

COVID-19 a przewlekłe choroby układu oddechowego: podstawowe informacje

Covid-19 And Chronic Respiratory Diseases: Basic Information

Anna Romaszko-Wojtowicz¹, Małgorzata Konrad²

¹Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

²Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Słowa kluczowe: COVID-19, spirometria, czynność płuc

Streszczenie

Choroba określona nazwą COVID-19 (choroba koronawirusowa 2019 – Coronavirus Disease 2019), której pierwszy przypadek odnotowano w grudniu 2019 roku, wywoływana przez nowego wirusa z grupy koronawirusów – SARS-CoV-2 szybko stała się głównym problemem zdrowotnym na całym świecie. Częstość występowania COVID-19 nadal rośnie. Dotychczas wykryto już ponad 10 milionów nowych przypadków. Choroba manifestuje się różnymi objawami, a jej przebieg jest różnorodny: od skąpo lub bezobjawowego aż do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej a nawet śmierci. Najczęściej narządem najbardziej dotkniętym infekcją SARS-CoV-2 są płuca.

Key words: COVID-19, spirometry, pulmonary function

Summary

Detected in December 2019, a disease called COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) caused by a new virus from the coronavirus group SARS-CoV-2 has quickly become a major health problem worldwide. The prevalence of COVID-19 continues to grow. Over 10 million cases have already been diagnosed worldwide. The disease manifests itself in various symptoms, and its course is diverse: from mean or asymptomatic to acute respiratory failure progression or even death. The SARS-CoV-2 virus mainly infects the lungs.

Warto zapamiętać:

Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc są narażeni na cięższy przebieg COVID-19 nie ze względu na chorobę podstawową ale głównie ze względu na obciążenia dodatkowe. Leczenie POChP nie powinno ulegać zmianie pomimo zachorowania na COVID-19.

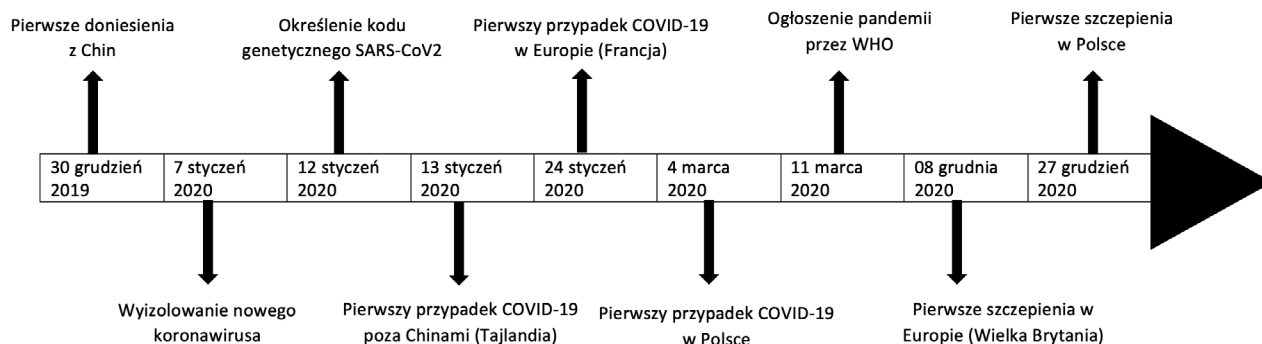
Wprowadzenie

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) jest siódmym poznany wirusem należącym do rodziny koronawirusów. Koronawirusy mają niewielki rozmiar (65-125nm średnicy). Ich genom stanowi jednoniciowy RNA o długości od 26 do 32 kiloasad (kb).

Do grupy tej należy również wirus SARS-CoV, który wywołał epidemię ostrej niewydolności oddechowej (SARS) w latach 2002–2003, oraz wirus MERS-CoV, odpowiedzialny za ostrą chorobę zakaźną zwaną bliskowschodnim zespołem niewydolności oddechowej, opisaną po raz pierwszy w 2012 r.

SARS-CoV-2 jest wirusem osłonkowym z jednoniciowym RNA o wysokiej zakaźności [1]. Początkowo nowy wirus nosił nazwę 2019-nCoV. Następnie zespół ekspertów Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów (ICTV) nazwał go wirusem SARS-CoV-2, ze względu na duże podobieństwo do wirusa, 79% identycznych sekwencji RNA, który wywołał wybuch SARS (SARS-CoV) [2].

