

COVID-19 – ako poznamenala pandémia COVID-19 diagnostiku VLD?

Prof. MUDr. Ján Gajdošík, PhD.¹, doc. MUDr. Peter Sabaka, PhD.²

¹Ambulancia VLD, Nové Zámky

²Klinika infektológie a geografickej medicíny LF UK, SZU a UNB, Nemocnica akad. L. Déryera, Bratislava

Pandémia COVID-19 je síce na ústupe, ale vzhľadom na mutagenitu vírusu SARS-CoV-2 a riziko ďalších vln šírenia sa môže korektné zhodnotenie poznatkov z praxe a ponaučení z odbornej literatúry stať prínosom pre budúcnosť. Dnešné skúsenosti poukazujú na dosť rozdielny prístup ku klinickej a laboratórnej diagnostike ochorenia, množia sa sťažnosti na postup zdravotníkov. Publikácia sa zaoberá dostupnými možnosťami klinickej a laboratórnej diagnostiky v praxi všeobecných lekárov pre dospelých (VLD).

Kľúčové slová: epidemiológia vírusu SARS-CoV-2, klinická a laboratórna diagnostika, komorbidity, rizikové faktory, komplikácie ochorenia, všeobecný lekár pre dospelých

COVID-19 – how did COVID-19 pandemic affect general practitioner's diagnostics

Although the COVID-19 pandemic is in decline, due to the mutagenicity of the SARS COV 2 virus, the risk of further waves of spread, a correct assessment of practical knowledge, lessons learned from the scientific literature can become beneficial for the future. Today's experience shows a rather different approach to the clinical and laboratory diagnosis of the disease, complaints about the progress of health professionals are multiplying. The publication deals with the available options for clinical and laboratory diagnostics in the practice of general practitioners for adults.

Key words: epidemiology of the SARS COV 2 virus, clinical and laboratory diagnostics, comorbidities, risk factors, complications of the disease, general practitioner for adults

Via pract., 2022;19(6):268-272

Úvod

Aktuálny stav v prístupe k riešeniu pandémie COVID-19 je verným odzrkadlením stavu, do ktorého sme sa za posledné desaťročia v spoločnosti dostali. V danom okamihu je dôležité zvládať pandémiu, nie je dôvod míňať sily na hľadanie príčin neutešeného stavu. Po jej ukončení bude dosť času a podkladov na systémovú analýzu a bilancovanie politických i odborných zlyhaní. Ale vzhľadom na dynamiku pandémie, sklon SARS-CoV-2 k mutáciám a vznik nových a novších variantov môže byť korektné zhodnotenie i doterajších skúseností ponaučením do budúcnosti.

Epidemiológia

Epidemiologické súvislosti pandémie potvrdili, že prenos ochorenia je možný z človeka na človeka predovšetkým vplyvom vírusom kontaminovaných kvapôčok aerosólu vydychovaných infikovanou osobou, ich kontaktom so sliznicami horných dýchacích ciest (HCD). Riziko prenosu nastáva pri vystavení sa aerosólu a zvyšuje sa jeho koncentráciou a dĺžkou expozície. K obzvlášť rizikovej expozícii dochádza pri dlhšom pobyte

v nedostatočne vetraných, uzatvorených miestnostiach, v ktorých sa aerosól môže hromadiť. Možným spôsobom prenosu je i priamy kontakt s infikovanou osobou, napr. podaním ruky. Nepriamy prenos je možný dotykom rúk s kontaminovanými predmetmi, povrchmi a následným dotykom nedezinfikovaných rúk s nosom, očami, ústami. Tento spôsob prenosu sa ale javí z hľadiska dynamiky epidémie ako druhoradý (1). Dokumentované je vylučovanie vírusu stolicou, ale prenos na človeka nebol dosiaľ potvrdený. Počas trvania krízy COVID-19 odporúčame dodržiavanie minimálnej vzdialenosti približne 2 metre na verejnosti medzi osobami, ktoré nie sú z jednej domácnosti. Dôkladné umývanie rúk (20 – 30 sekúnd s mydlom) a používanie dezinfekčného prostriedku na ruky sa odporúča počas aj po pobyte mimo domu (nákup, autobus atď.) (2). Najinfekčnejším je pacient prvé dni od nástupu symptómov a neinfekčným sa stáva zväčša po 8 – 10 dňoch. Neplatí to však absolútne (3). U niektorých pacientov so závažným priebehom sa vírus schopný replikácie môže vylučovať po obdobie až niekoľko týždňov, obzvlášť pri kritickom ochorení

alebo stave s oslabenou imunitou (4). Komplikovanejším problémom sú seniori s demenciou, kognitívny deficit ich obmedzuje v chápaní a dodržiavaní proti epidemických postupov, čo zvyšuje riziko prenosu infekcie. Šírenie COVID-19 v kolektívnych zariadeniach pre seniorov môže byť explozívne, žijú vo veľmi tesnom sociálnom kontakte medzi sebou i vo vzťahu k ošetrovateľskému personálu. Ohrození sú zavlečením infekcie od personálu alebo návštev, rizikovými sú i inak bežné vyšetrenia mimo zariadenia (5).

