

Patofyziologie postcovidového syndromu: základní data

V poslední době přibývá dat o dlouhodobých komplikacích onemocnění covid-19 označovaných jako postcovidový syndrom, tedy soubor fyzických a/nebo psychických symptomů, které přetrvávají déle než 12 týdnů po akutní fázi onemocnění. Definice perzistujícího postcovidového syndromu, chronického covidového syndromu nebo postakutního covid-19 syndromu se překrývají. V časopise *Infection* byla publikována přehledová práce o patofyziologii postcovidového syndromu; o review referujeme v následujícím textu.²

Úvod

Prospektivní kohortová studie 4182 pacientů, kteří prodělali covid-19 ukázala, že 133 %, 4,5 % a 2,5 % pacientů mělo příznaky postcovidového syndromu po ≥ 28 dní, ≥ 8 týdnů a ≥ 12 týdnů. Incidence syndromu se odhaduje na 10–35 % po onemocnění, přičemž u pacientů s těžkou formou a hospitalizací může dosáhnout až k 85 %. Demografie, existující komorbidity, závažnost akutní fáze, hospitalizace, hyperzánětlivý stav a stupeň fibroproliferativních změn jsou mimo jiné považovány za rizikové faktory postcovidového syndromu. Tento přehled si klade za cíl shrnout současné poznatky o symptomech, komplikacích a základních patofyziologických mechanismech různých orgánových dysfunkcí tohoto syndromu.

Vliv na neurologické a psychické zdraví

Neuropsychologické následky jsou častými dlouhodobými symptomy bez ohledu na závažnost covidu. Nejčastěji pozorovanými symptomy jsou únava, poruchy spánku, bolest hlavy, kognitivní poruchy a ztráta paměti, porucha pozornosti, posttraumatická stresová porucha, úzkost a deprese. Retrospektivní analýza dat 236 000 přeživších ukázala, že výskyt neurologických/psychiatrických onemocnění v 6 měsících po uzdravení byl 33,6 %. Neurologické komplikace při postcovidovém syndromu jsou označeny jako postcovidový neurologický syndrom a zahrnuje stavy 6 měsíců od stanovení diagnózy. Případové studie uvádějí výskyt nově vzniklých fokálních a generalizovaných záchvatů, refrakterního status epilepticus, ztráty sluchu a vestibulokokleární neuritidy. U pacientů se objevuje „mozková mlha“ a vykazuje příznaky myalgické encefalomyelitidy nebo syndromu aktivace žírných buněk. Covid-19 je spojen s



Neuropsychologické následky jsou častými dlouhodobými symptomy bez ohledu na závažnost covidu.

limbickou encefalitidou, což může vysvětlit kognitivní poškození, záchvaty, demence a symptomy podobné Alzheimerově chorobě.

Vliv na plicní funkci

Několik studií uvádí respirační onemocnění u pacientů s covidem-19 po propuštění z hospitalizace, a to bez ohledu na klinickou závažnost. Podle dat z databáze 73 435 pacientů s onemocněním covid-19 byla pravděpodobnost plicního poškození 6 měsíců po prodělání covidu-19 velmi vysoká. Posmrtná histopatologická hodnocení prokázala významnou fibrotickou remodelaci s nálezy proliferace fibroblastů a obliterace vzdušného prostoru. Zajímavé je, že výskyt komplikací byl obecně nižší u subpopulace astmatiků. Zdá se tak, že inhalačně podávané glukokortikoidy hrají preventivní roli v ochraně před postcovidovým syndromem.

Vliv na kardiovaskulární systém

Covid-19 má středně dlouhý, dlouhodobý nebo trvalý dopad na kardiovaskulární systém. U pacientů může dojít k hypoxii, hypotenzi a šoku vedoucímu k poškození myokardu, které vede k dalším komplikacím: myokarditidě, akutnímu koronárnímu syndromu, srdeční zástavě, srdeční arytmií, kardiomyopatií a srdečnímu selhání. Vysoká nemocnost tohoto typu byla hlášena u > 73 000 přeživších akutního onemocnění covid-19.

Vliv na gastrointestinální systém

Běhemprvní vlny pandemiemělo až 30,9 % pacientů po 3měsíčním sledování gastrointestinální (GI) příznaky. Data zahrnující 73 435 pacientů 30 dní po diagnóze naznačila zvýšené riziko poruchy jícnu, GI poruch, dysfagie a bolesti břicha. Nejčastější příznaky byly ztráta chuti k jídlu (24 %), nauzea (18 %), kyselý reflux (18 %) a průjem (15 %).

Vliv na endokrinní a metabolické funkce

Endokrinní a metabolická onemocnění byla hlášena jako dlouhodobé symptomy po prodělaném covidu, včetně nově diagnostikovaného diabetu (DM) a jeho závažných komplikací (například diabetické ketoacidózy). Retrospektivní analýza ukázala roční incidenci 2,9 % nově vzniklého DM v kohortové studii s 47 780 pacienty, přičemž snížená funkce ledvin, diabetická ketoacidóza nebo hospitalizace související s hypoglykemií v posledních 5 letech byly identifikovány jako rizikové faktory. Vztah mezi covidem-19 a DM se navíc ukazuje jako obousměrný; existující DM představuje rizikový faktor závažnosti covidu-19 a hospitalizace a infekce covidu-19 vede k DM u postcovidového syndromu.

Vliv na reprodukční systém a plodnost

Dysfunkce v reprodukčním systému a snížená plodnost jsou dlouhodobými nálezy po prodělaném covidu-19, pro které jsou k dispozici dlouhodobá data. Na druhou stranu systematická studie, která by popsal dopad covidu na reprodukci a plodnost v epidemiologickém měřítku, však zatím nebyla publikována. Pitevní rozbor varlat fatálních případů prokázaly orchitidy s histologickými změnami jako jsou poškozené zárodečné buňky, zesílená bazální membrána a migrace leukocytů. Studie popsaly abnormality jako je zánět semenných tubulů, exsudace erytrocytů a infiltrace zánětlivých buněk. Jiná studie prokázala snížení motility a celkového počtu pohyblivých spermií. Popsané nálezy jako je snížení objemu spermatu, snížení produkce/počet spermií, zvýšená fragmentace DNA, snížená pohyblivost spermií a zvýšená produkce zánětlivých molekul naznačují testikulární poškození a virovou orchitidu.

Dosud byly postulovány 3 základní teorie o mechanismu vlivu koronaviru na mužské reprodukční funkce; 1) přímý vliv na testikulární buňky s vyšší expresí ACE2, 2) zvýšená tělesná teplota, která způsobuje špatnou kvalitu spermií a 3) sekundární imunitní odpověď vedoucí k autoimunitní orchitidě. Další práce studovaly dopad infekce virem SARS-CoV-2 na osu hypotalamus-hypofýza-gonády, což by mohl být další z mechanismů ovlivnění reprodukčního zdraví. Kohortová studie 45 mužských pacientů odhalila, že nízké hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu (68,6 % a 48,6 %) byly spojeny se změněnou sekrecí gonadotropinů. Jiné studie poukázaly na vzájemnou korelaci mezi hladinami testosteronu, hormonálním poměrem a se zánětlivými biomarkery. Hematotestikulární bariéra poskytuje ochranu pro spermie přítomné ve varlatech, nicméně SARS-CoV-2 pravděpodobně může tuto bariéru poškodit a vyvolat tak orchitidu a/nebo hypogonadismus, což vážně ovlivňuje mužskou plodnost a funkci varlat.

Většina studií se shoduje v závěrech, že infekce SARS-CoV-2 může ovlivnit mužskou plodnost. Data o dopadu covidu na ženskou reprodukční zdraví však nejsou k dispozici.

Vliv na imunitní systém, multiorgánové poškození a další příznaky

Poškození nebo deregulace více orgánových systémů je výsledkem hyperzánětlivých

vých změn a cytokinové bouře. V prospektivní kohortové studii s 201 dlouhodobými případy bylo hlášeno funkční poškození slinivky břišní, jater, srdce, plic, ledvin a sleziny. Mezi dlouhodobé příznaky patří anosmie (ztráta čichu), ageuzie (ztráta chuti) a dermatologické projevy. Anosmie přetrvává i po covidu a trvání se liší od 60 dní (u 15,3 % pacientů) po 6 měsíců (4,7 % pacientů). Jako dlouhodobý dopad covidu-19 se předpokládá i zvýšený výskyt onkologických onemocnění v důsledku zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF- α), vyčerpání T-lymfocytů, aktivace onkogenických drah a oxidativního stresu.

Patofyziologické mechanismy postcovidového syndromu

Vzhledem k relativně nedávnému objevu jsou znalosti o patofyziologii a biologickém dopadu postcovidového syndromu dosud neúplné a rychle se vyvíjí. Některé studie dokonce naznačují, že dlouhodobé symptomy covidu jsou přetrvávající nebo reziduální účinky akutní fáze infekčního onemocnění nebo kompenzace v reakci na léčbu. Minimálně jeden z mechanismů vysvětluje orgánově specifické poškození: 1) vstup viru přes ACE-2 receptory s následným poškozením buněk, 2) aktivace imunitního systému včetně autoimunitní reakce v důsledku zkříženě reagujících protilátek a 3) nespecifická aktivace imunitního systému a s tím související nadprodukce poškozujících cytokinů. Zmíněné účinky jsou realizovány prostřednictvím responsivních signálních drah jako je fosforylace molekul NF- κ B a JAK-STAT. V závislosti na orgánově specifickém prostředí způsobují tyto mechanismy specifické patofyziologické změny a klinické příznaky. V rámci neurologických komplikací dokáže virový neurotropismus a neurozánět vést k patofyziologickým dopadům na mozkovou kůru, limbický systém a osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny, což vysvětluje většinu pozorovaných symptomů.

Metabolické změny jako je zvýšená koncentrace taurinu a snížený poměr glutamin/glutamát vysvětlují poškození jater, generalizovanou přestavbu tkání nebo zhoršené imunitní funkce. Narušení mitochondriální funkce v neuronech a mikroglii vysvětluje neuropsychiatrické symptomy, kognitivní poruchy a únavový syndrom. Předpokládá se, že lipokalin-2, matrixová metaloproteináza-7 a růstový faktor hepatocytů v kombinaci se zvýšenou aktivací neutrofilů zprostředkovávají fibrotické změny a remodelaci plic. Dále

zvýšené hladiny CRP, IL-6, TNF- α a infiltrace neutrofilů byly spojeny se závažností ARDS u pacientů s touto infekcí. Kromě toho se předpokládá, že hypometabolický stav buněk přispívá k patogenezi, která vede k symptomům jako je únava, nespavost, anosmie, ageuzie a kognitivní poruchy u pacientů s postcovidovým syndromem. Některé neurologické komplikace mohou také vyplývat z imunitně zprostředkované destrukce periferního nervového systému (potenciálně kvůli zkříženě reagujícím antigenům), jak je vidět u syndromu Guillain-Barré, nebo u koagulopatií a cerebrovaskulárních příhod.

Závěr

Tento přehled přináší podněty k posouzení multisystémového aspektu covidu-19. Současné kazuistiky popisující chronické komplikace kardiovaskulárního, endokrinního, metabolického a reprodukčního zdraví by mohly být uznány jako prokázané dopady po covidu, protože dlouhodobá epidemiologická data z příslušných registrů a sledování budou teprve k dispozici. Autoři zdůrazňují, že je potřeba se věnovat otázkám souvisejícím s dlouhodobým vlivem covidu na zdraví; další výzkum zaměřený na patofyziologii postcovidového syndromu může mít zásadní význam pro zlepšení zdravotní péče o tyto pacienty. ■

Literatura

1. Umesh A, Pranay K, Pandey RC, et al. Evidence mapping and review of long-COVID and its underlying pathophysiological mechanism. *Infection*. 2022;1-14.
2. Agostini F, Mangone M, Ruiu P, et al. Rehabilitation setting during and after Covid-19: an overview on recommendations. *J Rehabil Med*. 2021;53:jrm00141.
3. Iftimie S, Lopez-Azcona AE, Vallverdu I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One*. 2021;16: e0248029.
4. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Reports*. 2021;3:573-80.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2021.
6. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, et al. A clinic blueprint for post-coronavirus disease 2019 RECOVERY: learning from the past, looking to the future. *Chest*. 2021;159:949-58.
7. Parkin A, Davison J, Tarrant R, et al. A Multidisciplinary NHS COVID-19 service to manage post-COVID-19 syndrome in the community. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211010990

PharmDr. Marek Lapka
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.