Choroba, którą wywołuje SARS-CoV-2, nazwana COVID-19, jest przenoszona głównie drogą kropelkową. Wirus ten został wykryty w grudniu 2019 roku w mieście Wuhan w prowincji Hubei w Chińskiej Republice Ludowej. Wówczas do szpitali przyjęto grupę pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem zapalenia płuc o nieznaną etiologią. Pacjenci ci byli epidemiologicznie powiązani z rynkiem hurtowym owoców morza i mokrych zwierząt w Wuhan [3]. Stąd też uważa się, że wirus ma pochodzenie odzwierzęce, ale wtórnym źródłem zakażenia jest chory człowiek. Wirus może być przenoszony przez drogi oddechowe, poprzez bezpośredni kontakt oraz prawdopodobnie drogą fekalno-oralną. SARS-CoV-2 rozprzestrzenił się szybko i 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła globalną pandemię.



Ryc. 1. Schemat dotychczasowego przebiegu pandemii SARS-CoV-2 (opracowania własne).

Na podstawie grafiki własnego autorstwa przedstawiono schemat dotychczasowego przebiegu pandemii.

Czynniki ryzyka rozwoju choroby COVID-19

Wstępne badania sugerują, że objawy COVID-19 częściej występuje u pacjentów z chorobami układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [4]. Sugerowano również, że obecność podstawowych chorób układu oddechowego może przyczynić się do ciężkich następstw COVID-19.

W przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 może dochodzić do podwyższenia poziomu mediatorów stanu zapalnego we krwi, w tym lipopolisacharydu czy cytokin prozapalnych. Zmiana aktywności komórek NK oraz produkcja IFN γ mogą prowadzić do zwiększenia przepuszczalności naczyń dla produktów prozapalnych.

Ponadto zakażenie SARS-CoV-2 prowadzi do zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT). Prowadzi to z kolei do ostrego uszkodzenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), a w dalszej konsekwencji do włóknienia płuc. Wytwarzanie RFT i aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (poprzez zwiększoną ekspresję angiotensyny II) powodują insulinooporność, hiperglikemię i uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. Wszystkie te czynniki przyczyniają się do *incydentów sercowo-naczyniowych, choroby zakrzepowozatorowej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC)*. Zakażenie powoduje również wzrost stężenia, fibrynogenu, składników krzepnięcia i D-dimerów, co prowadzi do wzrostu lepkości krwi i uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, zdarzeń sercowo-naczyniowych, zatorowości i DIC.

Nie od dziś wiadomo, że *palenie tytoniu* zwiększa ryzyko chorób układu oddechowego, takich jak rozedma płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli i włóknienie płuc. Jednak związek między paleniem tytoniu a zakażeniem

SARS-CoV-2 jest niejednoznaczny. Sugeruje się, że palenie zwiększa aktywność receptora ACE2, co może zwiększyć podatność na zakażenie [5]. Liu i inni w swoim badaniu zauważyli, że palenie tytoniu przyczynia się do progresji choroby COVID-19 [6]. Palacze około 1,4 raza częściej rozwijają cięższy przebieg COVID-19 i około 2,4 razy częściej wymagają przyjęcia na OIOM [7].

Jednak Zhou i inni nie wykazali istotności statystycznej w odniesieniu do śmiertelności u osób palących i tych, którzy nigdy nie palili [8]. Ponadto Calmes i inni w badaniu na 596 hospitalizowanych w Szpitalu Uniwersyteckim w Liege wykazali, że odsetek palaczy wśród pacjentów hospitalizowanych był niższy niż w populacji ogólnej w Belgii [9]. Co ważne palenie tytoniu nie było czynnikiem ryzyka pobytu na oddziale intensywnej terapii ani zgonu. Autorzy wyżej wymienionego badania sugerują, że czynne palenie tytoniu może chronić przed zachorowaniem na COVID-19, uszkadzając komórki, które stanowią niejako bramę dla wirusa SARS-CoV-2 np. pneumocyty typu 2, w których to dochodzi do ekspresji ACE2.