Klinické prejavy COVID-19

Klinické prejavy závisia výrazne od prevládajúceho variantu vírusu. Inkubačná lehota sa pohybuje v rozmedzí 2 – 12 dní (6), medián je asi 5 – 6 dní od expozície. Príznaky sa približne u 97,5 % pacientov vyskytnú do 12. dňa, približne 1/4 osôb s potvrdeným infikovaním je asymptomatická. V predomikronovej ére asi 80 % symptomatických prípadov malo ľahký alebo stredne ťažký priebeh ochorenia. V ostatných prípadoch sa dyspnoe rozvinie medzi 4. – 14. dňom od nástupu príznakov (7). V prípade in-

fekcie variantom omikron sa riziko ťažkého priebehu znižuje niekoľkonásobne (8). Klinicky sa ochorenie prejavuje ako pestrá kombinácia nešpecifických respiračných a celkových príznakov rôznej závažnosti. Častý je dramatický nástup, menlivý priebeh, prudké zlomy či už k ústupu choroby, alebo do náhlej progresie. Diagnostickým problémom je odlišiť iniciálne príznaky COVID-19 od iných respiračných infekcií (9). U niektorých pacientov s miernym priebehom môže asi po týždni prekvapujúco dôjsť k prudkému zhoršeniu stavu s respiračným zlyhaním (10). Najčastejšie úvodné symptómy spojené s COVID-19 sú podľa pôvodných údajov zo začiatku pandémie z Číny z regiónu Wu-chan a z Talianska – región Lombardia – horúčka (70 – 90 %), suchý/produktívny kašeľ (60 – 86 %), poruchy chuti a čuchu (64 – 80 %), dyspnoe (53 – 80 %), únavnosť (38 %), GIT poruchy – najčastejšie nauzea a vracanie, hnačky (15 – 39 %), myalgia (15 – 44 %), cefalea (25 %) (11, 12). Pri infekcii variantom omikron je výrazne nižší výskyt dyspnoe, nižší výskyt únavy a kašľa a výrazne vyšší výskyt bolesti hrdla a nádche podobných príznakov. Strata čuchu a chuti je taktiež menej častá (13). Pri miernom až stredne ťažkom priebehu trvajú príznaky v priemere 14 dní, individuálne symptómy môžu pretrvávajúť i niekoľko týždňov po odznení akútnej fázy. Imunokompromitovaní pacienti nemusia vyvinúť varovné klinické známky, kolísanie glykémie u diabetika mení prejavy COVID-19 (14). V starobe môžu byť prejavy nenápadné, niekedy nešpecifické zhoršenie stavu s apatiou a zmätenosťou, závratmi či dehydratáciou. Vek, sprievodné komorbidity, demencia a krehkosť pacienta sú rizikovými faktormi (RF) mortality spojenej s COVID-19. Dôležitými aspektmi vyššej vnímavosti seniorov sú imunosenescencia, nerovnováha medzi pre- a protizápalovými mechanizmami, chronická antigénna stimulácia s následnou nadprodukciou protizápalových cytokínov (cytokínová búrka), oslabenie slizničných bariér (15). Pre osud pacienta je rozhodujúce včas určiť závažnosť pokračovania infekcie vyžadujúcu intenzívnu starostlivosť, hospitalizáciu. Vo výnimočných prípadoch odmietnutia hospitalizácie zväžiť

diagnostický a terapeutický postup možný v domácom prostredí.

Klinickými indikátormi hospitalizácie sú najmä dýchavičnosť, tachypnoe, SpO₂ < 93 % na vzduchu, počet dychov > 25/minútu, schvätenosť, dehydratácia, neschopnosť perorálneho príjmu tekutín, porucha vedomia, horúčka > 38,3 °C nereagujúca dostatočne na antipyretiká, pulz > 125/minútu, hypotenzia (systolický TK ≤ 100 mmHg), patologický rtg nález. Hlavnými dôvodmi sú vyčerpanie s dehydratáciou alebo závažná dekompenzácia, komorbidity, najmä DM, potreba oxygenoterapie (16).

