

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden merkkiaineet ja potilaiden työhönpaluu



**Harri Alenius
Mari Kanerva
Piia Karisola
Kirsi Kvarnström
Helena Liira
Aleksandra Sulg
Hille Suojalehto
Mikko Varonen
Aki Vuokko**

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden merkkiaineet ja potilaiden työhönpaluu

Pitkäkestoinen COVID-19 ja työkyky – merkkiaineiden kartoittaminen geenien toimintaa tutkimalla (LC-TYKY) -hankkeen loppuraportti

Harri Alenius, Helsingin Yliopisto
Mari Kanerva, Tyks
Piia Karisola, Helsingin Yliopisto
Kirsi Kvarnström, HUS
Helena Liira, HUS
Aleksandra Sulg, HUS
Hille Suojalehto, Työterveyslaitos
Mikko Varonen, HUS
Aki Vuokko, Työterveyslaitos

Työterveyslaitos

Työterveyslaitos, 00032 Helsinki

PL 40

00251 Helsinki

www.ttl.fi

© 2024 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Hanke on toteutettu Työsuojelurahaston tuella, hankenumero 220118.

Tämän teoksen osittainenkin kopiointi on tekijänoikeuslain (404/61, siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen) mukaisesti kielletty ilman asianmukaista lupaa.

ISBN 978-952-391-185-7 (PDF)

Tiivistelmä

Tämä tutkimushanke keskittyi koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden juurisyiden ymmärtämiseen transkriptomiikan avulla sekä potilaiden työ- ja toimintakyvyn sekä työhönpaluun tutkimukseen. Osallistujina oli 54 koronavirusinfektion pitkäaikaisoireista kärsivää potilasta, 57 normaalisti COVID-19-infektiosta toipunutta potilasverrokkia sekä 63 tervettä verrokkia.

Geeniekspressioanalyysissä havaittiin vain vähäisiä eroja ryhmien välillä, ja pääkomponenttianalyysissä todettiin merkittävää päällekkäisyyttä ryhmien kesken. Kuitenkin pitkäaikaisoireista kärsivien miespotilaiden ryhmässä havaittiin 11 geeniä, joiden ilmentyminen erosi merkittävästi toipuneiden potilaiden geenien ilmentymisestä. Nämä potilaat muodostivat oman geeniryppäänsä, kun taas toipuneiden ja kontrolliryhmien välillä ei havaittu vastaavaa eroa. Näihin 11 geeniin liittyi merkittävää biologisten reittien rikastumista, jotka liittyivät luuytimen punasoluihin ja rauta-aineenvaihduntaan. Tämän löydöksen merkityksen selvittäminen vaatii jatkotutkimuksia.

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireista kärsivien potilaiden toimintakyky oli merkittävästi heikentynyt WHODAS 2.0 -kyselyn pistemäärien ja kuuden minuutin kävelytestin tulosten perusteella. Oheissairaudet, ahdistus, masennus ja tupakointi olivat yhteydessä kohtalaiseen tai vakaviin toimintakyvyn rajoituksiin. Tulokset tukevat sitä, että koronavirusinfektion pitkäaikaisoireet ovat monitekijäinen ilmiö, joka vaatii kokonaisvaltaista lähestymistapaa kuntoutuksessa.

Työhönpaluututkimuksessa haastateltiin 28 potilasta. Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireet voivat aiheuttaa merkittävän työ- ja toimintakyvyn haitan. Potilaat kokivat tärkeäksi kuulluksi tulemisen työpaikalla, terveydenhuollossa, perheessä ja myös korvausjärjestelmän silmissä. Potilaan, terveydenhuollon toimijoiden ja työnantajan välinen yhteistyö on olennaista työkyvyn ja työhönpaluun tukemisessa.

Abstract

This research project focused on understanding the root causes of long-term symptoms of coronavirus infection through transcriptomics research, as well as examining patients' work and functional capacity, and return to work. The participants included 54 patients suffering from long-term symptoms of coronavirus infection, 57 patients who had recovered normally from COVID-19 infection, and 63 healthy controls.

Gene expression analysis revealed only minor differences between the groups, and principal component analysis showed significant overlap between the groups. However, in the group of male patients with long-term symptoms, 11 genes were identified whose expression differed significantly from those in the recovered group. These patients formed their own gene cluster, while the recovered and control groups did not differentiate from each other. These 11 genes were associated with significant enrichment of biological pathways related to bone marrow erythrocytes and iron metabolism. Further studies are needed to determine the significance of this finding.

The functional capacity of patients with long-term symptoms of coronavirus infection was significantly reduced based on WHODAS 2.0 questionnaire scores and the six-minute walk test results. Comorbidities, anxiety, depression, and smoking were associated with moderate to severe limitations in functional capacity. The results support the idea that long-term symptoms of coronavirus infection are a multifactorial phenomenon that requires a holistic approach to rehabilitation.

In the return-to-work study, 28 patients were deeply interviewed. Long-term symptoms of coronavirus infection can cause significant impairment in work and functional capacity. Patients found it important to be heard in the workplace, healthcare, family, and in the eyes of the compensation system. Cooperation between the patient, healthcare providers, and employer is essential in supporting workability and return to work.

Alkusanat

Tutkimushankkeemme suunnittelu käynnistyi koronaviruspandemian keskellä syksyllä 2021. Tuolloin oli tullut esiin, että osa potilaista oireili pitkäaikaisesti koronavirusinfektion jälkeen. HUSiin perustettiin kesällä 2021 yksikkö pitkäaikaisesti oireilevien potilaiden hoitamiseksi. Kimmokkeen tutkimus sai, kun julkisuudessa arvioitiin jopa 30 % koronavirusinfektion sairastaneista oireilevan pitkäaikaisesti ja oireilulla ennustettiin olevan merkittäviä yhteiskunnallisia vaikutuksia. Totesimme, että koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden mekanismeja ei tunneta, eikä näiden potilaiden työkyvystä ja työhön paluusta ole juuri tietoa. Koronaviruspandemian hiipumisen jälkeen olemme onneksemme voineet todeta, että pitkäaikaisesti oireilevien määrä on selvästi vähentynyt.

Tutkimushanke toteutettiin Helsingin Yliopiston, HUSin ja Työterveyslaitoksen yhteistyönä. Hankkeessa tuotettiin Työkyvyn, toimintakyvyn ja työhön paluun itsearviointilomake, jonka toivomme tulevan käyttöön koronavirusinfektion pitkäaikaisoireita kokevien potilaiden lisäksi myös muissa potilasryhmissä työterveyshuollossa.

Kiitämme lämpimästi Työsuojelurahastoa tutkimushankkeen rahoittamisesta. Hanketta johtanut Helsingin yliopisto sekä toteuttajakumppanit HUS ja Työterveyslaitos myös osaltaan rahoittivat hanketta. Hankkeen ohjausryhmä tuki hanketta säännöllisesti rakentavissa keskusteluissa. Kiitämme ohjausryhmän jäseniä: Jari Arokoski, HUS; Ari Kaukiainen, LähiTapiola; Kirsi Karvala, Varma; Anita Riipinen, Terveystalo ja Elo; Markku Sainio HUS ja Mikael Saarinen, Työsuojelurahasto. Kiitämme tutkimushoitajia ja muita hankkeeseen osallistuneita työntekijöitä hienosta työstä. Sydämelliset kiitokset kaikille tutkimukseen osallistuneille tutkimushenkilöille.