Obraz kliniczny COVID-19

Infekcja COVID-19 jest chorobą heterogenną, wykazującą szerokie spektrum objawów, od objawów łagodnych takich jak np. suchy kaszel czy ból głowy aż do objawów niewydolności oddechowej, niewydolności nerek i nagłego zatrzymania krążenia. Śmiertelność związana z COVID-19 jest znaczna. Docherty i inni w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii ocenili wewnątrzszpitalną śmiertelność na 26% wśród pacjentów na oddziałach ogólnych [10]. Natomiast na Oddziałach Intensywnej Terapii notowano śmiertelność dochodzącą nawet do 78% [11].

Choroba najczęściej wywołuje wirusowe zapalenie płuc podobne do grypy z narastającą dusznością, obniżeniem saturacji i w konsekwencji rozwojem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Tak wysoka śmiertelność jest również związana z zaburzeniami funkcjonowania nerek i rozwojem wstrząsu septycznego.

Najczęściej zgłaszanymi objawami są: *ból głowy, duszność, zmęczenie, podwyższona temperatura ciała oraz bóle mięśniowe*. Część pacjentów zgłasza również objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak: *biegunka czy wymioty*.

Hamzeleu i inni stworzyli aplikację „*Covid Symptom Study app*” za pomocą której pacjenci mogą rejestrować objawy COVID-19 [12]. Na podstawie danych zebranych za pomocą tej aplikacji dokonano podziału objawów COVID-19 na 6 głównych grup wyszczególnionych i opisanych w Tabeli 1.

Tabela 1. Podział objawów COVID-19 na 6 głównych grup (na podstawie: Hamzelou J. Covid-19 symptoms rethink. New Sci. 2020 Oct 10;248(3303):8-9. doi: 10.1016/S0262-4079(20)31773-5).

Nazwa	Opis grupy
Objawy grypopodobne bez gorączki	Ból głowy, utrata węchu, kaszel, ból gardła oraz bóle i bóle, ale bez gorączki. Około 1,5% pacjentów z tej grupy może wymagać wspomaganie oddychania.
Objawy grypopodobne z gorączką	Objawy podobne do grupy 1. Dodatkowo utrata apetytu i gorączka.
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	Występuje również utratą węchu i apetytu, bólem głowy, ból gardła i ból w klatce piersiowej. Zwykle nie ma kaszlu.
Zmęczenie	Dodatkowo ból głowy, utrata węchu, kaszel, bóle w klatce piersiowej i gorączka. Około 8,6% pacjentów z tej grupy może wymagać wspomaganie oddychania.
Zaburzenia neurologiczne	Ponadto występują objawy z grupy 4. Około 10% chorych może wymagać wspomaganie oddychania.
Objawy „brzuszne” i oddechowe	Objawy obejmują ból głowy, gorączkę, utratę węchu i apetytu, kaszel, ból gardła i klatki piersiowej, wraz z dusznością, biegunką i bólem brzucha, bólem mięśni, dezorientacją i zmęczeniem. Uważany za najcięższy zespół objawów, ponieważ prawie połowa pacjentów będzie tu wymagała hospitalizacji, a około jedna piąta będzie wymagała wspomaganie oddychania.

Zapalenie płuc wywołane przez wirusa SARS-CoV-2 o charakterze łagodnym (najczęstsza postać) charakteryzuje się małymi, podopłucnowymi, jednostronnymi lub obustronnymi zmianami o charakterze matowej szyby w płatach dolnych, które następnie konsolidują. Po ponad dwóch tygodniach zmiany te ulegają stopniowej redukcji.

Część objawów takich jak kaszel czy duszność zgłaszana jest przez pacjentów jeszcze przez długi czas po przebyciu infekcji COVID-19. Objawy te mogą wiązać się z procesem włóknienia płuc, ale też mogą być związane z nadreaktywnością oskrzeli po infekcji wirusowej dróg oddechowych [13].