Komplikácie ochorenia COVID-19

Najvýznamnejšou komplikáciou zostáva intersticiálna pneumónia a akútna respiračná insuficiencia, hoci s príchodom variantu omikron, s rozšírením vakcinácie a znižovaním počtov imunitne naivných pacientov ňou trpí podstatne menej nakazených. Možnou komplikáciou je aj ťažká hepatopatia s rizikom akútneho hepatálneho zlyhania, akútne renálne zlyhanie iniciálne spojené s dehydratáciou, kardiovaskulárne komplikácie, ako myokarditída, kardiomyopatie, dysrhythmie, akútny koronárny syndróm, cievne mozgové príhody a šok. Poškodenie nervového systému a duševného zdravia je udávané u 8 % chorých. Infekcia vyvoláva pro-trombogénny stav, u pacientov s predispozíciou je nutné myslieť na zvýšené riziko trombembolických komplikácií (17, 18, 19). Parainfekčné kožné prejavy COVID-19 majú pestrý klinický obraz (20), frekvencia varíruje od 0,2 do 20,4 % (21). Populáciu obávaná bakteriálna superinfekcia je pomerne zriedkavá.

Rizikovým faktorom pre závažnejší priebeh až smrť je predovšetkým stúpajúci vek pacienta, kontinuálne sa zvyšuje riziko hospitalizácie, intenzívnej starostlivosti a úmrtia. Ďalšími sú dekompenzácia DM, obezita – je významnejšia než AH, zvlášť pri BMI > 40 kg/m², ale i BMI > 30 kg/m² zvyšuje riziko, chronické pľúcne ochorenie, nervovosvalové postihnutie ovplyvňujúce dýchanie, srdcové zlyhávanie, hepatopatia, nefropatia, závažný imunodeficit, prebiehajúca imunopresívna a onkologická liečba (22). V predmikronovej ére bola mor-

talita pomerne vysoká. V Číne v začiatkoch pandémie v roku 2019 malo 81 % pacientov ľahký priebeh ochorenia, 14 % závažný, 5 % kritický a 2,3 % prípadov bolo fatálnych (23.) Podľa údajov z Čiech z decembra 2021 nemocničnú liečbu s oxygenoterapiou potrebuje 5 – 6 % osôb, liečbu na OKAIM asi 1,2 % infikovaných, letalita je v ČR okolo 1,7 % osôb s potvrdenou infekciou COVID-19 (16). Podľa údajov z USA zo súboru 1 320 488 laboratórne potvrdených prípadoch ochorenia COVID-19 v období od 22. januára do 30. mája 2020 bolo celkovo 184 673 (14 %) pacientov hospitalizovaných, 29 837 (2 %) bolo prijatých na jednotke intenzívnej starostlivosti a 71 116 (5 %) zomrelo (24). Špecifickú zraniteľnú podskupinu tvoria seniori v sociálnych zariadeniach s vysokou incidenciou, mortalita u nich predstavovala 30 – 60 % všetkých úmrtí súvisiacich s COVID-19 v mnohých európskych krajinách (25). V Kanade v niektorých lokalitách dokonca až 82 % (26). Neskoršie štúdie odhadovali letalitu COVID-19 v predmikronovej ére na 0,5 – 1 % z nakazených. V prípade variantu omikron je riziko smrti viac ako trojnásobne nižšie (8).

Komorbidity sú rizikom komplikovaného priebehu COVID-19. V USA v regióne New York sa vyskytujú približne u 25 %, u hospitalizovaných sú prítomné až u 60 – 90 %. Dominujú artériová hypertenzia (48 – 57 %), diabetes mellitus (17 – 34 %), kardiovaskulárne choroby (21 – 28 %), chronická obštrukčná choroba pľúc (4 – 10 %), chronická nefropatia (3 – 13 %), onkologické ochorenia (6 – 8 %), chronická hepatopatia (5 %) (27). Správa z USA z roku 2020 hodnotila údaje o 1 320 488 laboratórne potvrdených prípadoch ochorenia COVID-19 v období od 22. januára do 30. mája 2020. Spomedzi 287 320 (22 %) prípadov s dostatočnými údajmi boli najčastejšie kardiovaskulárne ochorenia (32 %), cukrovka (30 %) a chronické ochorenie pľúc (18 %), obličkové ochorenie 7,6 %, imunokompromitovaní pacienti 5,3 %, pacienti s ochoreniami nervového systému 4,8 %. Hospitalizácie boli šesťkrát vyššie u pacientov s komorbiditami (45,4 %) ako u tých, ktorí ich nemajú (7,6 %). Úmrtnosť bola 12-krát vyššia u pacientov s komorbiditami (19,5 %) v porovnaní s pacientmi bez komorbidít (1,6 %) (24).