Helsingissä 14 lokakuuta, 2024 LC-TYKY hankkeen tutkijat

Sisällys

Tiivistelmä.....	3
Abstract	4
Alkusanat	5
Sisällys.....	6
1 Johdanto.....	8
1.1 Pitkittyneet COVID-19 -infektioon liitetyt oireet	8
1.2 Oireiden biologiset mekanismit	9
1.3 Oireiden vaikutukset työ- ja toimintakyöyn.....	9
2 Hankkeen tavoitteet.....	11
3 Aineisto ja menetelmät.....	12
3.1 Tutkimusryhmät ja osallistujien rekrytointi.....	12
3.2 Kliiniset tutkimukset.....	14
3.3 Kyselyt.....	14
3.4 Kliinisten tietojen keräys.....	15
3.5 Näytteiden analysointi.....	15
3.5.1 SARS-CoV-2 vasta-aineiden mittaus.....	15
3.5.2 RNA-eristys ja -sekvensointi ja RNA-ilmentymisen analysointit.....	15
3.5.3 Muut analyysit.....	16
3.6 Työkyvyn tuki ja arviointi – haastatteluaineisto.....	16
3.7 Eettinen arvio	16
4 Tulokset.....	18
4.1 Kliiniset löydökset	18
4.2 SARS-CoV-2-vasta-aineet.....	19
4.3 Transkriptiomuutokset	20
4.3.1 Transkriptiomuutokset tutkimusryhmien välillä	20
4.3.2 Sukupuolikohtaiset muutokset transkriptiomissa.....	21
4.3.3 Miespotilaiden alaryhmän poikkeava rauta-aineenvaihdunta.....	23

4.4	Työ- ja toimintakyky.....	25
4.5	Työhönpaluu	25
5	Johtopäätökset.....	27
5.1	Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilun mekanismit	27
5.2	Työ- ja toimintakyky ja työhönpaluu.....	29
	Lähteet	30
	Liite 1	34

1 Johdanto

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireet voivat ilmetä monin eri tavoin ja heikentää työ- ja toimintakykyä, aiheuttaen merkittäviä kustannuksia ja inhimillistä kärsimystä. Suomessa oli tammikuun 2022 loppuun mennessä 475 431 varmistettua COVID-19-tartuntaa. Määritelmästä riippuen pitkäkestoisia oireita raportoidaan 10–30 %:lla aikuisista koronainfektion jälkeen (1). HUSin poliklinikalla koronavirusinfektion pitkäaikaisoireista (PCC, engl. post-COVID-19 condition) kärsivien potilaiden työkyky on merkittävästi alentunut 50 %:lla, ja 30 % oireilevista on työkyvyttömiä.

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilu aiheuttaa työelämälle merkittäviä ongelmia sairauspoissaolojen ja työkyvyn heikentymisen kautta (2). Mallinnukset ennustavat, että COVID-19 akuuttina tautina muodostaa vain osan SARS-Cov-2-viruksen ja pandemian aiheuttamasta tautitaakasta, ja yli puolet laatu-painotteisten työ- ja elinvuosien menetyksestä johtuu todennäköisesti pitkäaikaisoireisiin liittyvistä vaikutuksista.

Tällä hetkellä lääkäreiltä puuttuvat diagnostiset työkalut, joilla voitaisiin luotettavasti tunnistaa koronavirusinfektion pitkäaikaisvaikutukset ja niiden mekanismit. Tämä vaikeuttaa parhaan mahdollisen hoidon ja tuen tarjoamista. Diagnostiikan ja oireilun etiologian osoittamisen vaikeudet johtavat moninlaisiin työelämän haasteisiin, kuten työstä poissaoloihin, työkyvyn tuen järjestämiseen ja työkyvyttömyyden korvauskäytäntöihin.

1.1 Pitkittyneet COVID-19 -infektioon liitetyt oireet

COVID-19-infektion sairastaneista henkilöistä osalla ilmenee pitkäaikaisia oireita, joita kutsutaan koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilun lisäksi myös nimillä COVID-19-infektion pitkäaikaisoireet tai post-COVID-19-tila (PCC) (3,4). Maailman terveysjärjestö (WHO) määritteli PCC:n vuonna 2021 (3) seuraavasti ”Tila ilmenee henkilöillä, joilla on ollut todennäköinen tai vahvistettu SARS-CoV-2-infektio, tyypillisesti kolme kuukautta COVID-19:n alkamisen jälkeen, ja oireet kestävät vähintään kaksi kuukautta ilman muuta selittävää diagnoosia”. Oireistoon liittyy uupumusta, hengenahdistusta, yskää, sydämentykytyksiä, rintakipua, lihaskipua, aivosumua, ahdistuneisuutta ja masentuneisuutta.

Pitkäaikaisten oireiden tarkat mekanismit ja syy-yhteydet ovat yhä epäselviä. Oireyhtymä vaikuttaa olevan heterogeeninen, ja useat tekijät todennäköisesti edistävät tilan kehittymistä (5,6). Suurin osa julkaistuista tutkimuksista PCC ennusteesta koskee akuutissa vaiheessa sairaalahoitossa olleita potilaita (7-10). Vaikka osa potilaista toipuu, sairauden ennustetta ei ole kuvattu hyvin, ja tietoa toipumiseen vaikuttavista eri tekijöistä on vähän.

1.2 Oireiden biologiset mekanismit

PCC:n taustalla olevat patofysiologiset mekanismit ovat edelleen kiistanalaisia, mutta on ehdotettu, että ne saattavat liittyä immuunijärjestelmän epätyypillisiin vasteisiin pitkittyneen virusinfektion, kroonisen tulehduksen tai autoimmuunivasteiden seurauksena (11). Lisäksi on esitetty, että muutokset luustolihasen toiminnassa voivat liittyä heikentyneeseen liikuntakykyyn PCC-potilailla (12). PCC-potilailla on raportoitu myös monia muita fyysisiä ja kognitiivisia oireita. On myös ehdotettu, että toimintahäiriöt aivoalueissa, jotka yhdistävät ja koordinoivat eri aivoalueiden toimintaa, voivat osaltaan heikentää autonomista toimintaa ja fyysisistä suorituskykyä (13).

1.3 Oireiden vaikutukset työ- ja toimintakykyyn

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireet voivat merkittävästi heikentää elämänlaatua, mielenterveyttä, päivittäistä toimintakykyä ja sosiaalisia suhteita. Lisäksi monet kohtaavat haasteita työkyvyn ylläpitämisessä ja työhön palaamisessa (8,10, 14–16). Tutkimusten mukaan työstä poissaolo COVID-19:n pitkäaikaisoireiden vuoksi voi kestää kuukausia tai jopa vuosia (17,18). Tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa, joka käsitteli 18–64-vuotiaita ja sisälsi 7466 henkilöä, todettiin, että 81,9 % palasi töihin neljän viikon kuluessa, mutta 1,5 % oli edelleen poissa työstä kuusi kuukautta vahvistetun COVID-19-testin jälkeen (19). Lisäksi monilla esiintyy haasteita työkyvyn kanssa edelleen työhön palattuaan (20). Tutkimukset osoittavat, että monet kokevat kielteisiä asenteita ja ymmärtämättömyyttä työpaikoilla, lähipiirissä ja terveydenhuollossa pitkäaikaisoireiden suhteen, mikä vaikeuttaa kuntoutumista ja työhön paluuta (21).

Työkyvyn käsite kattaa useita malleja, jotka kuvaavat ihmisten resurssien ja työn vaatimusten välistä tasapainoa, sisältäen työpaikan ja työympäristön ulkopuoliset tekijät (22). Työkyky käsittää monia näkökulmia, kuten työnsaantikyvyn, työstä poissaolot, työn teon tuottavuuden ja kyvyn palata työhön. On vahvaa näyttöä

siitä, että työllistyminen parantaa yksilön itsetuntoa, yleistä ja henkistä terveyttä sekä vähentää yleistä stressiä. Terveysteen liittyvien tekijöiden lisäksi työkykyyn ja työhön paluuseen vaikuttavat laajasti työ- ja sosiaalinen ympäristö, sosiaaliturvajärjestelmän piirteet sekä henkilön omat käsitykset ja motivaatio (23-25).

2 Hankkeen tavoitteet

Hankkeen tutkimustavoitteet jakautuivat kahteen osaan.

Ensimmäisessä osassa tavoitteena oli tutkia koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiluun liittyviä mekanismeja veren immuunisoluissa geenien toimintaa (transkriptomiikkaa) tutkimalla. Tutkimuksessa pyrittiin tunnistamaan herkkiä ja spesifisiä geenimerkkiaineita, joita voitaisiin hyödyntää koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilun erotusdiagnostiikassa. Mikäli tällaisia merkkiaineita pystytään tunnistamaan, suunnitelmana oli tutkia niiden yhteyttä työ- ja toimintakykyyn.

Hankkeen toisessa osassa tavoitteena oli selvittää koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilusta kärsivien potilaiden työ- ja toimintakykyä.