„Long COVID”

Warto zauważyć, że u niektórych pacjentów po ostrym epizodzie infekcji wirusem SARS-CoV-2 występują objawy określane jako „*long COVID*” czyli zespół przewlekających się objawów. Najczęściej jest to przewlekłe zmęczenie. Pacjenci ci zgłaszają ponadto: mialgię, nieefektywny sen, czasami zaburzenia węchu. Objawy te obserwowane były również u osób, które przechorowały infekcję wirusem SARS. Badania pośmiertne na tej grupie wykazały, że wirus przekraczając barierę krew-mózg dociera do podwzgórza drogą węchową. W trakcie infekcji dochodzi do zaburzenia drenażu limfatycznego w mikrogleju mózgu [14]. Drenaż limfatyczny prowadzony jest przez przestrzenie okołonaczyniowe wzdłuż nerwów węchowych przez blaszkę sitową aż do błony śluzowej nosa, może to wyjaśniać występującą u niektórych pacjentów anosmię. Cytokiny prozapalne przenikające przez barierę krew-mózg w narządach okołokomorowych, takich jak podwzgórze, prowadzą do dysfunkcji układu autonomicznego. Objawia się to wysoką gorączką, zaburzeniami rytmu snu, zmniejszeniem aktywności organizmu. Objawy chronicznego zmęczenia charakteryzują się neuroimmunologicznym wyczerpaniem.

Inne choroby układu oddechowego a COVID-19

Do rozwoju COVID-19 często dochodzi u pacjentów z tzw. obciążonym wywiadem. Khateri i inni na podstawie metaanalizy danych opublikowanych od stycznia do lipca 2020 roku wykazali, że najczęstszymi współistniejącymi chorobami są: *cukrzyca* oraz *niewydolność serca* [15]. Według autorów tego badania, największy wpływ na współwystępowanie wyżej wymienionych chorób ma *wiek pacjentów*.

Duże zainteresowanie, w ostatnim czasie, budzi prze-

bieg COVID-19 u pacjentów z chorobami układu oddechowego, w szczególności astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zmiany tkanki płucnej o charakterze zapalnym prowadzą do rozlanego niszczenia nabłonka pęcherzykowego, tworzenia się błon szklistych, uszkodzenia naczyń włosowatych, proliferacji przegród pęcherzykowych. Takie rozległe uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych i komórek śródbłonka z wtórną fibroproliferacją, może prowadzić do przebudowy naczyń i pęcherzyków płucnych, a w konsekwencji prowadzić do włóknienia płuc i rozwoju wtórnego nadciśnienia płucnego.

Sugerowano również, że *obecność chorób układu oddechowego* może przyczyniać się do ciężkich następstw COVID-19, jednak związek ten nie został do końca wyjaśniony. Choroby układu oddechowego są bardzo rozpowszechnione na całym świecie, raporty wskazują, że około 65 milionów ludzi cierpi na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), 334 miliony na astmę. Choroby układu oddechowego są też czwartą, pod względem częstości, przyczyną zgonów na świecie. Uważa się, że pacjenci z przewlekłymi chorobami układu oddechowego są narażeni na wysokie ryzyko zakażenia COVID-19 ze względu na słabą rezerwę płucną i zwiększoną ekspresję receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE-2) w małych drogach oddechowych.

Infekcja COVID-19 może prowadzić do rozwoju, *ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)* czyli stanu zagrożenia życia, w którym dochodzi do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. Zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń, zmniejszenie podatności i upowietrzenia tkanki płucnej przyczynia się do pogorszenia wymiany gazowej i hipoksemii. Warty podkreślenia jest fakt, że w przypadku COVID-ARDS obserwuje się nieprawidłową śmierć komórek śródbłonka i zaburzenia angiogenezy [16]. W przebiegu ARDS dochodzi do rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych i wynikającego z tego rozrostu pneumocytów typu II, odkładania kolagenu i innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) z towarzyszącym niszczeniem i zatarciem prawidłowej architektury płuc [17]. Cięższy przebieg COVID-19 odrywa znaczącą rolę w rozwoju zmian o typie włóknienia.