Diagnostika ochorenia COVID-19

Podkladom pre triáž VLD je posúdenie pacientových rečových a komunikačných daností, epidemiologického statusu, pozitivita testov potvrdzujúcich prítomnosť infekčného agens SARS-CoV-2 v materiáli z dýchacích ciest, anamnéza a informácie o zdravotnom stave pacienta. V jeho začiatkoch je možné dg. v ľahších prípadoch stanoviť distančne, v stredne ťažkých a ťažkých prípadoch, pri riziku komplikácií je podmienkou osobné vyšetrenie pacienta (28). Vhodným doplnením sú informácie zo selfmonitoringu.

Selfmonitoring pacienta pomáha pri rozhodovaní, najmä hodnoty TK, P, telesná teplota, počet dychov. Významným údajom je kyslíková saturácia, SpO₂ menej ako 94 % je indikáciou na osobné vyšetrenie u VLD alebo na urgente, pokles pod 93 % by mal byť indikáciou na hospitalizáciu (28, 29). Podmienkou validity údajov je správne meranie domácou pulznou oxymetriou, na ukazováku alebo prostredníkom po odstránení laku na nechty (umelé nechty sú tiež prekážkou), zahriatí studených končatín pred meraním (nie na palci, ušnom laloku). Akceptovať iba hodnoty spojené so silným signálom počas 30 – 60 sekúnd, opakovať v priebehu dňa, klesajúci trend považovať za varovný (30).

Potvrdenie infekčného agensa SARS-CoV-2 je základnou podmienkou diagnostiky. **Antigénový test (Ag)** priameho dôkazu antigénu SARS-CoV-2 pracuje s množstvom vírusu získaného výterom sliznice nosohltana, výhodou je nízka cena a výsledok do 15 minút bez potreby transportu vzorky do laboratória. Testy majú v porovnaní s PCR testom u symptomatických osôb nižšiu senzitivitu 95,4 % a špecificitu 89,1 % (31). Ak sa pacient infikoval 2 – 3 dni pred testom, nemá dostatočnú vírusovú nálož, vírus sa na jeho slizniciach iba začína množiť, Ag test bude negatívny. Falošná negativita je nebezpečná na začiatku ochorenia, človek nemá príznaky, myslí si, že je zdravý, ale rozmnožujúci sa vírus môže šíriť ďalej. Po negatívnom Ag teste pri klinickej symptomatológii sa treba správať zodpovedne a dodržiavať R-O-R (čisté ruky, odstup, nosenie rúška). Ag

test u pacienta s príznakmi COVID-19 potvrdzuje dg., negatívny ju nevylučuje, pri klinickom podozrení v prípade negativity vyšetrit PCR, podobne pozitivitu Ag testu u asymptomatického pacienta potvrdiť PCR testom. Na konci ochorenia organizmus znižuje vírusovú nálož, takže ster je tiež negatívny.

Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT PCR) – laboratórna metóda reverznej transkripcie a polymerázovej reťazovej reakcie deteguje vybrané špecifické časti genetického materiálu vírusu – nukleovej kyseliny – najčastejšie gény E (pre obalový proteín, envelope) a RdRP (pre RNA dependentnú RNA polymerázu), niektoré súpravy detegujú gén S (príslušný spike protein) vo výtere sliznice nosohltana. Zachytí a dokáže prítomnosť častí vírusu s omnoho vyššou pravdepodobnosťou ako Ag test. Aj to je dôvodom, prečo sa stáva, že ak si človek urobí paralelne antigénový a PCR test, Ag môže vyjsť negatívny a PCR test pozitívny. Má vysokú špecificitu, pozitívny výsledok potvrdzuje infekciu vírusom SARS-CoV-2, negatívny ju celkom nevylučuje, pri trvajúcom podozrení odber v odstupe 1 – 3 dni opakovať. Izolačné opatrenia sa v takomto prípade dodržiajú do výsledku druhého testu. Pozitivita výteru na COVID-19 môže pretrvávajúť aj niekoľko týždňov od vymiznutia symptómov. PCR nerozlišuje, či ide o infekcie schopnú časť vírusu, či o rozpadnutý vírus (32). Aj klinicky zdravý pacient, už bez príznakov choroby, môže mať po prekonaní infekcie v horných dýchacích cestách zvyšky vírusových častíc (33), pretože nukleová kyselina vírusu môže byť testom zachytená i niekoľko týždňov až mesiacov po prekonaní infekcie, teda v čase, keď sa už pacient z hľadiska nákazlivosti nepovažuje za rizikového (34). Identifikácia variantov SARS-CoV-2 sa vykonáva sekvenáciou či tzv. diskriminačným PCR testom na dôkaz jednotlivých mutácií z epidemiologických dôvodov, v rámci výskumu, prípadne pre výber vhodných monoklonálnych protilátok (35).

