

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD**



**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**VÝZNAM STANOVENÍ PROGNOSTICKÉHO COVID SKÓRE  
PRO STRATIFIKACI PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM COVID-19**

**Bc. Klára Mirská**

**Vedoucí diplomové práce: Mgr. Ilona Fátorová**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2023**

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala své školitelce Mgr. Iloně Fátorové za vedení mé diplomové práce, za odborné rady při jejím sepisování, za vstřícné jednání a čas, který mi věnovala při konzultacích. Také bych chtěla poděkovat panu MUDr. Martinu Blažkovi, Ph.D. za poskytnutí informací o klinickém stavu pacientů. Panu RNDr. Filipu Vrbackému, Ph.D. a panu doc. Dipl.-Math. Eriku Jurjenu Duintjeru Tebbensovi, Ph.D. bych ráda poděkovala za odbornou konzultaci ke statistickému zpracování dat. Dále bych ráda poděkovala celému kolektivu hematologické laboratoře IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za ochotu a příjemné pracovní prostředí. Svě rodině bych chtěla poděkovat za podporu během celého mého studia.

*„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“*

V Hradci Králové 4. 5. 2023

Bc. Klára Mirská

.....

## ABSTRAKT

Onemocnění COVID-19 stále představuje pro rizikové osoby život ohrožující stav s velmi heterogenním klinickým obrazem. V současné době je snaha najít vhodný laboratorní marker pro časně a spolehlivě posouzení prognózy tohoto onemocnění. Vhodnými se jeví skórovací systémy s komplexnější výpovědní hodnotou. Tato diplomová práce se proto věnuje významu prognostického skóre COVID-19, které vyvinula a validovala společnost Sysmex Europe GmbH sídlící v Hamburku (dceřiná firma japonské společnosti Sysmex Corporation sídlící v Kóbe) ve spolupráci s evropskými fakulními nemocnicemi. Jedná se o skóre vypočtené z deseti hematologických parametrů, u kterých bylo prokázáno, že se dynamicky mění na počátku onemocnění COVID-19. Toto skóre a změny vybraných hematologických a biochemických parametrů byly sledovány v závislosti na závažnosti průběhu onemocnění COVID-19. Mezi sledované laboratorní markery byly zahrnuty parametry WBC, Lymf, Neu, Eo, IG, Delta-He, DDI, FBG, NLR, CRP, PCT, IL-6, ferritin a troponin T.

V teoretické části se diplomová práce nejprve zabývá obecnou charakteristikou onemocnění COVID-19, popisem jeho původce, virem SARS-CoV-2, diagnostikou, terapií a prevencí onemocnění. Experimentální část je zaměřená na statistickou analýzu výsledků jednotlivých sledovaných parametrů a porovnání jejich hodnot u pacientů s mírným a závažným průběhem COVID-19.

Statistická analýza dat ukázala, že hodnoty parametrů WBC, Neu, IG, DDI, FBG, NLR, skóre COVID-19, CRP, PCT, IL-6, ferritinu a troponinu T jsou vyšší u pacientů se závažným průběhem COVID-19 než u pacientů s mírným průběhem. Hodnoty parametrů Lymf, Eo a Delta-He jsou u pacientů se závažným průběhem naopak nižší než u pacientů s mírným průběhem onemocnění.

Pro parametry NLR a skóre COVID-19 byla navíc stanovena cut-off hodnota. Jako optimální cut-off hodnota pro NLR byla určena hodnota  $>5,7$  (AUC 0,844), které náležela senzitivita 81,82 % a specifita 75,74 %. Pro skóre COVID-19 byla stanovena cut-off hodnota  $>1$  (AUC 0,855), která se vyznačovala vysokou senzitivitou 91,89 % a specificitou 71,65 %.

Prognostické skóre COVID-19 se ukázalo jako vhodný parametr pro časnou stratifikaci pacientů s onemocněním COVID-19. Hodnoty skóre 2 a větší predikovaly závažný průběh tohoto onemocnění.