Badania czynnościowe w przebiegu zachorowania COVID-19

Pacjenci, którzy przebyli zakażenie wirusem SARS-CoV-2 powinni być obserwowani pod kątem ewentualnych zaburzeń w badaniach czynnościowych świadczących o rozwoju choroby śródmiąższowej. Badania czynnościowe płuc powinny być prowadzone ze szczególną ostrożnością. Wynika ona z faktu, że w literaturze pojawiły się doniesienia o odmie opłucnowej i samoistnej odmie śródpiersia u pacjentów w trakcie lub po leczeniu infekcji COVID-19. Obecnie uważa się, że samoistna odma opłucnowa występuje u mniej niż 1% takich pacjentów [18]. Niemniej jednak Wong i inni opisali serię 75 przypadków pacjentów z COVID-19, u których wystąpiła odma opłucnowa podczas stosowania wentylacji mechanicznej [19]. W zakażeniach SARS-CoV-2 odpowiedź zapalna i uszkodzenie niedokrwienne w obrębie miąższu płuc predysponuje do adhezji komórek między pneumocytami typu I i typu II, uszkodzenia pęcherzyków płucnych, a następnie ich pęknięcia [20]. Przyczyny odmy śródpiersiowej upatruje się w tzw. efekcie Maclina, czyli nagłego wzrostu ciśnienia w dystalnych drogach oddechowych powodujących pęknięcie pęcherzyków płucnych i wtórny wyciek gazu do śródmiąższu płucnego, skąd powietrze może ostatecznie dotrzeć do śródpiersia [21].

W badaniu przeprowadzonym przez Fumagalli i inni na 13 pacjentach hospitalizowanych w OIOM w Merate (Lombardia, Włochy), 10 spośród nich wykazywało istotne zmiany w badaniach czynnościowych o typie restrykcyjnym w chwili wypisu ze szpitala. Po 6 tygodniach funkcja płuc ulegała poprawie, ale utrzymywał się wzorzec restrykcyjny [22]. Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Torres-Castro R. i innych wykazano, że u pacjentów po przebytej infekcji COVID-19 stwierdza się zaburzenia dyfuzji, restrykcję i obturację u odpowiednio: 39%, 15% i 7% pacjentów [23]. Autorzy zastrzegają jednak ostrożną interpretację tych wyników i uwzględnienie obciążeń dodatkowych takich jak choroby współistniejące, palenie tytoniu czy zanieczyszczenie powietrza. Według zaleceń British Thoracic Society *badania czynnościowe powinny być wykonywane nie wcześniej jak 3 miesiące po wypisie ze szpitala, szczególnie w przypadku pacjentów podejrzanych o chorobę śródmiąższową płuc.*

Na podstawie badań pacjentów po przeżytym zapaleniu płuc wywołanym przez wirusa SARS-CoV lub

MERS stwierdzono, że upośledzenie czynności płuc i wydolności wysiłkowej utrzymuje się przez miesiące, a nawet lata [24,25,26].

Park i inni wykazali, że 37% osób, które przeżyły MERS, wykazywało upośledzenie dyfuzji tlenu węgla (DLCO), z normalną całkowitą pojemnością płuc (TLC) po 12 miesiącach [27]. Zaburzenia dyfuzji tlenu węgla są również najczęściej opisywanymi zaburzeniami w badaniach czynnościowych u pacjentów, którzy przechorowali COVID-19 [28,29,30].

Mo i inni w swoim badaniu na 110 chorych udowodnili, że stopień upośledzenia zdolności dyfuzyjnej zależy od nasilenia choroby COVID-19 [31].

Lerum i inni w badaniu prospektywnym u pacjentów po przebytej chorobie COVID-19 wykazali, że około połowa pacjentów zgłaszała uporczywą duszność podczas wysiłku, a jeden na czterech miał zmniejszoną zdolność dyfuzyjną tlenu węgla [32].

Daher i inni przeprowadzili 6 tygodniowy *follow-up* na 33 pacjentach, którzy nie wymagali wsparcia oddechowego podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 [33]. Na podstawie badań czynnościowych – testu 6 minutowego marszu, pletyzmografii, DLCO, wykazali obniżenie stężenia tlenu węgla w wydychanym powietrzu i zmniejszenie pokonywanego dystansu, pomimo braku istotnej desaturacji.

Wnioski

COVID-19 jest nową jednostką chorobową, której przebieg i powikłania nie są do końca poznane. Doniesienia na temat powikłań, czynników ryzyka ciężkiego przebiegu, skuteczności leczenia i profilaktyki tej choroby często są sprzeczne.