Vyšetrenie protilátok IgA/IgM/IgG proti SARS-CoV-2 nie je určené na akútnu diagnostiku. Protilátková odpoveď sa vyskytne v 2. – 3. týždni ochorenia. IgM, IgA a IgG protilátky sa môžu tvoriť zároveň, niekedy dokonca IgG skôr než IgM, tvorba IgA je nespo-

ľahlivá (36). Protilátky IgG pretrvávajú u väčšiny pacientov s covidom po 6 – 9 mesiacoch a pozvoľna klesajú. Protilátky IgM a IgA klesajú spravidla do 3, resp. 6 týždňov. Asi 5 % symptomatických pacientov s covidom detegovateľné protilátky nevytvorí, asymptomatické osoby s pozitivitou PCR SARS-CoV-2 zostávajú sérologicky negatívne v 15 – 40 % prípadov (37). Vyšetrenie protilátok nie je indikované na diagnostiku akútnej infekcie SARS-CoV-2, na overovanie stavu imunity po prekonaní ochorenia, pred a ani po očkovaní (prítomnosť, resp. titer protilátok nemusí korelovať s protekciou pred nákazou, obzvlášť novým variantom vírusu) (38). Sérologické vyšetrenie môže vzácne u inak imunitne naivných pacientov pomôcť pri diagnostike prípadov, keď je vysoké klinické podozrenie na COVID-19, ale PCR test je opakovane negatívny. V takom prípade je vhodný dôkaz sérokonverzie v párových sérach odobraných v odstupe 10 – 14 dní. Vyšetrenie neutralizačných protilátok sa používalo na výber potenciálnych darcov rekonvalescentnej plazmy, je súčasťou diagnostiky multiorgánového zápalového syndrómu, napr. protilátky proti S-proteínu sa v ČR vyšetrujú pred podaním monoklonálnych protilátok (35).

Hladina N-proteínu v krvi u hospitalizovaných koreluje so závažnosťou infekcie. N-proteín v krvi je včasným indikátorom virologickej aktivity SARS-CoV-2, jeho koncentrácia začína stúpať o 10 dní od prejavu príznakov, vrcholí medzi 3. – 7. dňom, postupne klesá v 2. a 3. týždni. Vhodný na monitorovanie priebehu ochorenia, opakuje sa podľa stavu pacienta 2 – 3-krát týždenne. Ďalej sa môže použiť ako priamy dôkaz infekcie u pacienta s podozrením na COVID-19 s negatívnym PCR testom v odstupe kratšom než 14 dní od začiatku príznakov (39).

Ďalšie laboratórne vyšetrenia podľa väčšiny štúdií patria k diagnostike v nemocnici. Podľa štúdie hospitalizovaných pacientov s respiračnou insuficienciou sa odporúča monitorovanie krvného obrazu, lymfocytov, trombocytov, neutrofilov, vyšetrovať IL-6 a sérový feritín ako markery potenciálnej progresie do kritického štádia (40). Metaanalýzy (41) preukázali, že závažný priebeh je spojený

so zmenami biomarkerov využívaných na včasnú identifikáciu rizikových pacientov, na klinické hodnotenie priebehu ochorenia, voľbu terapie. Obzvlášť dôležité sú na potvrdenie multisystémového zápalu (Multisystem Inflammatory Syndrome – MIS) hodnoty napr. CRP, IL6, D-diméru, korelujú so závažnosťou ochorenia, potrebou intenzívnej starostlivosti na OKAIM a prežívaním pacientov (42, 43, 44, 45). Zisťovanie počiatkovej hodnoty cytokínov (napr. IL-6) nie je dostupné vo všetkých zariadeniach, vtedy postačuje určenie hodnoty CRP, feritínu a D-diméru. Cytokínové búrky sa vyvíjajú iba u 2 % pacientov a u 8 – 11 % závažných pacientov. U tých je nutné hodnoty cytokínov potvrdiť, pretože imunosupresívne terapie sú účinné len v tejto skupine pacientov (43, 45, 46, 47, 48).

Pri podozrení na bakteriálnu etiológiu počas hospitalizácie (obzvlášť pri jednostrannom lobárnom náleze na RTG pľúc) sa vyšetruje moč na prítomnosť pneumokokového a legionelového antigénu, hemokultúra, spútum a ďalšie biologické materiály na kultiváciu (35). Podľa odporúčaní NIH sú bežnými nálezmi leukopénia a lymfopénia, z biomarkerov zvýšené hladiny aminotransferázy (AST) a laktátdehydrogenázy (LDH), CRP, D-diméru, feritínu (49).

Problémom pre VLD sa stáva skutočnosť, že odborná literatúra uvádza širokú paletu biomarkerov, ktoré majú v každej fáze ochorenia inú výpovednú hodnotu. Na začiatku choroby majú pre stanovenie dg. COVID-19 menší význam, pri dlhšom trvaní, najčastejšie nad 5 – 7 dní, sa stávajú významným ukazovateľom zmien zdravotného stavu a prognózy pacienta. Potvrdenú relevanciu z vyšetrení dostupných pre VLD majú predovšetkým:

- **CRP:** Vzostup pre COVID-19 máva > 60 % chorých (12), pri obvykle negatívnom prokalcitoníne. Najvyššie hodnoty sú typicky spojené so závažným priebehom ochorenia a sú prejavom cytokínovej búrky (50). Býva výrazne vyšší než pri iných vírusových respiračných infekciách, hodnoty > 100 mg/l sprevádzané len miernou eleváciou prokalcitonínu nemusia byť pri covide známku bakteriálnej superinfekcie (16). Tá sa vyskytuje skôr od druhého týždňa choroby a v inten-

zívnej starostlivosti, je sprevádzaná klinickým obrazom sepsy, zhoršením ventilačných parametrov, potvrdením je vzostup prokalcitonínu (35, 51).

- **Feritín > 300 µg/l:** Zvýšené hodnoty máva > 65 % pacientov (12, 52). Je významným negatívnym predikčným faktorom, asociovaným s ťažkým až fatálnym priebehom (16, 53).
- **Zvýšenie D-diméru:** Podľa údajov z Číny stúpa jeho hodnota u 43 – 60 % pacientov (12, 52). Považuje sa za negatívny prognostický faktor a možný indikátor VTE (16).
- **Krvný obraz:** Lymfopénia je charakteristická črta tejto infekcie s prognostickou aj diagnostickou hodnotou (54), udáva ju väčšina štúdií u významnej časti pacientov (55). Pri porovnaní miernych a ťažkých foriem covidu sa výraznejšia lymfopénia zaznamenala najmä u závažne a kriticky chorých (56). Najčastejšie je prítomná už od začiatku ochorenia, < 1,0 x 10⁹/l (83 %) lymfocytov sa vyskytuje až u 83 % pacientov (52). Absolútny počet lymfocytov v KO < 0,8 x 10⁹/l sa považuje za negatívny prognostický faktor (16). *Neutrofilia* sa prejavuje pri ďalšom vývoji ochorenia (51, 57). *Trombocytopénia* sa vyskytuje asi u 30 % pacientov, prehĺbuje sa progresiou ochorenia (51). Metaanalýza z Číny preukázala, že pomer neutrofilov k lymfocytom je prediktívny pre určenie prognózy, umožňuje efektívny manažment znižujúci mortalitu (58).
- **Obličkové funkcie:** Vzostup urey, kreatinínu – ako známka počínajúcej renálnej insuficiencie, často pri dehydratácii (16).
- **Hepatálne poškodenie:** Zvýšenie hodnot LDH sa vyskytuje u 50 – 60 %, vzostup AST u 25 – 33 % podľa údajov z Číny z roku 2019, 2020 (12, 52).
- **Kardiomarkery:** Vzostup NT-proBNP, troponín pri kardiálnom poškodení (16).
- **Známky myopatie:** Stúpajúca hodnota kreatinínkinázy
- **Pokles hodnôt albumínu:** Pozoroval sa u 75 % chorých v štúdiách z Číny (12, 52).

RTG hrudníka môže byť normálne na počiatku ochorenia a pri miernych formách, občas prekvapí nález oboj-

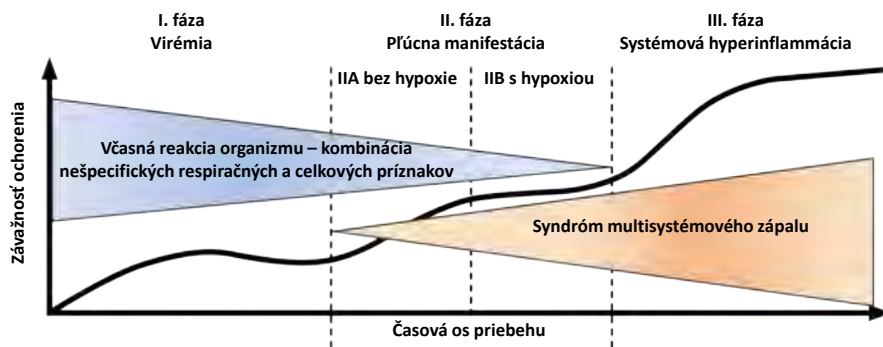
stranných pľúcnych infiltrátov u osôb s minimálnymi príznakmi (35). Na skia-grame hrudníka v ľahších prípadoch nachádzame bilaterálne infiltráty v periférnej lokalizácii, v ťažších prípadoch difúzne (59).

CT hrudníka (HRCT) poskytuje lepšie zobrazenie, ale používa sa najmä s angiografiou pri podozrení na pľúcnu embóliu (10). Charakteristickým nálezom na HRCT pľúc sú bilaterálne, prevažne periférne lokalizované tzv. opacity mliečného skla (Ground Glass Opacities – GGO) (60).

V ambulantnej sfére je pre diagnostiku a terapiu dôležité poznať závery štúdií potvrdzujúce trojfázový priebeh ochorenia (obrázok 1), ktorý zásadným spôsobom determinuje imunitná odpoveď organizmu (46). Tá je na jednej strane pozitívnym prejavom nevyhnutným na zvládnutie infekcie COVID-19, ale môže byť aj negatívom ako rozhodujúci faktor pre patogenézu hlavných klinických prejavov ochorenia, závažných následkov a orgánového poškodenia (29).

Pre prax VLD uvádzame dostupné možnosti klinickej a laboratórnej diagnostiky podľa štádií vývoja ochorenia, v úprave pre naše podmienky:

- **I. štádium: virémia – obdobie skorej infekcie.** Trvá 5 – 7 dní, vírus sa replikuje, kým jeho replikáciu neobmedzí imunitný systém. Na začiatku infekcie, počas inkubačnej lehoty a v mier-nych štádiách ochorenia sú reakcie špecifickej imunity potrebné na dosiahnutie kontroly nad vírusovou proliferáciou, elimináciou vírusu a sú prevenciou progresie ochorenia (61). Klinicky býva asymptomatické alebo s ľahkými nešpecifickými príznakmi vírusovej infekcie, horúčkou < 37,5 °C, slabosťou, respiračnými symptómami – dominantne kašeľ, alebo gastro-intestinálnymi príznakmi – hnačky, ďalej cefalea, anosmia, ageúzia, conjunctivitis. Saturácia kyslíkom PaO₂ býva v norme, potvrdením infekcie je pozitivita testu (najmä PCR), ľahká lymfopénia, ostatné biomarkery prakticky bez zmeny. CT býva negatívne, poprípade možný subpleurálny nález vzhľadom GGO. Starostlivosť o pacienta je možná v domácom prostredí, bez hospitalizácie.

Obrázok 1. COVID-19 – fázy vývoja ochorenia (upravené podľa 46)

- **II. štádium: pľúcna fáza** s prejavmi poškodenia dominantne pľúc a iných orgánov. Ak sa vírus nadmerne pomnožil a diseminoval do pľúc a ak sa dostatočne včas nevyvinula špecifická imunitná odpoveď, nastupujú imunitné mechanizmy najmä v pľúcach s nepriaznivým, tkanivá poškodzujúcim účinkom. Klinicky rozlišujeme:

- IIA. štádium – poškodenie pľúc bez hypoxie. Symptómom je horúčka > 37,5 °C, príznaky z poškodenia dýchacích ciest ako kašeľ, ďalej hnačka, cefalea, artralgie, myalgie. RTG hrudníka, CT s obrazom GGO, pneumónie. Saturácia PaO₂ ≥ 92 %, možné je prehĺbenie lymfopénie, ďalšie biomarkery ako LDH, prokalcitonín, CRP, feritín, D-dimér v norme alebo s menším vzostupom. Možné pokračovanie v domácej starostlivosti, hospitalizácia podľa stavu, rizikových faktorov pacienta a komorbidít.
- IIB. štádium: pľúcna fáza s hypoxiou, saturácia PaO₂ < 92 %. Klinicky sa prejavuje najmä horúčka > 37,5 °C, ťažký dych, hypoxia, možná je arytmia. Diagnózu určujú zobrazovacie metódy, RTG hrudníka, CT s obrazom GGO, pneumónie. Typickým je prehĺbenie lymfopénie, nástup trombocytopénie, vzostup hepatálnych testov – SGOT, LDH, nefropatia so vzostupom kreatinínu, urey, ďalšie postupné zvyšovanie CRP, feritín, IL-6 a D-dimér, menší vzostup kardiotroponínu a NT-proBNP. Dyspnoe je indikáciou na oxigenoterapiu, nutná hospitalizácia.

- **III. štádium** určuje multisystémová zápalová odpoveď poškodeného organizmu vyvolávajúca nadmernú

tvorbu prozápalových cytokínov, najmä IL-1 a IL-6. Dôjde k syndrómu ich masívneho uvoľnenia až cytokínovej búrky, ktorý vedie k progresii ochorenia do závažného štádia s poškodením orgánov (najmä pľúc) (50). Toto štádium nastupuje na 5. – 10. deň od rozvoja symptómov. Charakterizuje ho horúčka > 38,5 °C, dyspnoe až syndróm akútnej dychovej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS), systémová zápalová odpoveď na infekt (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS), multiorgánové zlyhanie (Multiorgan Failure – MOF) – pľúca, zlyhanie srdca, hypotenzia, šok, hepar, obličky, nervový systém, kostná dreň, krvácavosť, syndróm aktivácie makrofágov. Na CT prítomný syndróm sklenených pľúc. Laboratórne vyšetrenia preukazujú vzostup feritínu ≥ 700 µg/l, D-diméru ≥ 1500 µg/l, CRP ≥ 150 mg/l, LDH ≥ 400 U/l, GOT ≥ 100 U/l, IL-6 ≥ 15 pg/ml, trombocytopéniu, lymfopéniu, neutrofilii, poškodenie obličkových funkcií, vzostup kardiotroponínu a NT-proBNP. Možný je vzostup prokalcitonínu ako symptóm bakteriálnej superinfekcie (46, 47, 62). Nevyhnutná je nemocničná intenzívna starostlivosť.

Záver

Pomerne rozdielny prístup k diagnostike a terapii COVID-19 preukázala v pandémie ambulatná prax. V predloženej publikácii sme sa pokúsili prezentovať možnosti klinickej a laboratórnej diagnostiky ochorenia podľa fáz priebehu primerané v našich podmienkach dostupným možnostiam VLD. Pandémia COVID-19 napriek všetkým sprievodným komplikáciám potvrdila, že ak chceme

zabrániť zahlteniu urgentov a nemocníc chorými, je nevyhnutné riešiť podstatnú časť zdravotnej starostlivosti ešte pred ich bránami. Podľa štatistických údajov sú ambulancie VLD schopné zvládať 80 – 90 % prípadov COVID-19. Pretrvávajúce epidemické riziko poukazuje na nevyhnutnosť ich adekvátnej podpory.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.475.
2. Pan L, Wang J, Wang X, Ji JS, Ye D, Shen J, Li L, Liu H, Zhang L, Shi X, Wang L. Prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in public places. Environ Pollut. 2022 Jan 1;292(Pt B):118273. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118273. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634404; PMCID: PMC8498926.
3. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA. 2020;323:1502.
4. Vachek J. COVID-19: aktuální přehled. Svět praktické medicíny. 2/2021.
5. Bokorová J. Analysis of COVID positive patients hospitalized in a long-term-care facility. Geri a Gero. 2021;10(2):57/61.
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Int Med. 2020;172: 577.
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
8. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet. 2022 Apr 2;399(10332):1303-1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35305296; PMCID: PMC8926413.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention (preprint). JAMA. 2020;323:1239/1242.
10. Pauk N. Současné možnosti diagnostiky a léčby COVID-19 – zkušenosti z praxe a pro praxis. Jarní interaktivní konference SVL ČLS JEP 25. 10. 2021.
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-1581.
12. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:10223.

Kompletný zoznam literatúry nájdete na <https://www.solen.sk/casopisy/via-practica>

Prof. MUDr. Ján Gajdošík, PhD.

Ambulancia VLD
Komárňanská 24,
940 76 Nové Zámky
gajdosik@nz.psg.sk