**Klíčová slova:** COVID-19, prognostické skóre COVID-19, hematologické parametry, biochemické parametry, Sysmex XN-3000, Cobas 8000

## ABSTRACT

COVID-19 remains a life-threatening disease with a very heterogenous clinical presentation for risk patients. Recently, there has been an effort to find a suitable laboratory marker for early and reliable assessment of prognosis of this disease. The scoring systems seem to be suitable markers with more complex evidential value. This diploma thesis is engaged in the importance of COVID-19 prognostic score then, which was developed and validated by the Sysmex Europe GmgH corporation in Hamburg (a subsidiary of Sysmex Corporation in Kobe) in the collaboration with European university hospitals. It is a score calculated from ten hematological parameters, which were proven to change dynamically at the onset of COVID-19. This score and the changes in selected hematological and biochemical parameters were observed depending on the course of COVID-19. The observed laboratory markers included WBC, Lymf, Neu, Eo, IG, Delta-He, DDI, FBG, NLR, CRP, PCT, IL-6, ferritin and troponin T.

The theoretical part of the diploma thesis is engaged in the general characteristic of COVID-19, the description of its causative agent, the virus SARS-CoV-2, the diagnostics, therapy, and prevention of the disease. The experimental part is engaged in the statistical analysis of the results of the individual observed parameters and the comparison of their values at the patients with mild and severe course of COVID-19.

The statistical analysis showed that the values of the parameters WBC, Neu, IG, DDI, FBG, NLR, COVID-19 score, CRP, PCT, IL-6, ferritin and troponin T are higher at the patients with severe course of COVID-19 than at the patients with mild course. On the contrary, the values of the parameters Lymf, Eo and Delta-He are lower at the patients with severe course than at the patients with mild course of the disease.

In addition, the cut-off value was determined for the parameters NLR and COVID-19 score. The cut-off value  $> 5,7$  for NLR was determined as the optimal cut-off value (AUC 0,844), which had the sensitivity 81,82 % and the specificity 75,74 %. The optimal cut-off value  $> 1$  was determined the for the COVID-19 prognostic score (AUC 0,855), which was characterised by the high sensitivity 91,89 % and the specificity 71,65 %.

The COVID-19 prognostic score turned out to be a suitable parameter for the early stratification of patients with COVID-19. The values of the score 2 and higher predicted severe course of this disease.

**Key words:** COVID-19, COVID-19 prognostic score, hematological parameters, biochemical parameters, Sysmex XN, Cobas 8000

# OBSAH

<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>8</b>
<b>2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE .....</b>	<b>9</b>
<b>3. TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Virus SARS-CoV-2 .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Onemocnění COVID-19.....</b>	<b>14</b>
3.2.1 Patofyziologie onemocnění.....	14
3.2.2 Klinický obraz a formy onemocnění.....	19
3.2.3 Rizikové faktory závažného průběhu onemocnění.....	20
<b>3.3 Diagnostika COVID-19 .....</b>	<b>21</b>
3.3.1 Laboratorní vyšetření .....	21
3.3.2 Zobrazovací metody .....	33
<b>3.4 Terapie COVID-19.....</b>	<b>34</b>
3.4.1 Symptomatická terapie .....	34
3.4.2 Specifická terapie .....	34
3.4.3 Antitrombotická profylaxe a terapie.....	39
<b>3.5 Prevence COVID-19 .....</b>	<b>40</b>
3.5.1 Nеспецифická prevence COVID-19.....	40
3.5.2 Vakcíny proti COVID-19.....	41
<b>4. PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>47</b>
<b>4.1 Charakteristika vyšetřovaného souboru .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2 Použitý materiál a metody.....</b>	<b>48</b>
4.2.1 Vyšetřovaný materiál .....	48
4.2.2 Přístrojové vybavení a principy vyšetřovacích metod .....	48
<b>4.3 Statistické zpracování dat.....</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Výsledky .....</b>	<b>54</b>
4.4.1 Analýza závislosti změny WBC na průběhu COVID-19.....	54
4.4.2 Analýza závislosti změny Lymf na průběhu COVID-19.....	55
4.4.3 Analýza závislosti změny Neu na průběhu COVID-19 .....	56
4.4.4 Analýza závislosti změny Eo na průběhu COVID-19.....	58
4.4.5 Analýza závislosti změny IG na průběhu COVID-19 .....	59
4.4.6 Analýza závislosti změny Delta-He na průběhu COVID-19.....	61

4.4.7	Analýza závislosti změny DDI na průběhu COVID-19 .....	62
4.4.8	Analýza závislosti změny FBG na průběhu COVID-19 .....	63
4.4.9	Analýza závislosti změny CRP na průběhu COVID-19.....	65
4.4.10	Analýza závislosti změny PCT na průběhu COVID-19.....	66
4.4.11	Analýza závislosti změny IL-6 na průběhu COVID-19 .....	68
4.4.12	Analýza závislosti změny ferritinu na průběhu COVID-19.....	69
4.4.13	Analýza závislosti změny troponinu T na průběhu COVID-19.....	71
4.4.14	Analýza závislosti NLR na průběhu COVID-19 .....	72
4.4.15	Analýza závislosti skóre COVID-19 na průběhu COVID-19.....	75
<b>5.</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>84</b>
<b>7.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ.....</b>	<b>90</b>
<b>9.</b>	<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>SEZNAM GRAFŮ .....</b>	<b>92</b>
<b>11.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>93</b>
<b>12.</b>	<b>PŘÍLOHY.....</b>	<b>105</b>

# 1. ÚVOD

Onemocnění COVID-19 (koronavirové onemocnění 2019) způsobené virem SARS-CoV-2 (koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem) je stále aktuálním zdravotním problémem po celém světě. Poprvé se toto onemocnění objevilo v čínském Wu-chanu na konci roku 2019, kdy zde byla zaznamenána řada případů pneumonií nejasné etiologie. V lednu 2020 čínští vědci zjistili, že původcem onemocnění je nový typ koronaviru nazvaný 2019-nCov, později přejmenovaný na SARS-CoV-2. Dne 11. března 2020 Světová zdravotnická organizace (WHO) označila šíření tohoto koronaviru za pandemii. COVID-19 je onemocnění respiračního traktu, které může mít mnoho různých symptomů, z nichž jsou nejčastější suchý dráždivý kašel, horečka a dušnost. Ve většině případů má onemocnění mírný průběh, ve větším riziku těžkého průběhu jsou osoby staršího věku a osoby se základním onemocněním.<sup>1-3</sup>

Včasné rozpoznání těchto pacientů s rizikem těžkého průběhu COVID-19 je tedy zásadní pro včasné zahájení léčby a podniknutí dalších kroků (hospitalizace pacienta, přeložení pacienta na jednotku intenzivní péče – JIP), které by vedly ke zvýšení šance na uzdravení. Proto se stále hledá vhodný prognostický marker, který by spolehlivě předpověděl vývoj COVID-19. Řada studií již zkoumala potenciální diagnostickou nebo prognostickou hodnotu různých faktorů zahrnující věk, pohlaví, CT (výpočetní tomografie) vyšetření, biochemické parametry (C-reaktivní protein – CRP, ferritin) a hematologické parametry (počet lymfocytů, počet neutrofilů, poměr počtu neutrofilů k počtu lymfocytů – NLR, D-dimery – DDI). Většina těchto studií však měla svá úskalí, nebyla u nich provedena validace na nezávislé skupině pacientů a vztahovala se pouze k určitému území. Výše zmíněné parametry navíc samostatně vykazují výraznou interindividuální variabilitu a omezenou diagnostickou specificitu. Pro objektivnější stratifikaci pacientů s onemocněním COVID-19 vyvinula a validovala společnost Sysmex Europe GmbH ve spolupráci s evropskými fakultními nemocnicemi prognostické skóre COVID-19. Toto skóre představuje číslo, jehož hodnota může predikovat klinickou závažnost průběhu onemocnění COVID-19. Vychází z výpočtu, jehož algoritmus zahrnuje několik běžných hematologických parametrů, které se získají změřením krevního obrazu (KO), diferenciálního počtu leukocytů (DIF) a počtu retikulocytů (RTC).<sup>4</sup>