Hankkeessa hyödynnettiin WHO:n International Classification of Functioning (ICF) -viitekehystä, joka kattaa fyysisen toimintakyvyn, neurokognitiiviset toiminnot, psyykkisen jaksamisen sekä sosiaalisen toimintakyvyn ja työkyvyn vaikutukset (26).

3 Aineisto ja menetelmät

3.1 Tutkimusryhmät ja osallistujien rekrytointi

Tutkimukseen rekrytoitiin työikäisiä, 18–65-vuotiaita, jotka oli rokotettu vähintään kahdesti SARS-CoV-2-virusta vastaan.

PCC-ryhmän tapauksilla oli aiemmin ollut laboratoriovahvistettu COVID-19-infektio vuonna 2022, ja heidät oli ohjattu HUSin Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden poliklinikalle (nykyisin Pitkittyneiden oireiden kuntoutuspoliklinikka), josta heidät rekrytoitiin. PCC-tila määriteltiin oireiksi, jotka jatkuivat tai ilmenivät kolmen kuukauden kuluttua alkuperäisestä COVID-19-infektiosta ja kestivät vähintään kaksi kuukautta ilman muuta selitystä.

Toipuneet-ryhmän muodostivat COVID-19-infektiosta normaalisti toipuneet. Osallistajat olivat sairastaneet COVID-19-infektion vuonna 2022, infektio oli vahvistettu laboratoriossa tai kotona tehdyllä testillä. Heidät rekrytoitiin toisesta HUSin avohoidon COVID-tutkimuskohortista, Työterveyslaitoksen sosiaalisen median ilmoitusten sekä HUSin pitkäaikaisvaikutusten klinikan henkilökunnan kontaktien kautta.

Kontrollit-ryhmä, koostui osallistujista, joilla ei ollut todettu aiempaa COVID-19-infektiota. Heidät rekrytoitiin sosiaalisen median ilmoitusten ja HUSin klinikan henkilökunnan kontaktien kautta.

Toipuneet ja kontrollit -ryhmien vapaaehtoisista suljettiin pois henkilöt, joilla oli immuunijärjestelmään merkittävästi vaikuttavia sairauksia. Näissä ryhmissä rekrytoitiin henkilöitä, jotka vastasivat PCC-ryhmän potilaita iän (ikäryhmät 18–45 ja 46 tai yli) ja sukupuolen mukaan.

Työterveyslaitos toteutti tutkimushenkilöiden rekrytointikampanja toipuneet ja kontrollit -ryhmiin. Hankkeelle perustettiin www.ttl.fi/koronatutkimus -hankesivusto, jota käytettiin rekrytointikanavana. Rekrytointikampanjassa käytettiin Facebookia, LinkedIniä ja X-viestipalvelua, ja kohderyhmänä olivat erityisesti keski-ikäiset miehet ja naiset pääkaupunkiseudulta, jotka ovat kiinnostuneita lääketieteestä ja terveydestä.

Kampanjan avulla saatiin rekrytoitua riittävästi osallistujia toipuneet ja kontrollit -ryhmiin. Kiinnostuksensa ilmoitti yhteensä 1568 henkilöä, joista naisia oli 87

%, miehiä 12,7 % ja muita 0,3 %. Osallistujien keski-ikä oli 43,4 vuotta. Kaikista kiinnostuneista COVID-19-infektion sairastaneita ilman pitkittyneitä oireita oli 708, ei-sairastaneita ilman oireita 719, ja pitkittyneistä oireista kärsiviä 107. Rokottamattomista ilmoitti 34 kiinnostuksensa osallistua tutkimukseen. Kuvassa 1 on esimerkki käytetystä someviestinnästä.



Kuva 1. Esimerkki kontrolliryhmän rekrytoinnissa käytetystä someviestinnästä.

Kaikki tutkimusryhmät kutsuttiin HUSin Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden poliklinikalle, jossa tutkimushoitaja teki heille

perustutkimukset ja toimintakyvyn arvioinnin sekä ohjasi heidät laboratoriotutkimuksiin.

3.2 Kliiniset tutkimukset

Toimintakyvyn arviointiin kuului hallitsevan käden puristusvoiman mittaus kilogrammoina (kg) Jamar/Saehan Baseline -käsidynamometrilla (27). Puristusvoima mitattiin kolme kertaa, ja paras tulos otettiin mukaan tilastoanalyysiin. Kuuden minuutin kävelytestissä mitattiin 6 minuutin aikana kuljettu matka metreinä (m) (28).

3.3 Kyselyt

Kaikki tutkittavat täyttivät HUSin poliklinikan kyselylomakkeet, joilla kartoitettiin demografisia tietoja, laajasti erilaisia oireita (keholliset, masennus, ahdistuneisuus, kognitiiviset oireet, unen häiriöt), elämänlaatua, toimintakykyä ja työkykyä. Oireista kartoitettiin kehollisia oireita SSD-12 (29) ja PHQ-15 (30) mittareilla, depressiota lyhyellä masennuskyselyllä (PHQ-9) (31), ahdistuneisuutta ahdistuneisuuskyselyllä (GAD-7) (32) ja unta unettomuuden haitta-asteen arviolla (ISI) (33).

Työkyky arvioitiin kolmiportaisella työkykyarvio-kysymyksellä (täysin työkyinen, osittain työkyinen, täysin työkyvytön), Työkykyindeksin kysymyksellä ajankohtaisesta työkyvystä VAS-asteikolla 0-10 (34). Toimintakykyä kartoitettiin WHODAS (WHO Disability Assessment Schedule) 2.0-mittarilla (35), jossa vastaajaa pyydetään arvioimaan terveydentilan vaikutuksia toimintakykyyn viimeisten 30 päivän aikana kuudella osallistumisen aihealueella: ymmärtäminen ja yhteydenpito, liikkuminen, itsestä huolehtiminen, ihmissuhteet, arkitoimet ja yhteisöön osallistuminen. Toimintakykyä eri elämänaalueilla (ammattillinen, sosiaalinen, henkilökohtainen) -mittattiin VAS-asteikolla 0–10 (36), sekä elämänlaadun mittareilla (15D ja EuroHIS-8) (37-38).

Työkyky ja työhön paluu -osiossa työ- ja toimintakyvyn itsearviointina käytettiin myös Työhönpaluun valmius -kyselyä kartoittamaan omaa arviota valmiudesta palata työhön ja työhön paluuta estäviä ja edistäviä tekijöitä (36, 39).

3.4 Kliinisten tietojen keräys

PCC-potilailta tiedot kirjattiin koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden poliklinikan ensikäynnillä ja verrokkihenkilöillä (toipuneet ja kontrollit ryhmät) tutkimukseen rekrytoinnin yhteydessä. PCC-potilaista oli käytettävissä myös muita kliinisiä taustatietoja ja laboratoriotuloksia HUSin tietoaltaasta. Kyselytiedot kerättiin potilailta paperilomakkeille, josta ne tallennettiin HUSeCRF tietokantaan. Ne yhdistettiin HUS acamedic tietokannassa HUS tietoaltaasta poimittuihin rekisteritietoihin.

PCC-potilaiden taustasairauksiin liittyvät diagnoosikoodit ja lääkitystiedot, sekä kliiniset mittaustulokset oli kirjattu sairauskertomuksiin osana Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden poliklinikan ensikäyntiä. Kaikkien tutkimushenkilöiden taustasairauksien diagnoosikoodeja etsittiin kumulatiivisesti 5 vuoden ajalta HUSin sairaaloiden kirjauksista.

3.5 Näytteiden analysointi

3.5.1 SARS-CoV-2 vasta-aineiden mittaus

Seeruminäytteet laimennettiin 1:100, ja 50 µl laimennettua näytettä pipetoitiin analyysilevyille. SARS-CoV-2-viruksen vasta-aineet mitattiin Bio-Plex Pro Human IgG4-plex-paneelilla (tuotenumero 12014634, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) Luminex-laitteistolla (Bio-Rad Bio-Plex 200) valmistajan ohjeiden mukaisesti. Mitatut pitoisuudet laskettiin käyttämällä Virotrol SARS-CoV-2-standardeja (tuotenumero 200300A, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Ranska). Mitattujen IgG4-luokan vasta-aineiden pitoisuusalue oli 5,4–4000 U/ml.

3.5.2 RNA-eristys ja -sekvensointi ja RNA-ilmentymisen analysointit

PAX-verinäyteputket sulatettiin ja tasapainotettiin huoneenlämmössä (+23°C) kahden tunnin ajan. Kokonais-RNA eristettiin PAX-putkista (Preserved Blood RNA Purification Kit II - tuotenumero 43500, Norgen Thorol, ON, Kanada) ohjeiden mukaan. RNA-sekvensointi tilattiin palveluna Novogenelta (Cambridge, Iso-Britannia).

Raakasekvenssien normalisointi tehtiin TMM-menetelmällä ja differentiaalianalyysi suoritettiin EdgeR- ja LIMMA-ohjelmaketeilla ExpressAnalyst-ohjelmistossa (40,41). P-arvojen monimuuttujakorjaus tehtiin

Benjamin ja Hochberg -menetelmällä. Eri ryhmissä ilmentyviä geenejä ja niiden muutoksia analysoitiin edelleen mm. biologisten reittien rikastumistestauksella (engl. Enrichment Analysis) käyttämällä Enrichr-analysointiohjelmaa (42).

3.5.3 Muut analyysit

PCC-potilailta ja verrokkihenkilöiltä analysoitiin verenkuvaa, tulehdusarvot ja SARS-CoV2-virusvasta-aineet verinäytteestä, jotka oli otettu samana ajankohtana kuin verinäyte transkriptomianalyysia varten.

Taustatekijöiden esiintyvyyttä ja laboratoriotuloksia vertailtiin PCC-potilaiden, normaalisti toipuneiden verrokkien ja sekä terveyden verrokkien välillä, sekä tarkemmin tutkimustulosten perusteella määritettyjen analyysiryhmien välillä. Ryhmien välisiä tilastollisia eroja tutkittiin käyttäen Kruskal-Wallis testiä jatkuville muuttujille ja Khiin neliö -testiä luokkamuuttujille.

3.6 Työkyvyn tuki ja arviointi – haastatteluaineisto

Osana hankekokonaisuutta toteutettiin erillinen työhön paluuta käsittelevä laadullinen haastattelututkimus, johon potilaat rekrytoitiin Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden poliklinikalta. Sisäänottokriteereinä oli PCC:n kriteerit, vuonna 2022 sairastettu laboratoriotestillä varmistettu COVID-19-infektio, 18–65 vuoden ikä ja ajankohtainen aktiivinen työsuhde. Kaikki osallistujat antoivat kirjallisen suostumuksen ennen vapaaehtoista puhelinhaastattelua. Osallistujat eivät saaneet korvausta osallistumisesta tutkimukseen. Puhelinhaastattelut toteutuivat keväällä 2023. Ensimmäiset neljä haastattelua toimivat pilottina; niitä ei nauhoitettu eikä otettu mukaan analyysiin. Aineiston saturaatio saavutettiin 15 haastattelun jälkeen. Lopullinen aineisto koostui 28 potilaan haastattelusta.

Puolistrukturoitu haastattelu sisälsi kysymyksiä työkyvystä, työhön paluun toimenpiteistä ja kuntoutuskokemuksista. Haastattelut nauhoitettiin, litteroitiin sanatarkasti ja analysoitiin induktiivisella menetelmällä.

3.7 Eettinen arvio

Tutkimukselle on saatu HUSin eettisen toimikunnan hyväksyntä (HUS/1493/2021). Tutkimusdata säilytetään pseudonymisoidussa muodossa HUSeCRF:ssä (HUS electronic Case Report Form), ja analysointi tapahtuu HUS:n tietoturvalisessa ympäristössä (Acamedic). Henkilön tunnistetiedot

säilytetään erillisellä verkkolevyllä avainrekisterissä, joka yhdistää tutkimusnumeron ja henkilötunnuksen. Pääsy tähän on vain päätutkijalla ja hänen varahenkilöllään. Haastattelunauhoitukset säilytetään samalla suojatulla verkkolevyllä kuin avainrekisterikin.

Tutkimushenkilöille annettiin kirjallinen tiedote tutkimuksesta, ja heiltä pyydettiin kirjallinen suostumus osallistumiseen. Osallistuminen oli vapaaehtoista, ja osallistujat voivat vetäytyä tutkimuksesta milloin tahansa. Kliinisiin tutkimuksiin, kyselyihin ja haastatteluihin ei liittynyt merkittäviä riskejä. Kliiniset tutkimusmenetelmät ovat vakiintuneita, ja niihin liittyvät haitat olivat vähäisiä. Myöskään transkriptomiikkaan ja bioinformatiikka-analytiikkaan ei liittynyt merkittäviä riskejä.

4 Tulokset

Hankkeesta on valmisteilla tai arvioitavana vertaisarvioituissa kansainvälisissä tieteellisissä lehdissä useampi käsikirjoitus ja alustavia tuloksia on esitetty kansainvälisessä kongressissa. Kuvaamme tässä hankkeen keskeisiä havaintoja.

4.1 Kliiniset löydökset

Tutkimukseen osallistu 54 PCC-potilasta, 57 COVID-19-infektion sairastanutta normaalisti toipunutta potilasverrokkia (toipuneet), sekä 63 tervettä verrokkia (kontrollit) (Taulukko 1). Yksikään tutkimukseen osallistuneista COVID-19-infektion sairastaneista potilaista ei ollut ollut sairaalahoidossa akuutin infektion aikana. PCC ja kaikki verrokkipotilaat rekrytoitiin tutkimukseen tammikuun ja joulukuun 2023 välisenä aikana, PCC potilaat keskimäärin 12 kk ja normaalisti toipuneet 11 kk kuluttua akuutista COVID-19 infektiosta. Joka viidennellä terveellä verrokkipotilailla (kontrolli) kuitenkin löytyi SARS-CoV - nukleokapsidivasta-aineita viitaten siihen, että hekin olivat sairastaneet infektion tietämättään.

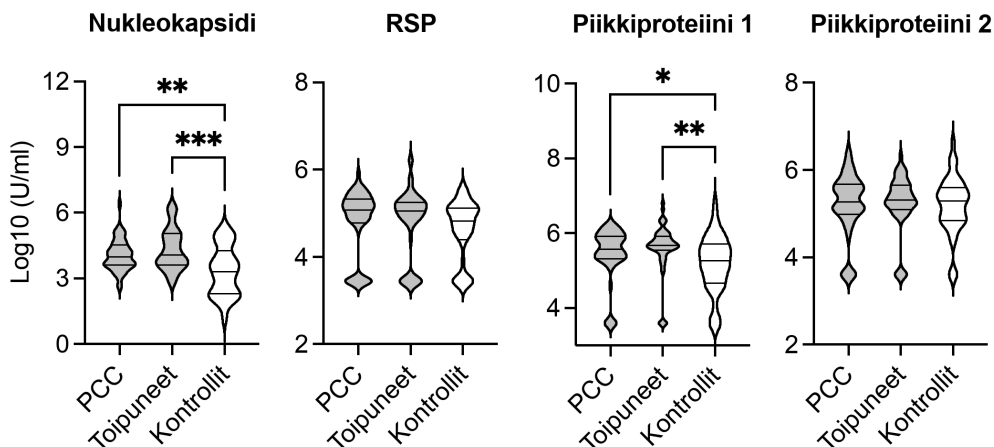
PCC potilailla oli useammin taustasairauksia kuin muilla ryhmillä (58% vs 32% vs 24%, $p=0.05$). Heillä oli keskimäärin 1.3 diagnoosikoodia. Heillä oli enemmän hermostosairauksiin, verenkiertoelimistön sairauksiin, hengitysteiden sairauksiin ja lihassairauksiin viittavia diagnoosikoodeja. Astmaa oli joka neljännellä PCC potilaista, kun verrokkiryhmissä sitä esiintyi alle 5 %:lla.

	Kaikki	PCC	Toipuneet	Kontrollit	P-arvo
Henkilöiden määrä, N (%)	174 (100)	54 (31.0)	57 (32.8)	63 (36.2)	
Ikä, ka (SD)	44.4 (11.0)	44.7 (11.1)	43.9 (9.3)	44.6 (12.4)	0.86
Nainen, N (%)	129 (74)	39 (72.2)	42 (73.7)	48 (76.2)	0.88
BMI, ka (SD)	26.9 (5.0)	27.4 (5.2)	26.7 (4.9)	26.7 (5.0)	0.8
Tupakointi, N (%)	10 (5.9)	2 (3.8)	3 (5.5)	5 (8.1)	0.66
Muiden sairauksien määrä, ka (SD)	0.6 (1.1)	1.3 (1.4)	0.4 (0.7)	0.3 (0.6)	<0.001
Elämänlaatu VAS 0-10, ka (SD)	7.5 (2.2)	5.1 (1.8)	8.8 (0.9)	8.5 (1.6)	<0.001
Elämänlaatu 15D, ka (SD)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.0)	0.9 (0.1)	<0.001
WHODAS 2.0, ka (SD)	15.6 (18.1)	38.1 (15.2)	5.8 (6.1)	5.9 (8.5)	<0.001
Puristusvoima (kg), ka (SD)	34.2 (9.5)	35.0 (7.5)	35.0 (9.7)	33.1 (10.2)	0.076
6 min kävelytesti (m) ka, (SD)	582.0 (116)	396.2 (82)	647.6 (75)	607.0 (59)	<0.001

Taulukko 1. Tutkimukseen osallistuneiden koronavirusinfektion pitkäaikaisoireista kärsivien potilaiden (PCC), koronavirusinfektiosta normaalisti toipuneiden henkilöiden (toipuneet) ja henkilöiden, jotka eivät olleet sairastaneet oireista koronavirusinfektiota (kontrollit) demografiset tiedot, muiden sairauksien määrä ja elämänlaatuun ja suorituskykyyn liittyvät tulokset. BMI, painoindeksi; N, lukumäärä; SD, keskihajonta; VAS, visual analogue scale; WHODAS, WHO Disability Assessment Schedule.

4.2 SARS-CoV-2-vasta-aineet

SARS-CoV-2-vasta-ainepitoisuuksissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä (Kuva 2). Nukleokapsidin ja piikki 1 -proteiinin vasta-ainepitoisuudet olivat kontrolliryhmässä alhaisempia verrattuna sekä toipuneisiin että PCC-potilaisiin.



Kuva 2. SARS-Cov-2 vasta-aineet. Vasta-ainepitoisuudet nukleokapsidille, reseptoria sitovalle proteiinille (RSP), sekä piikkiproteiineille 1-2.

4.3 Transkriptiomuutokset

4.3.1 Transkriptiomuutokset tutkimusryhmien välillä

Geeniekspressioanalyysissä havaittiin vain vähäisiä eroja ryhmien välillä, ja pääkomponenttianalyysissä todettiin merkittävää päällekkäisyyttä eri ryhmien kesken (Taulukko 2). PCC-ryhmä erottui kontrolliryhmästä vain kolmen geenin ilmentymiserojen perusteella, ja toipuneista viidellä geenillä. Toipuneet potilaat erottuivat kontrolleista kuuden geenin perusteella.

	adj. P-arvo	logFC	Geenin nimi
PCC vs	1.06E-05	-2.957	IGKV2D-29
kontrollit	1.40E-04	-2.117	IGHV1-2
	1.73E-04	-2.041	IFI27
PCC vs	1.66E-07	-3.181	NOTCH3
toipuneet	2.62E-03	-1.297	IGHG1
	9.58E-03	-1.694	IGLC7
	9.58E-03	-0.383	POLI
	3.55E-02	-2.055	PPIAP40
Toipuneet	1.48E-06	-2.909	IGKV2D-29
vs kontrollit	1.48E-06	2.654	NOTCH3
	1.81E-05	-2.080	IFI27
	6.55E-04	-1.371	APOL4
	4.90E-03	1.130	IGHG1
	9.50E-03	-1.626	IGHV1-2

Taulukko 2. Eri tavoin ilmentyvät 14 geeniä PCC-potilaiden, kontrolli ja toipuneiden henkilöiden välillä EdgeR-analyysin jälkeen.

4.3.2 Sukupuolikohtaiset muutokset transkriptiomissa

Kun analysoitiin vain naisryhmiä, PCC- ja kontrolliryhmien välillä havaittiin ainoastaan vähäisiä eroja; ainoastaan viisi geeniä erottui ryhmien välillä. Toipuneiden ja kontrolliryhmien välillä erottui kymmenen geeniä, mutta PCC- ja toipuneet-ryhmien välillä oli vain yksi eroava geeni (Taulukko 3). Geenieroihin ei liittynyt merkittävää biologisten reittien rikastumista.

Miespotilaiden PCC-ryhmässä havaittiin 11 geeniä, joiden ilmentyminen erosi merkittävästi toipuneiden potilaiden geenien ilmentymisestä (Taulukko 4). Näihin 11 geeniin liittyi merkittävää biologisten reittien rikastumista, joka liittyi luuytimen punasoluihin ja rauta-aineenvaihduntaan.

	adj. P-arvo	logFC	Geenin nimi
PCC vs	1.76E-05	-2.629	IFI27
kontrollit	4.75E-05	-3.277	IGKV2D-29
	2.60E-04	-2.399	IGHV1-2
	1.22E-03	-1.616	NECTIN2
	2.86E-02	-1.824	IGHV3-53
Toipuneet	1.35E-07	-2.755	IFI27
vs kontrollit	1.10E-06	-3.356	IGKV2D-29
	3.35E-06	3.039	NOTCH3
	3.81E-04	-2.161	IGHV1-2
	7.95E-04	-1.520	NECTIN2
	1.01E-02	-2.606	SLC39A5
	1.76E-02	-1.895	IGKV6-21
	2.75E-02	-1.652	IGHV3-53
	3.50E-02	2.236	MSLN
	3.65E-02	-1.829	IGLV2-18
PCC vs	2.94E-05	-3.414	NOTCH3
toipuneet			

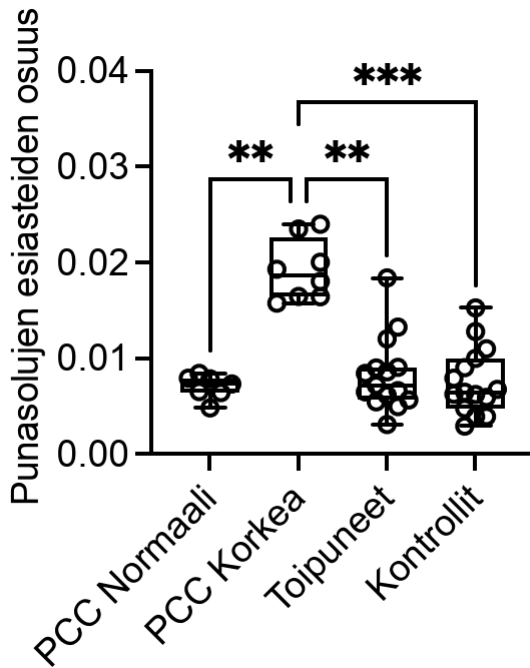
Taulukko 3. Eri tavoin ilmentyneet geenit toipuneiden naispuolisten PCC-potilaiden, kontrolli- ja toipuneiden verrokkihenkilöiden välillä. Nämä 16 eri tavoin ilmentynyttä geeniä löytyivät EdgeR-analyysillä.

	adj. P-arvo	logFC	Geenin nimi
PCC vs	0.021	1.732	AQP10
toipuneet	0.021	-2.211	IGHG1
	0.022	1.781	KANK2
	0.022	2.832	C4B
	0.043	0.882	BSG
	0.043	0.930	MPP1
	0.043	0.704	CNPPD1
	0.043	-2.438	FAM72B
	0.048	1.360	ANK1
	0.048	1.254	GLRX5
	0.048	1.675	SELENBP1
Toipuneet	0.013	2.332	IGHG1
vs kontrollit	0.040	-2.551	APOL4
	0.046	2.018	IGLV4-69
	0.046	-5.146	RPL10P6

Taulukko 4. Erilaisesti ilmentyneet geenit toipuneiden miespuolisten PCC-potilaiden, kontrollien ja toipuneiden verrokkien välillä EdgeR-analyysillä.

4.3.3 Miespotilaiden alaryhmän poikkeava rauta-aineenvaihdunta

Ryhmien välisten soluerojen tunnistamiseksi käytettiin dekonvoluutiomenetelmää. PCC-ryhmän miehillä havaittiin merkitsevästi kohonnut punasolujen esiasteiden (erytroblastien) osuus verrattuna toipuneisiin ja kontrolliryhmiin (Kuva 3). Lämpökartta osoitti, että PCC-potilaat, joilla oli korkea punasoluosuus (PCC korkea), muodostivat oman geeniryppäänsä verrattuna niihin, joilla oli normaali punasoluosuus (PCC normaali). Miehillä, joilla oli korkea punasoluosuus (PCC korkea), havaittiin 45 geenin merkittävä ero verrattuna miehiin, joilla oli normaali punasoluosuus (PCC normaali) sekä 399 geenin ero verrattuna toipuneisiin ja kontroleihin.



Kuva 3. Punasolujen esiasteilla (erythroblasteilla) on rooli koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilussa (PCC) miespotilailla. Osalla miespuolisista PCC-potilaista dekonvoloidut erythroblasti-solufraktiot ovat lisääntyneet verrattuna toipuneisiin covid-potilaisiin ja terveisiin kontrollihenkilöihin.

BMI oli merkittävästi korkeampi PCC korkea -ryhmässä (30,2 vs. 23,7) kuin PCC normaali -ryhmässä. Kun BMI otettiin huomioon transkriptioanalyysissä, geenien ilmentymien määrä väheni merkittävästi. Tästä huolimatta merkittävät geenimuutokset liittyivät edelleen punasoluihin ja rauta-aineenvaihduntaan.

Vertasimme PCC korkea -ryhmän taustatietoja, klinisiä ja kyselytutkimustuloksia niiden seitsemän PCC miehen tuloksiin, joilla ekspressio oli normaalia (PCC normaali) sekä verrokkimiehiin (toipuneet ja kontrollit). Molemmista PCC-ryhmissä (PCC korkea ja PCC normaali) potilailla oli yhtä useita PCC-oireita. Näitä oireita esiintyi selvästi vähemmän verrokeilla. Diagnoosikoodien perusteella anemiaa tai tukossairauksia ei ollut missään ryhmässä. Kuuden minuutin kävelytestissä PCC miesten ryhmässä kävelymatkat olivat lyhyemmät (PCC korkea 380 m ja PCC normaali 398 m) kuin verrokkimiehillä (633 m), samoin elämänlaatua ja toimintakykyä ja resilienssiä viittaavissa kyselyissä PCC-miehillä tulokset olivat huonompia kuin verrokeilla, joskaan eroa PCC korkea ja PCC normaali ryhmien välillä ei ollut.

Hemoglobiinitasoissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja, mutta hemoglobiinin keskiarvo oli PCC korkea -ryhmässä hieman korkeampi kuin PCC normaali -ryhmässä (155 g/l vs 145 g/l). Kolmella miehellä PCC korkea -ryhmässä oli astma ja yhdellä uniapnea.

PCC korkea ryhmässä plasman kalium-taso oli matalampi kuin muissa ryhmissä, mutta sen keskiarvo oli silti viitealueella 3.6 mmol/l. Verrokkimiehillä kalsiumtaso oli hieman matalampi kuin PCC-miesten ryhmissä (verrokkimiehet 1.19 mmol/l, PCC Korkea 1.22 mmol/l ja PCC Normaali 2.23 mmol/l), mutta nämä keskiarvot olivat viitealueella. APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) lukujen keskiarvo oli PCC korkea-miehillä hieman pidempi (31.4 s) kuin muissa ryhmissä (PCC normaali 29.7 s ja verrokkimiehet 27.6 s). Tämän taustan selvittämiseksi esim. lupus antikoagulanttiasosia ei kuitenkaan määritetty, joten pidentyneen APTT:n syy jää epäselväksi. Fibronogeenipitoisuus oli myös PCC korkea -ryhmän miehillä korkeampi 3.24 g/l kuin PCC normaali -ryhmässä 2.73 g/l ja verrokkimiehillä 2.74 g/l). Normaalialueella olevien lukujen eroissa kuitenkin tuskin oli sellaista, joka osoittaisi eroja hyytymisjärjestelmän toiminnassa.

4.4 Työ- ja toimintakyky

PCC-ryhmän potilaista 69 % kävi vähittäin osittain töissä, kun verrokeista (toipuneet ja kontrollit) 89 % oli työkykyisiä. Kahdeksan miespotilaan alaryhmä, jossa geenitranskriptiomuutos todettiin, seitsemän kävi töissä ja yksi oli täysin työkyvytön. Miehistä kuitenkin viisi koki itsensä vain osittain työkykyiseksi.

PCC-ryhmän WHODAS 2.0 -keskimääräinen kokonaispistemäärä oli 34 (SD 18) (kohtalainen toimintakyvyn rajoitus) ja verrokkien 6 (SD 8) (normaali tai lievä rajoitus). Toimintakyvyn vaje oli suurempi kaikilla WHODAS 2.0 -osa-alueilla PCC potilailla. Regressioanalyysissä havaittiin, että oheissairaudet, ahdistus, masennus ja tupakointi ennustivat WHODAS 2.0 -pistemäärää 24 (kohtalainen toimintakyvyn rajoitus) tai enemmän PCC-ryhmän potilailla. Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka oli 435 m (SD 98 m) PCC ryhmällä ja 627 m (SD 70 m) verrokeilla. Puristusvoimamittauksissa ei havaittu merkittäviä eroja ryhmien välillä.

4.5 Työhönpaluu

Tutkimuksessa, joka käsitteli työhön paluuta, haastateltiin 28 pitkäaikaisista oireista kärsivää potilasta. Heiltä selvitettiin työhönpaluuta estäviä ja edistäviä tekijöitä. Haastatelluista 75 % oli naisia. Kaikista osallistujista 20 % ilmoitti

olevansa täysin työkykyisiä, 50 % osittain työkykyisiä ja 30 % täysin työkyvyttömiä.

Useita tekijöitä tunnistettiin, jotka joko haittaavat tai tukevat työkykyä. Yksilöön liittyviä esteitä olivat vakavat oireet, kuten väsymys, kognitiiviset häiriöt ja vaikeudet palautumisessa, sekä oireisiin liittyvät negatiiviset ajatukset ja lisääntynyt stressitaso. Toisaalta itseohjautuva kuntoutus, stressin ja arjen hallinta, positiivinen asenne ja korkea motivaatio tukivat kuntoutumista ja töihin palaamista. Työhön liittyviä esteitä olivat työnantajien negatiiviset asenteet, ja skeptisyys koronavirusinfektion pitkäaikaisoireita kohtaan, sekä työkuorman ja tehtävien muokkaamisen mahdottomuus.

Onnistunut töihin palaaminen yhdistettiin työjärjestelyihin ja työnantajan aktiiviseen tukeen. Terveystuella ja terveydenhuoltojärjestelmään liittyvät haasteet, kuten heikko emotionaalinen tuki, palveluiden rajallinen saatavuus ja riittämätön ymmärrys koronavirusinfektion pitkäaikaisoireesta häirtasivat töihin paluuta.

Riittävä emotionaalinen tuki ja kattavat palvelut helpottivat kuntoutusta. Sosiaalietuuksien kriteerit töihin palaamisen tukemiseksi eivät usein täyttyneet, mikä muodosti esteen. Osasairausvapaa kuitenkin tuki onnistunutta töihin paluuta.

5 Johtopäätökset

5.1 Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilun mekanismit

COVID-19-infektioon liittyvien vasta-aineiden pitoisuudet olivat hieman korkeampia PCC ja toipuneiden ryhmissä verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin, mikä viittaa siihen, että COVID-19-infektio voi pidentää rokotteen aiheuttamaa vasta-aineiden tuotantoa. Lisäksi nukleokapsidispesifiset vasta-aineet olivat merkittävästi korkeammat PCC- ja toipuneiden ryhmissä kuin kontrolliryhmässä, mikä viittaa siihen, että oireeton infektio johtaa alhaisempaan vasta-ainetuotantoon verrattuna oireelliseen infektioon. Yksilöiden välinen suuri vaihtelu SARS-CoV-2-spesifisten vasta-aineiden pitoisuuksissa saattaa selittyä normaalilla immuunivasteiden vaihtelulla. Virusspesifisten vasta-aineiden mittaaminen on kuitenkin edelleen käyttökelpoinen diagnostinen työkalu.

Kun tarkastelimme koko tutkimusaineistoa tai ainoastaan naisista koostuvia ryhmiä, havaitsimme vain hyvin vähäisiä muutoksia verisolujen geenien ilmentymisessä eri tutkimusryhmien välillä. Vähäinen määrä geenieroja viittaa siihen, että PCC-oireiden läsnäolon tai poissaolon aiheuttamat transkriptionaaliset muutokset voivat peittyä potilaiden heterogeenisyyden (esim. geneettiset erot, liitännäissairaudet, ruokavalio ja hoidot) takia, tai siihen, että perifeerisen veren solujen geeniekspressiomuutos ei liity merkittävästi PCC-oireisiin.

Toisin kuin naisilla, miespotilaiden geeniekspressio PCC-ryhmässä erosi merkittävästi toipuneista miespotilaista, ja nämä eroavaisuudet liittyivät erityisesti punasolujen esiasteiden ja rauta-aineenvaihdunnan rikastumiseen. Noin puolella PCC-miehistä havaittiin kohonnut punasolujen esiasteiden osuus dekonvoluutiomenetelmällä määritettynä. PCC-miehillä, joilla oli korkea punasoluosuus (PCC korkea), ilmeni 45 geenin ilmentymisero verrattuna PCC miehiin, joilla oli normaali punasolufraktio (PCC normaali), ja 399 geenin ero verrattuna toipuneisiin ja kontrollipotilaisiin. Nämä geenit olivat vahvasti rikastuneita punasolujen kehitykseen ja erilaistumiseen liittyviin geneihin. On myös huomioitava, että tällä miesten alaryhmällä oli korkeampi painoindeksi verrattuna PCC miehiin, joilla oli normaali punasolujen esiasteiden osuus. Korkean painoindeksin tiedetään olevan riskitekijä PCC-oireisiin (43).

Tuloksemme viittaavat siihen, että painoindeksi saattaa vaikuttaa punasolujen toimintaan miespotilaiden alaryhmässä, joka kärsii PCC-oireista.

PCC korkea -ryhmän miehillä esiintyi sairauksia, kuten astma ja uniapnea, joiden tiedetään voivan vaikuttaa kompensatorisesti kudosten hapenpuutteen välityksellä hemoglobiinin nousuun. Emme täysin voi poissulkea näiden tekijöiden vaikutusta PCC korkea -ryhmässä hieman korkeampaan hemoglobiinitasoon tai erytroblastien geeniekspressioon. Tutkittujen ryhmien pienen koon vuoksi näitä eroja on syytä tutkia lisää.

PCC ja verrokki -ryhmien välillä todettiin myös joitakin eroja kliinisissä laboratoriotuloksissa. PCC-miehillä kaliumtaso oli matalampi, kalsiumtaso korkeampi, APTT pidempi ja fibronogeeni korkeampi kuin verrokeilla, mutta eroja PCC korkea ja PCC normaali ryhmien miesten välillä ei ollut. Näiden keskiarvoiltaan viitealueilla olevien löydösten kliininen merkitys PCC:n taustalla myöskään ei ole kovin ilmeinen. Eroja ei myöskään ollut PCC korkea ja PCC normaali -ryhmien välillä, joten näillä suureilla ei todennäköisesti myöskään voida selittää punasolujen esiasteiden transkriptomiikkaan liittyvää eroa.

Tutkimuksemme vahvuus on ikään ja sukupuoleen mukautetut verrokkihenkilöt (toipuneet ja kontrollit), jotka rekrytoitiin samalta maantieteelliseltä alueelta ja samaan aikaan kuin PCC-tapaukset. Tämä varmistaa, että sekä tapaukset että verrokkihenkilöt olivat altistuneet samanlaisille pandemian aiheuttamille julkisen terveyden valvonnan toimenpiteille ja psyykkiselle stressille. Tuloksemme osoittavat, että lievä SARS-CoV-2-infektio voi johtaa monimutkaiseen PCC-oireyhtymään, joka on heterogeeninen ja monitekijäinen sairaus. Pienen otoskoon, erityisesti miespotilaiden osalta, vuoksi emme voi tehdä kuitenkaan varmoja johtopäätöksiä siitä, ovatko havaitut transkriptiomuutokset biologisesti merkittäviä PCC patogeneesissä miespotilaiden alaryhmässä. Kliinisen merkityksen varmistamiseksi tarvitaan lisätutkimuksia, joissa on suuremmat miespotilaiden ryhmät, sekä mekanistisia tutkimuksia, jotka keskittyvät veren punasoluihin.

Yhteenvedona voidaan todeta, että aiempi COVID-19-tauti tai nykyiset PCC-oireet aiheuttivat vain hyvin vähäisiä muutoksia verisolujen transkriptiossa. Sen sijaan PCC-potilaiden miesryhmässä havaittiin lisääntynyt punasolujen esiasteiden osuus ja rikastumista punasolujen toimintoihin liittyvissä geneeissä. Tämä korostaa kyseisen alaryhmän tarkemman tutkimisen tärkeyttä, sillä heidän erityiset punasoluvasteensa voivat tarjota biomarkkereita diagnoosin ja hoidon

tueksi. Näiden havaintojen kliininen merkitys on kuitenkin vahvistettava suuremmissa tutkimuksissa.

5.2 Työ- ja toimintakyky ja työhönpaluu

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireista kärsivien potilaiden toimintakyky oli merkittävästi heikentynyt WHODAS 2.0 -pistemäärien ja kuuden minuutin kävelytestin tulosten perusteella. Oheissairaudet, ahdistus, masennus ja tupakointi olivat yhteydessä kohtalaiseen tai vakaviin toimintakyvyn rajoituksiin. Tulokset tukevat sitä, että koronavirusinfektion pitkäaikaisoireilu on monitekijäinen ilmiö, joka vaatii kokonaisvaltaista lähestymistapaa kuntoutuksessa.

Koronavirusinfektion pitkäaikaisoireet voivat aiheuttaa merkittävän työ- ja toimintakyvyn haitan. Toimintakyvyn haasteita ilmeni niin työssä pärjäämisessä kuin muilla elämän eri osa-alueilla. Potilaan, terveydenhuollon toimijoiden ja työnantajan välinen yhteistyö on olennaista työkyvyn tukemisessa. Työhönpaluun kannalta koettiin merkittäväksi kuuluksi tuleminen työpaikalla, terveydenhuollossa, perheessä ja myös korvausjärjestelmän silmissä.

Tulosten pohjalta on laadittu terveydenhuollon käyttöön, potilaan täytettäväksi Työkyvyn, toimintakyvyn ja työhön paluun itsearviointilomake <https://www.ttl.fi/sites/default/files/2024-10/tyokyvyn-toimintakyvyn-ja-tyohon-paluun-itsearviointilomake.pdf> (Liite 1). Lomakkeen menetelmät ovat vapaasti saatavilla ja auttavat arvioimaan työ- ja toimintakykyä, tilanteen vaikeusastetta sekä työkyvyn tuen tarpeita ja seurantaa. Nämä menetelmät tukevat työ- ja toimintakykyä heikentävien oireiden varhaista tunnistamista ja niiden pitkittymisen ehkäisyä. Itsearviointilomake voidaan myös integroida osaksi työterveyshuollon palveluvalikoimaa ja ottaa käyttöön myös laajemmin terveydenhuollossa.

Lähteet

1. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;92:55-70.
2. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health.* 2021;47(5):408-9.
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e7.
4. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022;400(10350):452-61.
5. Saunders C, Sperling S, Bendstrup E. A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med.* 2023;11(2):e12-e3.
6. König BH, van Jaarsveld CH, Bischoff EW, Schers HJ, Lucassen PL, Olde Hartman TC. Prognostic factors for persistent fatigue after COVID-19: a prospective matched cohort study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2023;73(730):e340-e7.
7. Zhang H, Li X, Huang L, Gu X, Wang Y, Liu M, et al. Lung-function trajectories in COVID-19 survivors after discharge: A two-year longitudinal cohort study. *EClinicalMedicine.* 2022;54:101668.
8. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Holdsworth DA, Ladlow P, Houston A, Chamley R, et al. How long is Long-COVID? Symptomatic improvement between 12 and 18 months in a prospective cohort study. *BMJ Mil Health.* 2023.
9. Yang X, Hou C, Shen Y, Zhang M, Zhang K, Wang F, et al. Two-Year Health Outcomes in Hospitalized COVID-19 Survivors in China. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2231790.
10. Wahlgren C, Forsberg G, Divanoglou A, Östholm Balkhed Å, Niward K, Berg S, Levi R. Two-year follow-up of patients with post-COVID-19 condition in Sweden: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;28:100595.
11. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun.* 2024;15(1):17.

12. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019.
13. Walitt B, Singh K, LaMunion SR, Hallett M, Jacobson S, Chen K, et al. Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Nat Commun*. 2024;15(1):907.
14. Liira H, Garner P, Malmivaara A, Kanerva M, Kvarnström K, Sainio M, et al. Prognosis of patients with post-Covid-19 condition: Prospective cohort cluster analysis at one year. *J Psychosom Res*. 2024;182:111808.
15. de Oliveira Almeida K, Nogueira Alves IG, de Queiroz RS, de Castro MR, Gomes VA, Santos Fontoura FC, et al. A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors. *Chronic Illn*. 2023;19(2):279-303.
16. Nielsen TB, Leth S, Pedersen M, Harbo HD, Nielsen CV, Laursen CH, et al. Mental Fatigue, Activities of Daily Living, Sick Leave and Functional Status among Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22).
17. Brehon K, Niemeläinen R, Hall M, Bostick GP, Brown CA, Wieler M, Gross DP. Return-to-Work Following Occupational Rehabilitation for Long COVID: Descriptive Cohort Study. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2022;9(3):e39883.
18. Van Wambeke E, Bezler C, Kasprowicz AM, Charles AL, Andres E, Geny B. Two-Years Follow-Up of Symptoms and Return to Work in Complex Post-COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2023;12(3).
19. Jacobsen PA, Andersen MP, Gislason G, Phelps M, Butt JH, Køber L, et al. Return to work after COVID-19 infection - A Danish nationwide registry study. *Public Health*. 2022;203:116-22.
20. Green CE, Leeds JS, Leeds CM. Occupational effects in patients with post-COVID-19 syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2024;74(1):86-92.
21. Stelson EA, Dash D, McCorkell L, Wilson C, Assaf G, Re'em Y, Wei H. Return-to-work with long COVID: An Episodic Disability and Total Worker Health® analysis. *Soc Sci Med*. 2023;338:116336.
22. Gould R, Ilmarinen J, Järvisalo J, Koskinen S, eds. Dimensions of work ability. Results of the Health 2000 Survey. Helsinki: Finnish Centre for Pensions, The Social Insurance

Institution, National Public Health Institution, Finnish Institute of Occupational Health. 2008.

23. van der Noordt M, H IJ, Droomers M, Proper KI. Health effects of employment: a systematic review of prospective studies. *Occup Environ Med.* 2014;71(10):730-6.
24. Ravinskaya M, Verbeek JH, Langendam M, Daams JG, Hulshof CTJ, Madan I, et al. Extensive variability of work participation outcomes measured in randomized controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2022;142:60-99.
25. Lederer V, Loisel P, Rivard M, Champagne F. Exploring the diversity of conceptualizations of work (dis)ability: a scoping review of published definitions. *J Occup Rehabil.* 2014;24(2):242-67.
26. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO. 2001.
27. Peters MJ, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, van Doorn PA, Merkies IS, Faber CG. Revised normative values for grip strength with the Jamar dynamometer. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(1):47-50.
28. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
29. Toussaint A, Murray AM, Voigt K, Herzog A, Gierk B, Kroenke K, et al. Development and Validation of the Somatic Symptom Disorder-B Criteria Scale (SSD-12). *Psychosom Med.* 2016;78(1):5-12.
30. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med.* 2002;64(2):258-66.
31. Kroenke K, Spitzer R, Williams, J.B.W. The phq-9: Validity of a brief depression severity measure [Electronic version]. *Journal of General Internal Medicine*, 2001; 16(9), 606-13.
32. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-7.
33. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-8.

34. Tuomi K, Ilmarinen J, Jahkola A, Katajarinne L, Tulkki A. Work Ability Index. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health. 1998.
35. Üstün TB, Kostanjsek N, Chatterji S, Rehm J. [Internet] Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0). World Health Organization. 2010.
36. Vuokko A, Tuisku K. [New self-assessment tools for evaluating work ability]. *Duodecim*. 2017;133(7):667-74.
37. da Rocha NS, Power MJ, Bushnell DM, Fleck MP. The EUROHIS-QOL 8-item index: comparative psychometric properties to its parent WHOQOL-BREF. *Value Health*. 2012;15(3):449-57.
38. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med*. 2001;33(5):328-36.
39. Heikinheimo S, Puustinen N, Kuoppala J, Kailasto V, Tuisku K. Use of the Return-to-Work-Readiness Questionnaire with patients undergoing psychiatric assessment of work ability - a pilot study. *Nord J Psychiatry*. 2024:1-7.
40. Ewald JD, Zhou G, Lu Y, Kolic J, Ellis C, Johnson JD, et al. Web-based multi-omics integration using the Analyst software suite. *Nat Protoc*. 2024;19(5):1467-97.
41. Liu P, Ewald J, Pang Z, Legrand E, Jeon YS, Sangiovanni J, et al. ExpressAnalyst: A unified platform for RNA-sequencing analysis in non-model species. *Nat Commun*. 2023;14(1):2995.
42. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(W1):W90-7.
43. Debski M, Tsampasian V, Haney S, Blakely K, Weston S, Ntatsaki E, et al. Post-COVID-19 syndrome risk factors and further use of health services in East England. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2(11):e0001188.

Liite 1

Työterveyslaitos

HUS



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

Työkyvyn, toimintakyvyn ja työhön paluun itsearviointilomake

Tämä lomake kysyy omaa arvioitiasi työ- ja toimintakyvystä sekä työhön paluusta. Valitse sinulle sopivimmat vaihtoehdot ja kerro tarkemmin omin sanoin.

1. Työkyky

Oletetaan, että työkykyysi saa parhaimmillaan kymmenen pistettä. Minkä pistemäärän antaisit nykyiselle työkyvyllesi asteikolla 0–10?



Ei työkykyä

Erinomainen työkyky

2. Toimintakyky eri elämän osa-alueilla

Miten arvioit toimintakykyäsi kuluneen kuukauden aikana seuraavilla elämänalueilla

Ammatillinen toimintakyky (työssä, työnhaussa, opiskeluissa)



Ei toimintakykyä

Erinomainen toimintakyky

Sosiaalinen toimintakyky (ihmissuhteissa, harrastuksissa, asioiden hoitamisessa, osallistumisessa)



Ei toimintakykyä

Erinomainen toimintakyky

Henkilökohtainen toimintakyky (omista perustarpeista ja kodista huolehtiminen)



Ei toimintakykyä

Erinomainen toimintakyky

3. Valmius palata työhön (Vastaa tähän, jos et ole tällä hetkellä työssä.)

Miltä tuntuu nyt? Miten valmis olet palaamaan työhön? Valitse sopivalta tuntuva numero.



En ole valmis

Olen täysin valmis

Mikä estää tai haittaa nyt eniten työhön paluutasi?

1. _____
2. _____
3. _____

Mikä auttaisi sinua työhön paluussa?

1. _____
2. _____
3. _____

Lähteet: Tuomi ym. 1997; Tuisku ym. 2022; Liira ym. 2012, Heikinheimo ym. 2024.

Tyhjennä lomake

Tulosta lomake



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

HUS⁺



HELSINGIN YLIOPISTO

Työterveyslaitos
Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

PL 40, 00032 Työterveyslaitos

www.ttl.fi

ISBN 978-952-391-185-7 (PDF)