Duża ilość publikowanych prac (w bazie PUBMED znajduje się ich 128 997 - stan na dzień 14.05.2021 roku), w tym stosunkowo mało prac typu clinical trial (zaledwie 465), w dodatku opartych często o małe grupy pacjentów, pochodzących z badań jednoosobkowych może pogłębiać chaos informacyjny. Przykładowo początkowo pojawiały się doniesienia o szkodliwości stosowania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA) czy ibuprofenu, które jednak nie potwierdziły się w późniejszych badaniach [34,35,36,37,38]. Dla oceny powikłań odległych ważne jest prowadzenie długoterminowego *follow-up*'u, w szczególności pacjentów po przebyciu COVID-19 o ciężkim przebiegu. Dane te w przyszłości stworzą materiał porównawczy do różnego rodzaju metaanaliz, po-

mogą zrozumieć patomechanizm choroby, czynniki wpływające na jej przebieg, wyodrębnić grupy osób szczególnie narażonych oraz poznać możliwe jej powikłania.

Piśmiennictwo:

1. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278–280. doi: 10.1111/tmi.13383.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
3. Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):401–402. doi: 10.1002/jmv.25678.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038
5. Brake S.J., Barnsley K., Lu W., et al. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020 Mar 20;9(3):841. doi: 10.3390/jcm9030841.
6. Liu W, Tao ZW, Wang L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1032–1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038.
9. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):160–169. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.044.
10. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985
11. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print: 19 Mar 2020]
12. Hamzelou J. Covid-19 symptoms rethink. *New Sci*. 2020 Oct 10;248(3303):8–9. doi: 10.1016/S0262-4079(20)31773-5.
13. Dicipnigaitis PV. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity. *J Thorac Dis*. 2014 Oct;6(Suppl 7):S708–11. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.02.
14. Hives L, Bradley A, Richards J, et al. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2017 Nov 13;7(11):e017521. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017521.
15. Khateri S, Mohammadi H, Khateri R, et al. The Prevalence of Underlying Diseases and Comorbidities in COVID-19 Patients; an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Sep 12;8(1):e72.
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21.
17. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review) *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2557–2560. doi: 10.3892/etm.2020.8980.
18. Chen X, Zhang G, Tang Y, et al. The coronavirus diseases 2019 (COVID-19) pneumonia with spontaneous pneumothorax: a case report. *BMC Infect. Dis*. 2020 Sep 9;20(1):662. doi: 10.1186/s12879-020-05384-x.
19. Wong K, Kim DH, Iakovou A, et al. Pneumothorax in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Case Series. *Cureus*. 2020 Nov 28;12(11):e11749. doi: 10.7759/cureus.11749.
20. Liu K, Zeng Y, Xie P, et al. COVID-19 with cystic features on computed tomography: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e20175. doi: 10.1097/MD.00000000000020175.
21. Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol*. 2014 Nov 28;6(11):850–4. doi: 10.4329/wjr.v6.i11.850.
22. Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021 Feb;49(1):153–157. doi: 10.1007/s15010-020-01474-9.
23. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PUL-*

- monology. 2020 Nov 25;S2531-0437(20)30245-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013. Epub ahead of print.
24. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; 60: 401–409. doi:10.1136/thx.2004.030205
 25. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2247–61. doi: 10.1378/chest.128.4.2247.
 26. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):543–50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
 27. Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East respiratory syndrome. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e169. doi:10.3346/jkms.2018.33.e169
 28. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020 Jun 18;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
 29. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020 Aug 6;56(2):2001754. doi: 10.1183/13993003.01754-2020.
 30. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020 Jun 29;21(1):163. doi: 10.1186/s12931-020-01429-6.
 31. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020 Jun 18;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
 32. Lerum TV, Aalffken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021 Apr 29;57(4):2003448. doi: 10.1183/13993003.03448-2020.
 33. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020 Nov-Dec;174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197.
 34. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1503-1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393.
 35. Oscanoa TJ, Vidal X, Carvajal A, et al. Severity of SARS-COV-2 infection and angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Arterial Hypertension*. 2020;24(3): 106-114. doi: 10.5603/AH.a2020.0013.
 36. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e54.
 37. Moore N, Carleton B, Blin P, et al. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf*. 2020 Jul;43(7):611-614. doi: 10.1007/s40264-020-00953-0.
 38. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Agondi RC, et al. Debate on drugs that may aggravate COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2452-2453. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.037.

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

*Anna Romaszko-Wojtowicz,
Malgorzata Konrad*

Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie