy wybudzają się z pocovidowej śpiączki oraz tych przebywających w zmiennych stanach świadomości (Pąchalska 2022). Jeżeli uszkodzenie mózgu w następstwie przebycia SARS-CoV-2 i NeuroCOVID-19 było duże i pacjent musi walczyć o powrót funkcji ruchowych i poznawczych,

jego sytuacja jest niezwykle złożona, zaś rodzina przeżywa dramat. Każdy dzień jest walką o przetrwanie, o każdą najmniejszą czynność, każdy ruch, każde zgięcie kolana, wyciągnięcie dłoni. Radość pojawia się, gdy pacjent sam się napije wody z kubka, gdy zacznie siedzieć i sam utrzyma głowę, wyda pierwszy dźwięk lub wypowie pierwszą sylabę. I euforia, gdy spojrzy na nas i się uśmiechnie, wypowie pierwsze słowo jak przed laty, kiedy uczył się mówić. Minie jednak wiele czasu, nierzadko całe lata, zanim zacznie sam chodzić, mówić i wykonywać podstawowe czynności życia codziennego.

Tak walczyła o swoje zdrowie opisana w innym artykule artystka, która przebywała w długotrwałej, 13-tygodniowej pocovidowej śpiączce (por. Pąchalska 2022). Jej walka i wielospecjalistyczna rehabilitacja, w tym wykorzystanie nowoczesnych metod neurodiagnozy i neurorehabilitacji, sprawiły, że po półtora roku od zakażenia SARS-CoV-2 i przebycia ciężkiego NeuroCOVID-u odzyskała zdrowie.

W tym miejscu przedstawiona zostanie ilustracja stosowania nowych neurotechnologii w diagnozie (do oceny dysfunkcji mózgu) oraz terapii (do konstruowania protokołu neuromodulacji) tej pacjentki na etapie leczenia PTSD (por. Pąchalska 2022; Pąchalska, Nowaczyk 2021; Pąchalska, Góral-Półrola, Chojnowska-Ćwiąkała 2021). Dysfunkcję przedmotorycznej kory ruchowej w następstwie zakażenia SARS-CoV-2 oraz przebycia NeuroCOVID-19 ilustruje rycina 3. Ukazuje ona dwa niezależne składniki potencjałów związanych ze zdarzeniem (ERPs) w zadaniu GO/NOGO. Parametry behawioralne kontroli poznawczej, takie jak błędy pominięcia (*ommission error*), były w normie, jednak pomiary ERPs wyraźnie wskazywały na hipoaktywację kory przedruchowej, która zgodnie z tym, co wiemy z poprzednich badań (por. Kropotov 2009, 2016), stanowi cechę dysfunkcji układu mózgowego odpowiedzialną za hamowanie działania/zmianę trybu przygotowanego działania w sytuacjach, gdy to działanie nie jest potrzebne lub musi być zastąpione innym działaniem (Pąchalska, Góral-Półrola, Chojnowska-Ćwiąkała 2021).



Rycina 3. Dysfunkcja przedmotorycznej kory ruchowej u pacjentki z rozpoznaniem PTSD w następstwie zakażenia SARS-CoV-2 oraz przebycia NeuroCOVID-19. Dwa niezależne składniki potencjałów związanych ze zdarzeniem (ERPs) w zadaniu GO/NOGO.

A) komponent hamowania działania; u dołu topografia komponentu w tomografii sLORETA; B) komponent monitorowania działania; u dołu – topografia komponentu w tomografii sLORETA;

Legenda: kolor zielony – badana pacjentka; kolor czerwony – średnia ERPs normy (N = 100 zdrowych osób w odpowiednim do pacjentki wieku); kolor niebieski – różnica między wynikami uzyskanymi przez pacjentkę w porównaniu z normą

Źródło: własny materiał kliniczny autorki.

Znając dysfunkcję przedmotorycznej kory ruchowej u pacjentki, mogliśmy zastosować techniki neuromodulacji umożliwiające aktywację tego obszaru korowego przez neurofeedback EEG czy wykorzystanie przezczaszkowej stymulacji prądem elektrycznym (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) lub przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (*transcranial magnetic stimulation*, TMS). Pacjentka otrzymała trening neuromodulacji oparty o ten neuromarker (neurofeedback EEG) i w następstwie nauczyła się na nowo malować. Pokonała czterokończynowy niedowład, mgłą mózgową, a nawet PTSD. Przewyciężyła trudności w malowaniu, nie potrafiła bowiem początkowo namalować nawet prostej kreski (por. Pąchalska 2022), i znów powróciła do swojej wielkiej pasji (rycina 4), uzyskując uznanie u koneserów. Jednak najważniejszy jest fakt, że jej

system Ja uległ ponownej integracji, co pozwoliło na osiągnięcie tak spektakularnego sukcesu.



Rycina 4. Namalowana w procesie neuroterapii przez artystkę kopia plakatu z dziełem Gustava Klimta *Pocałunek*

Źródło: własny materiał kliniczny autorki.

Wielospecjalistyczna diagnoza i terapia pacjentów po zakażeniu SARS-CoV-2 i przebyciu COVID-19 czy NeuroCOVID-19 są wielkimi wyzwaniami dla współczesnego systemu opieki zdrowotnej (por. Pąchalska, Bednarek, Kaczmarek 2023). Choroba COVID-19 to nie tylko ostra infekcja, lecz złożona jednostka chorobowa z licznymi powikłaniami i długotrwałymi następstwami, szczególnie obejmującymi układ płucny, ale także inne układy, w tym nerwowy, co podkreśla fakt, że leczenie – po zakończeniu ostrej fazy tej choroby – trwa często bardzo długo. Stosunkowo niedawno wprowadzono operacje neurochirurgiczne pacjentów, którzy mają powikłania po COVID-19, np. pocovidowych udarów mózgu czy pocovidowych naczyńniaków (Morga i in. 2023).

Powyższe przykłady uświadamiają nam, że oferowane wsparcie psychologiczne i psychoterapia mogą być niewystarczające, zwłaszcza

dla pacjentów, którzy przeżyli NeuroCOVID-19. Mogą oni bowiem potrzebować starannie dobranych technik terapii, aby przeciwdziałać bezpośrednim i pośrednim skutkom uszkodzenia OUN spowodowanym przez tego wirusa, w tym stresowi i stanom zapalnym. Potrzebna jest zatem ciągłość oddziaływań między podstawową opieką zdrowotną, medycyną ratunkową, leczeniem szpitalnym i leczeniem specjalistycznym (neurologicznym, neuropsychologicznym i neuropsychiatrycznym) przy użyciu oceny klinicznej na określonych fazach i etapach choroby oraz procesu zdrowienia (Morga i in. 2023). Dlatego też powinny być oferowane, w miarę potrzeb pacjentów, różnorodne interwencje psychospołeczne oraz specjalistyczna neurorehabilitacji: fizjoterapia, trening poznawczy, terapia mowy i języka, jako część terapii multimodalnej w synergii z innymi aspektami rehabilitacji pulmonologicznej; może to bowiem pomóc w ich powrocie do zdrowia po wystąpieniu choroby COVID-19 i NeuroCOVID-19 (Morga i in. 2023).

Podsumowanie

Wieloośrodkowe badania prowadzone od początku wybuchu pandemii COVID-19 dostarczają wiedzy na temat wielowymiarowej (mnogiej i złożonej) symptomatologii występującej u ozdowieńców. Wiemy, że COVID-19 może mieć wpływ na wiele układów organizmu, w tym układy: oddechowy, kostno-stawowy, krążenia i pokarmowy. Udokumentowano również uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów, którzy przebyli NeuroCOVID-19, opisując różnorodne objawy tego uszkodzenia wymagające konsultacji neurologów, neuropsychiatrów oraz psychologów i neuropsychologów (Wilson, Betteridge, Fish 2020; Narayanan i in. 2024). Nowsze prace wskazują na konieczność wprowadzenia jeszcze szerszego interdyscyplinarnego podejścia, w tym np. konsultowania tych pacjentów przez lekarzy radiologów interwencyjnych, neurochirurgów i neurologopedów (por. Morga i in. 2023).

Podział wielowymiarowych następstw NeuroCOVID-19 na neurologiczne, neuropsychologiczne i psychiatryczne oraz właściwe monitorowanie pacjentów pod kątem czynników psychospołecznych, ale także procesu zapalnego i bezpośredniego wpływu

SARS-CoV-2 na OUN i układ odpornościowy może poprawić wyniki leczenia i neurorehabilitacji. Rozmiar światowej tragedii powiązanej z pandemią przyczynił się do opracowania psychologicznej teorii zarządzania pandemią (*pandemic management theory*, PMT) opartej na biocentrycznym podejściu do zarządzania zdrowiem (Stueck 2021). Jednak jak podkreślają Pallantii in. (2020), neurobehawioralne następstwa SARS-CoV-2 mogą nie zostać wykryte przez powszechną ocenę psychologiczną. Konieczne są zatem dalsze szczegółowe badania w celu zidentyfikowania biomarkerów i czynników ryzyka dla osób, u których może dojść do progresji, umożliwiając w ten sposób szybką interwencję i leczenie w celu zminimalizowania długoterminowych niekorzystnych następstw (por. Esendağlı i in. 2021).

Nadal istnieje wiele niewiadomych dotyczących patofizjologii oraz następstw COVID-19 i NeuroCOVID-19, co utrudnia obecnie diagnozę i terapię tych pacjentów, jednak wyspecjalizowane szpitale lub ośrodki mogą pomóc w optymalizacji ich leczenia i rehabilitacji. Aby jednak podnieść jakość życia pacjentów, którzy mają wielowymiarowe następstwa przebycia COVID-19 i NeuroCOVID-19, konieczne jest wykorzystanie nowoczesnych form diagnozy i terapii.

Bibliografia

- Aknin L.B., De Neve J.E., Dunn E.W., Fancourt D.E., Goldberg E., Helliwell J.F., Jones S.P., Karam E., Lavard R., Lyubomirsky S., Rzepa A., Saxena S., Thornton E.M., Vander Weele T.J., Whillans A.V., Zaki J., Caman O.K., Amor Y.B. (2021), *The neurological consequences of contracting COVID-19*, „Acta Neuropsychologica”, vol. 19, no. 3, s. 301–305, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.9953>.
- Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. (2020), *Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment*, „Brain, Behavior, & Immunity – Health”, vol. 9, 100163, <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>.
- Al-Ramadan A., Rabab'h O., Shah J., Gharaibeh A. (2021), *Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19*, „Neurology International”, vol. 13, issue 1, s. 102–119, <https://doi.org/10.3390/neurolint13010010>.

- Bidzan M., Bidzan-Bluma I., Szulman-Wardal A., Stueck M., Bidzan M. (2020), *Does self-efficacy and emotional control protect hospital staff from COVID-19 anxiety and PTSD symptoms? Psychological functioning of hospital staff after the announcement of COVID-19 coronavirus pandemic*, „Frontiers in Psychology”, vol. 11, 552583, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.552583>.
- Bidzan-Bluma I., Bidzan M., Jurek P., Bidzan L., Knietzsch J., Stueck M., Bidzan M. (2020), *A Polish and German population study of quality of life, well-being, and life satisfaction in older adults during the COVID-19 pandemic*, „Frontiers in Psychiatry”, vol. 11, 585813, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.585813>.
- Bitencourt L., Pedrosa A.L., de Brito S.B.C.S., Fróes A.C.F., de Carvalho S.T., Fonseca G.G., Ferreira G.C., Fradico P.F., Simões e Silva A.C. (2021), *COVID-19 and Renal Diseases: An Update*, „Current Drug Targets”, vol. 22, issue 1, s. 52–67, <https://doi.org/10.2174/1389450121999201013151300>.
- Cascella M., Del Gaudio A., Vittori A., Bimonte S., Del Prete P., Forte C.A., Cuomo A., De Blasio E. (2021), *COVID-Pain: Acute and Late-Onset Painful Clinical Manifestations in COVID-19 – Molecular Mechanisms and Research Perspectives*, „Journal of Pain Research”, vol. 14, s. 2403–2412, <https://doi.org/10.2147/JPR.S313978>.
- Chatterjee N.A., Cheng R.K. (2020), *Cardiovascular disease and COVID-19: implications for prevention, surveillance and treatment*, „Heart”, vol. 106, issue 15, s. 1119–1121.
- Chen T., Dai Z., Mo P., Li X., Ma Z., Song S., Chen X., Luo M., Liang K., Gao S., Zhang Y., Deng L., Xiong Y. (2020), *Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study*, „Journals of Gerontology: Series A”, vol. 75, issue 9, s. 1788–1795.
- Cheng H., Wang Y., Wang G.-Q. (2020), *Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19*, „Journal of Medical Virology”, vol. 92, issue 7, s. 726–730, <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020), *The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*, „Nature Microbiology”, vol. 5, s. 536–544.
- Crivelli L., Palmer K., Calandri I., Guekht A., Beghi E., Carroll W., Frontera J., García-Azorín D., Westenberg E., Winkler A.S., Mangialasche F., Allegri R.F., Kivipelto M. (2022), *Changes in cognitive*

- functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis*, „Alzheimer's Dementia”, vol. 18, issue 5, s. 1047–1066, <https://doi.org/10.1002/alz.12644>.
- Cryan J.F., Dinan T.G. (2012), *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*, „Nature Reviews Neuroscience”, vol. 13, issue 10, s. 701–712, <https://doi.org/10.1038/nrn3346>.
- De Micheli A.J., Spector J.A., Elemento O., Cosgrove B.D. (2020), *A reference single-cell transcriptomic atlas of human skeletal muscle tissue reveals bifurcated muscle stem cell populations*, „Skeletal Muscle”, vol. 10, 19, <https://doi.org/10.1186/s13395-020-00236-3>.
- Díaz-Pérez C., Ramos C., López-Cruz A., Muñoz Olmedo J., Lázaro González J., De Vega-Ríos E., González-Ávila C., Hervás C., Trillo S., Vivancos J. (2020), *Acutely altered mental status as the main clinical presentation of multiple strokes in critically ill patients with COVID-19*, „Neurological Sciences”, vol. 41, s. 2681–2684.
- Dickman M.S. (2001), *Von Economo encephalitis*, „Archives of Neurology”, vol. 58, issue 10, s. 1696–1698, <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1696>.
- Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konnaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L., Toresdahl B.G., Rodeo S.A., Casey E.K., Mendias C.L. (2020), *Musculoskeletal Consequences of COVID-19*, „The Journal of Bone & Joint Surgery”, vol. 102, issue 14, s. 1197–1204.
- Ellul M., Varatharaj A., Nicholson T.R., Pollak T.A., Thomas N., Easton A., Zandi M.S., Manji H., Solomon T., Carson A., Turner M.R., Kneen R., Galea I., Pett S., Thomas R.H., Michael B.D.; CoroNerve Steering Committee (2020), *Defining causality in COVID-19 and neurological disorders*, „Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry”, vol. 91, issue 8, s. 811–812, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323667>.
- Esendağlı D., Yilmaz A., Akçay M.Ş., Özlü T. (2021), *Post-COVID syndrome: pulmonary complications*, „Turkish Journal of Medical Science”, vol. 51, no. 7(SI-1), s. 3359–3371, <https://doi.org/10.3906/sag-2106-238>.
- Etminan N., Chang H.-S., Hackenberg K., de Rooij N.K., Vergouwen M.D.I., Rinkel G.J.E., Algra A. (2019), *Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. A Systematic Review and Meta-analysis*, „JAMA Neurology”, vol. 76, issue 5, s. 588–597, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>.

- Fiani B., Fowler J.B., Figueras R.A., Hessamian K., Mercado N., Vukcević O., Singh M.K. (2021), *Ruptured cerebral aneurysms in COVID-19 patients: A review of literature with case examples*, „Surgical Neurology International”, vol. 12, 187.
- Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N., Tondi L., Koutli E., Aimo A., Stamatelopoulos K., Dimopoulos M.-A., Caforio A.L.P., Georgiopoulos G. (2020), *Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*, „European Journal of Clinical Investigation”, vol. 50, issue 10, e13362.
- Finelli L., Gupta V., Petigara T., Yu K., Bauer K.A., Puzniak L.A. (2021), *Mortality among US patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection in 2020*, „JAMA Network Open”, vol. 4, issue 4, e216556.
- Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.K., Levy R., Kumar N., Mokrzycki M.H., Coco M., Dominguez M., Prudhvi K., Golestaneh L. (2020), *AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study*, „Journal of the American Society of Nephrology”, vol. 31, issue 9, s. 2145–2157.
- Forcina L., Miano C., Scicchitano B.M., Rizzuto E., Berardinelli M.G., De Benedetti F., Pelosi L., Musarò A. (2019), *Increased Circulating Levels of Interleukin-6 Affect the Redox Balance in Skeletal Muscle*, „Oxidative Medicine and Cellular Longevity”, vol. 2019, 3018584, <https://doi.org/10.1155/2019/3018584>.
- Fox S.E., Lameira F.S., Rinker E.B., Vander Heide R.S. (2020), *Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19*, „Annals of Internal Medicine”, vol. 173, no. 12, s. 1025–1027.
- Franceschi A.M., Ahmed O., Giliberto L., Castillo M. (2020), *Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection*, „American Journal of Neuroradiology”, vol. 41, issue 7, s. 1173–1176, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6595>.
- Freedberg D.E., Chang L. (2022), *Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it*, „Current Opinion in Gastroenterology”, vol. 38, issue 6, s. 555–561, <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000876>.
- García-Azorín D., Martínez-Pías E., Trigo J., Hernández-Pérez I., Valle-Peñacoba G., Talavera B., Simón-Campo P., de Lera M., Chavarría-Miranda A., López-Sanz C., Gutiérrez-Sánchez M., Martínez-Velasco E., Pedraza M., Sierra Á., Gómez-Vicente B., Guerrero Á., Ezpeleta D., Peñarrubia M.J., Gómez-Herrerías J.I., Bustamante-Munguira E., Abad-Molina C., Orduña-Domingo A., Ruiz-Martin G.,

- Jiménez-Cuenca M.I., Juarros S., del Pozo-Vegas C., Dueñas-Gutiérrez C., de Paula J.M.P., Cantón-Álvarez B., Vicente J.M., Arenillas J.F. (2020), *Neurological comorbidity is a predictor of death in COVID-19 disease: a cohort study on 576 patients*, „Frontiers in Neurology”, vol. 11, 781.
- Giordan E., Graffeo C.S., Rabinstein A.A., Brown R.D., Rocca W.A., Chamberlain A.M., Lanzino G. (2020), *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: long-term trends in incidence and survival in Olmsted County, Minnesota*, „Journal of Neurosurgery”, vol. 134, issue 3, s. 878–883, <https://doi.org/10.3171/2019.12.JNS192468>.
- Giustino G., Croft L.B., Oates C.P., Rahman K., Lerakis S., Reddy V.Y., Goldman M. (2020), *Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19*, „Journal of the American College of Cardiology”, vol. 76, no. 5, s. 628–629.
- Glynn J.R. (2020), *Protecting workers aged 60–69 years from COVID-19*, „The Lancet Infectious Diseases”, vol. 20, issue 10, 1123.
- Goha A., Mezue K., Edwards P., Nunura F., Baugh D., Madu E. (2020), *COVID-19 and the heart: An update for clinicians*, „Clinical Cardiology”, vol. 43, issue 11, s. 1216–1222, <https://doi.org/10.1002/clc.23406>.
- Gumusoglu S.B., Stevens H.E. (2019), *Maternal inflammation and neurodevelopmental programming: a review of preclinical outcomes and implications for translational psychiatry*, „Biological Psychiatry”, vol. 85, issue 2, s. 107–121, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.08.008>.
- Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.-A., Merklings S.H., Treluyer J.-M., Veyer D., Mouton L., Blanc C., Tharaux P.-L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F., Kernéis S., Terrier B. (2020), *Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients*, „Science”, vol. 369, issue 6504, s. 718–724, <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.
- Holmes E.A., O'Connor R.C., Perry V.H., Tracey I., Wessely S., Arseneault L., Ballard C., Christensen H., Cohen Silver R., Everall I., Ford T., John A., Kabir T., King K., Madan I., Michie S., Przybylski A.K., Shafiq R., Sweeney A., Worthman C.M., Yardley L., Cowan K., Cope C., Hotopf M., Bullmore E. (2020), *Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science*, „The Lancet Psychiatry”, vol. 7, issue 6, s. 547–560.

- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. (2021), *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study*, „Lancet”, vol. 397, issue 10270, s. 220–232, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8) [Retracted].
- Huette P., Beyls C., Guilbart M., Haye G., Najid F.-Z., Mestan B., Rogger P.-A., Dupont H., Abou-Arab O., Mahjoub Y. (2020), *Acute Cor Pulmonale in COVID-19-Related ARDS: Improvement With Almitrine Infusion*, „JACC: Case Report”, vol. 2, no. 9, s. 1311–1314.
- International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (2003), *Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*, „Lancet”, vol. 362, issue 9378, s. 103–110.
- Khandaker G.M., Pearson R.M., Zammit S., Lewis G., Jones P.B. (2014), *Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study*, „JAMA Psychiatry”, vol. 71, issue 10, s. 1121–1128.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. (2020), *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*, „Thrombosis Research”, vol. 191, s. 145–147.
- Kropotov J.D. (2009), *Quantitative EEG, event related potentials and neurotherapy*, San Diego: Academic Press, Elsevier.
- Kropotov J.D. (2016), *Functional neuromarkers for psychiatry. Applications for Diagnosis and Treatment*, San Diego: Academic Press, Elsevier.
- Lee D., Minko T. (2021), *Nanotherapeutics for Nose-to-Brain Drug Delivery: An Approach to Bypass the Blood Brain Barrier*, „Pharmaceutics”, vol. 13, issue 12, 2049, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122049>.
- Leung T.W., Wong K.S., Hui A.C., To K.F., Lai S.T., Ng W.F., Ng H.K. (2005), *Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: A postmortem case series*, „Archives of Neurology”, vol. 62, issue 7, s. 1113–1117.
- Li X., Yuan H., Li X., Wang H. (2023), *Spike protein mediated membrane fusion during SARS-CoV-2 infection*, „Journal of Medical Virology”, vol. 95, issue 1, e28212, <https://doi.org/10.1002/jmv.28212>.

- Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M.D., Marín W., Contreras M. (2021), *COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional*, „Clínica e Investigación en Arteriosclerosis”, vol. 33, issue 3, s. 151–157, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>.
- Louapre C., Collongues N., Stankoff B., Giannesini C., Papeix C., Bensa C., Deschamps R., Créange A., Wahab A., Pelletier J., Heinzlef O., Labauge P., Guilloton L., Ahle G., Goudot M., Bigaut K., Laplaud D.-A., Vukusic S., Lubetzki C., De Sèze J., for the Covisep investigators (2020), *Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis*, „JAMA Neurology”, vol. 77, issue 9, s. 1079–1088.
- MacLean M.A., Kamintsky L., Leck E.D., Friedman A. (2020), *The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection*, „Fluids and Barriers of the CNS”, vol. 17, 55.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. (2020), *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*, „JAMA Neurology”, vol. 77, issue 6, s. 683–690, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Mishra R., Florez-Perdomo W.A., Vasquez H.E., Moscote-Salazar L.R., Agrawal A. (2020), *SARS-CoV 2 and the pathobiology of the respiratory control mechanisms in the brainstem*, „Journal of Formosan Medical Association”, vol. 120, issue 1, s. 767–768.
- Morga R., Góral-Pórola J., Goździewska M., Krupa K., Pąchalska M. (2023), *A new form of neurotherapy for a patient with anxiety disorder and anomia after neurosurgery for a ruptured brain aneurysm post-COVID-19*, „Annals of Agricultural and Environmental Medicine”, vol. 30, no. 2, s. 331–341, <https://doi.org/10.26444/aaem/167370>.
- Morga R., Moskała M., Popiela T., Rajzer M., Wilk A., Kłosiński M., Muszyński T., Trystuła M. (2020), *Recanalization of Embolized Endovascular Intracranial Aneurysms and Changes in the Blood Viscosity: A Pilot Study*, „Medical Science Monitor”, vol. 26, e919059, <https://doi.org/10.12659/MSM.919059>.
- Narayanan J., Xavier A., Evans J., Kapur N., Wilson B. (2024), *Neuropsychological Consequences of COVID-19. Life After Stroke and Balint's Syndrome*, eBook, London, <https://doi.org/10.4324/9781003203940>.
- Nemani K., Li C., Olfson M., Blessing E.M., Razavian N., Chen J., Petkova E., Goff D.C. (2021), *Association of psychiatric disorders with*

- mortality among patients with COVID-19*, „JAMA Psychiatry”, vol. 78, issue 4, s. 380–386.
- Nogueira G.M., Silva N.L.O.R., Moura A.F., Duarte Silveira M.A., Moura-Neto J.A. (2022), *Acute kidney injury and electrolyte disorders in COVID-19*, „World Journal of Virology”, vol. 11, issue 5, s. 283–292, <https://doi.org/10.5501/wjv.v11.i5.283>.
- Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid R.T. (2023), *A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS)*, „Clinical Reviews in Allergy and Immunology”, vol. 64, issue 1, s. 66–74.
- Pallanti S., Grassi E., Makris N., Gasic G.P., Hollander E. (2020), *NeuroCOVID-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae*, „Journal of Psychiatric Research”, vol. 130, s. 215–217, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.008>.
- Pappa S., Ntella V., Giannakas T., Giannakoulis V.G., Papoutsis E., Katsaounou P. (2020), *Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis*, „Brain, Behavior, and Immunity”, vol. 88, s. 901–907.
- Park S.E. (2020), *Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19)*, „Clinical and Experimental Pediatrics”, vol. 63, issue 4, s. 119–124, <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>.
- Pačalska M. (2022), *Goal-oriented neuropsychological rehabilitation with EEG neurofeedback for a visual artist with PTSD resulting from SARS-CoV-2 infection, followed by a severe course of neuroCOVID and the sequelae of long term pharmacologically induced coma*, „Acta Neuropsychologica”, vol. 20, no. 4, s. 485–514, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.2024>.
- Pačalska M., Góral-Pólróla J., Chojnowska-Ćwiąkała I. (2021), *Effect of individually-tailored tDCS and symbolic art therapy for chronic associative prosopagnosia after infection by SARS-CoV-2, neuroCOVID-19 and ischemic stroke*, „Acta Neuropsychologica”, vol. 19, no. 3, s. 329–345, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.0606>.
- Pačalska M., Grzywniak C., Kobos M. (2023), *Comprehensive program of neurotherapy for a visual artist with post-COVID-19 syndrome following SARS-CoV-2 infection and severe course of COVID-19 treated in long-term pharmacologically induced coma*, „Acta Neuropsychologica”, vol. 21, no. 1, s. 93–107, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.4107>.

- Pąchalska M., Kaczmarek B.L.J., Kropotov J.D. (2021), *Ja utracone i odzyskane*, Kraków: Oficyna Wydawnicza Impuls.
- Pąchalska M., Nowaczyk N. (2021), *Event-related potentials studies of PTSD after infection of SARS-Cov-2 and neuroCOVID-19*, „Acta Neuropsychologica”, vol. 19, no. 3, s. 347–360.
- Pensato U., Muccioli L., Pasini E., Tappatà M., Ferri L., Volpi L., Licchetta L., Battaglia S., Rossini G., Bon I., Re M.C., Cirillo L., Simonetti L., Gramegna L.L., Michelucci R., Cortelli P., Zini A., Bisulli F. (2020), *Encephalopathy in COVID-19 Presenting With Acute Aphasia Mimicking Stroke*, „Frontiers in Neurology”, vol. 11, 587226, <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.587226>.
- Pescaru C.C., Marișescu A., Costin E.O., Trăilă D., Marc M.S., Trușculescu A.A., Pescaru A., Oancea C.I. (2022), *The Effects of COVID-19 on Skeletal Muscles, Muscle Fatigue and Rehabilitation Programs Outcomes*, „Medicina”, vol. 58, issue 9, 1199, <https://doi.org/10.3390/medicina58091199>.
- Petridis A.K., Kamp M.A., Cornelius J.F., Beez T., Beseoglu K., Turowski B., Steiger H.J. (2017), *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*, „Deutsches Ärzteblatt International”, vol. 114, no. 13, s. 226–236, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0226>.
- Pfaff E.R., Madlock-Brown C., Baratta J.M., Bhatia A., Davis H., Girvin A., Hill E., Kelly L., Kostka K., Loomba J., McMurry J.A., WongR., Bennett T.D., Moffitt R., Chute C.G., Haendel M.; N3C Consortium; RECOVER Consortium (2023), *Coding Long COVID: Characterizing a new disease through an ICD-10 lens*, „BMC Med”, vol. 21, issue 1, 58, <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02737-6>.
- Pfau M.L., Ménard C., Russo S.J. (2018), *Inflammatory mediators in mood disorders: therapeutic opportunities*, „Annual Review of Pharmacology and Toxicology”, vol. 58, s. 411–428, <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823>.
- Priftis K., Algeri L., Villella S., Spada M.S. (2020), *COVID-19 presenting with agraphia and conduction aphasia in a patient with left-hemisphere ischemic stroke*, „Neurological Sciences”, vol. 41, issues 12, s. 3381–3384, <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04768-w>.
- Prigatano G.P. (2009), *Rehabilitacja neuropsychologiczna: podstawowe zasady i kierunki oddziaływań terapeutycznych*, tłum. Ł. Domańska, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Prigatano G.P. (2012), *Anosognosia, denial, and other disorders of phenomenological experience*, „Acta Neuropsychologica”, vol. 10, no. 3, s. 371–384.

- Que J., Shi L., Deng J., Liu J., Zhang L., Wu S., Gong Y., Huang W., Yuan K., Yan W., Sun Y., Ran M., Bao Y., Lu L. (2020), *Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China*, „General Psychiatry”, vol. 33, issue 3, e100259.
- Quereshi A.I., Basket W.I., Huang W., Shyu D., Myers D., Raju M., Lobanova I., Suri M.F.K., Naqvi S.H., French B.R., Siddiq F., Gomez C.R., Shyu C.-R. (2021), *Acute Ischemic Stroke and COVID-19. An Analysis of 27 676 Patients*, „Stroke”, vol. 52, no. 3, s. 905–912, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031786>.
- Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. (2020), *The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?*, „Brain Communication”, vol. 2, issue 2, fcaa069, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>.
- Rizvi A.A., Kathuria A., Al Mahmeed W., Al-Rasadi K., Al-Alawi K., Banach M., Banerjee Y., Ceriello A., Cesur M., Cosentino F., Gallia M., Goh S.-Y., Janez A., Kalra S., Kempler P., Lessan N., Lotufo P., Papanas N., Santos R.D., Stoian A.P., Toth P.P., Viswanathan V., Rizzo M.; Cardiometabolic Panel of International experts on Syndemic COvid-19 (CAPISCO) (2022), *Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes*, „Journal of Diabetes and its Complications”, vol. 36, issue 11, 108336, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>.
- Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. (2020), *Management of acute kidney injury in patients with COVID-19*, „Lancet Respiratory Medicine”, vol. 8, s. 738–742.
- Roquer J., Cuadrado-Godia E., Guimaraens L., Conesa G., Rodríguez-Campello A., Capellades J., García-Arnillas M.P., Fernández-Candil J.L., Avellaneda-Gómez C., Giralt-Steinhauer E., Jiménez-Conde J., Soriano-Tárraga C., Villalba-Martínez G., Vivanco-Hidalgo R.M., Vivas E., Ois A. (2020), *Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, „Neurology”, vol. 95, no. 13, e1819–e1829, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010618>.
- Salari N., Hosseinian-Far A., Jalali R., Vaisi-Raygani A., Rasoulpoor S., Mohammadi M., Rasoulpoor S., Khaledi-Paveh B. (2020), *Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis*, „Globalization and Health”, vol. 16, 57.
- Shemies R.S., Nagy E., Younis D., Sheashaa H. (2022), *Renal replacement therapy for critically ill patients with COVID-19-associated acute*

- kidney injury: A review of current knowledge*, „Therapeutic Apheresis and Dialysis”, vol. 26, issue 1, s. 15–23.
- Shi L., Lu Z.-A., Que J.-Y., Huang X.-L., Liu L., Ran M.-S., Gong Y.-M., Yuan K., Yan W., Sun Y.-K., Shi J., Bao Y.-P., Lu L. (2020), *Prevalence of and risk factors associated with mental health symptoms among the general population in China during the coronavirus disease 2019 pandemic*, „JAMA Network Open”, vol. 3, issue 7, e2014053.
- Shi L., Que J.Y., Lu Z.-A., Gong Y.-M., Liu L., Wang Y.-H., Ran M.-S., Ravindran N., Ravindran A.V., Fazel S., Bao Y.-P., Shi J., Lu L. (2021), *Prevalence and correlates of suicidal ideation among the general population in China during the COVID-19 pandemic*, „European Psychiatry”, vol. 64, issue 1, e18.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. (2020), *Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China*, „JAMA Cardiology”, vol. 5, issue 7, s. 802–810.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R. (2020), *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*, „Journal of Heart and Lung Transplantation”, vol. 39, issue 5, s. 405–407, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- Steardo L., Steardo L. Jr., Zorec R., Verkhatsky A. (2020), *Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19*, „Acta Physiologica”, vol. 229, e13473, <https://doi.org/10.1111/apha.13473>.
- Stueck M. (2021), *The Pandemic Management Theory. COVID-19 and biocentric development*, „Health Psychology Report”, vol. 9, issue 2, s. 101–128.
- Suprewicz Ł., Fiedoruk K., Czarnowska A., Sadowski M., Strzelecka A., Galie P.A., Janmey P.A., Kułakowska A., Bucki R. (2023), *Blood-brain barrier function in response to SARS-CoV-2 and its spike protein*, „Neurologia i Neurochirurgia Polska”, vol. 57, no. 1, s. 14–25, <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2023.0014>.
- Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. (2021), *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA*, „Lancet Psychiatry”, vol. 8, issue 2, s. 130–140, [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).
- Taubenberger J.K., Morens D.M. (2006), *1918 influenza: the mother of all pandemics*, „Emerging Infectious Diseases”, vol. 12, no. 1, s. 15–22.

- Tavares-Júnior J.W.L., Ciurleo G.C.V., Formiga A.M., Vasconcelos T.M.F., de Andrade M.H., Feitosa W.L.Q., Sobreira-Neto A.A., Portugal C.G., Morais L.M., Marinho S.C., Gomes E.A.B.M., Feitosa E.A.A.F., Sobreira E.S.T., Oriá R.B., Sobreira-Neto M.A., Braga-Neto P. (2024), *Long COVID: neurological manifestations – an updated narrative review*, „Dementia & Neuropsychologia”, vol. 18, e20230076, <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0076>.
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. (2020), *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*, „Nature Reviews Immunology”, vol. 20, issue 6, s. 363–374, <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
- Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. (2020), *Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms*, „Brain, Behaviour, and Immunity”, vol. 87, s. 34–39, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. (2020), *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*, „Lancet”, vol. 395, issue 10234, s. 1417–1418, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- von Economo C. (1917), *Encephalitis letargica*, „Wiener Klinische Wochenschrift”, vol. 30, s. 581–585.
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.-Y., Wang Q., Zhou H., Yan J., Qi J. (2020), *Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2*, „Cell”, vol. 181, issue 4, s. 894–904, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
- Wang Y., Shi L., Que J., Lu Q., Liu L., Lu Z., Xu Y., Liu J., Sun Y., Meng S., Yuan K., Ran M., Lu L., Bao Y., Shi J. (2021), *The impact of quarantine on mental health status among general population in China during the COVID-19 pandemic*, „Molecular Psychiatry”, vol. 23, s. 4813–4822.
- Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Kniep I., Schröder A.S., Burdelski C., de Heer G., Nierhaus A., Frings D., Pfefferle S., Becker H., Bredereke-Wiedling H., de Weerth A., Paschen H.-R., Sheikhzadeh-Eggers S., Stang A., Schmiedel S., Bokemeyer C., Addo M.M., Aepfelbacher M., Püschel K., Kluge S. (2020), *Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study*, „Annals of Internal Medicine”, vol. 173, no. 4, s. 268–277.

- Wilson B.A., Betteridge S., Fish J. (2020), *Neuropsychological consequences of Covid-19*, „Neuropsychological Rehabilitation”, vol. 30, issue 9, s. 1625–1628, <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1808483>.
- Wolkin A., Collier S., House J.S., Reif D., Motsinger-Reif A., Duca L., Sharoe J.D. (2022), *Comparison of National Vulnerability Indices Used by the Centers for Disease Control and Prevention for the COVID-19 Response*, „Public Health Reports”, vol. 137, issue 4, s. 803–812, <https://doi.org/10.1177/00333549221090262>.
- Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., Song Z.-G., Hu Y., Tao Z.-W., Tian J.-H., Pei Y.-Y., Yuan M.-L., Zhang Y.-L., Dai F.-H., Liu Y., Wang Q.-M., Zheng J.-J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.-Z. (2020), *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China*, „Nature”, vol. 579, issue 7798, s. 265–269.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. (2020), *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study*, „Lancet Respiratory Medicine”, vol. 8, issue 5, s. 475–481, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Yuan K., Gong Y.-M., Liu L., Sun Y.-K., Tian S.-S., Wang Y.-J., Zhong Y., Zhang A.-Y., Su S.-Z., Liu X.-X., Zhang Y.-X., Lin X., Shi L., Yan W., Fazel S., Vitiello M.V., Bryant R.A., Zhou Z.-Y., Ran M.-S., Bao Y.-P., Shi J., Lu L. (2021), *Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review*, „Molecular Psychiatry”, vol. 26, s. 4982–4998.
- Zacharia B.E., Hickman Z.L., Grobelny B.T., DeRosa P., Kotchetkov I., Ducruet A.F., Connolly E.S. Jr. (2010), *Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, „Neurosurgery Clinics of North America”, vol. 21, issue 2, s. 221–233, <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.002>.
- Zajac E. (2023), Procedura badania następstw COVID-19 w różnych krajach Europy, informacja ustna podana dnia 6.06.2023.
- Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P., Renisi G., Signorini L., Migliorati K., Fontanella M.M. (2020), *SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions*, „Acta Neurochirurgica”, vol. 162, s. 1491–1494, <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>.
- Zhang J., Xu D., Xie B., Zhang Y., Huang H., Liu H., Chen H., Shang Y., Hashimoto K., Yuan S. (2020), *Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in*

- hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study*, „Brain, Behaviour, and Immunity”, vol. 88, s. 50–58.
- Zhao Y., Jiang Z., Guo S., Wu P., Lu Q., Xu Y., Liu L., Su S., Shi L., Que J., Sun Y., Sun Y., Deng J., Meng S., Yan W., Yuan K., Sun S., Yang L., Ran M., Kosten T.R., Strang J., Lu Y., Huang G., Lu L., Bao Y., Shi J. (2021), *Association of symptoms of attention deficit and hyperactivity with problematic internet use among university students in Wuhan, China during the COVID-19 pandemic*, „Journal of Affective Disorders”, vol. 286, s. 220–227.
- Zhou Y., Ding H., Zhang Y., Zhang B., Guo Y., Cheung T., Hall B.J., Shi T., Xiang Y.-T., Tang Y. (2021), *Prevalence of poor psychiatric status and sleep quality among frontline healthcare workers during and after the COVID-19 outbreak: a longitudinal study*, „Translational Psychiatry”, vol. 11, 223.
- Zhou Z., Kang H., Li S., Zhao X. (2020), *Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms*, „Journal of Neurology”, vol. 267, s. 2179–2184.
- Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. (2020), *Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review*, „JAMA Neurology”, vol. 77, issue 8, s. 1018–1027.