## **2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE**

Cílem této diplomové práce bylo nejprve v teoretické části sepsat literární rešerši o průběhu, diagnostice, terapii a prevenci onemocnění COVID-19. V experimentální části bylo naším cílem detekovat významné změny v hematologických a biochemických parametrech a interpretovat jejich význam u pacientů s COVID-19. Hlavním sledovaným markerem bylo skóre COVID-19, u kterého jsme stanovili cut-off hodnotu, která nejspolehlivěji rozlišila pacienty s mírným a závažným průběhem COVID-19.

## 3. TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 se taxonomicky řadí do čeledi *Coronaviridae*, rodu *Betacoronavirus*. Čeleď *Coronaviridae* představuje skupinu obalených virů s jednovláknovou RNA s pozitivní polaritou (+ssRNA), která je jednou z nejdelších virových RNA skládající se z 27-32 kilobází. Většina genomu SARS-CoV-2 (zahrnující čtecí rámce ORF1a a ORF1b) kóduje 16 nestrukturálních proteinů, mezi které patří proteáza podobná papainu (PLpro), proteáza podobná chymotrypsinu (3CLpro) a RNA-dependentní RNA polymeráza (RdRp). Zbýlých asi 33 % genomu kóduje strukturální a akcesorní proteiny. Mezi čtyři hlavní strukturální proteiny se řadí spike („hrotový“) protein (S), membránový protein (M), obalový protein (E) a nukleokapsidový protein (N). S proteiny jsou glykoproteiny, které vyčnívají z lipidové membrány virové partikule a na jejím povrchu tak vytvářejí hroty. Tím dávají viru charakteristický vzhled královské koruny, od kterého je odvozen jeho název „koronavirus“. Prostřednictvím S proteinu virus vstupuje do hostitelské buňky, k čemuž využívá jako receptor angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2), na který se přímo váže. S protein se skládá ze dvou podjednotek – S1 obsahující receptor vázající doménu (označována jako RBD – receptor binding domain), která zajišťuje vazbu na receptor ACE2, a S2 obsahující tzv. fúzní peptid, který zprostředkovává fúzi virové membrány s membránou hostitelské buňky. (Viz obr. 1.) M glykoprotein zajišťuje transport živin přes lipidovou membránu a zároveň udržuje tvar virové částice. E protein hraje významnou roli v replikačním cyklu viru při skládání nově vytvořených virových komponent a uvolnění nových virionů z buňky. N fosfoprotein umožňuje zabalení virového genomu do ribonukleoproteinového komplexu a udržuje tak stabilitu genomové RNA. Virové partikule mají sférický nebo pleomorfní tvar o průměru 60-140 nm.<sup>1,3,5-9</sup>

Původ SARS-CoV-2 není dosud zcela jasný, nicméně podle sekvenačních analýz genomu tohoto viru je SARS-CoV-2 geneticky velmi podobný netopýřímu koronaviru RaTG13 infikujícímu netopýry druhu *Rhinolophus affinis*, kteří jsou pravděpodobně rezervoárem tohoto viru. Zároveň vysokou podobnost v genomu SARS-CoV-2 vykazuje genom koronavirů luskounů, kteří mohou představovat mezihostitele mezi netopýry a člověkem. Podle těchto informací je tedy pravděpodobné, že je primárním zdrojem viru zvíře z tržnice ve Wu-chanu (prodej živých netopýrů, svišťů a další raritních živočišných produktů), ze kterého se virus přenesl na člověka. Podobným způsobem se do lidské populace dostaly i jiné koronaviry, jako např. virus SARS-CoV v roce 2002 přes cibetky palmové a virus MERS-CoV v roce 2012 prostřednictvím velbloudů jednohrbých. SARS-CoV-2 je viru SARS-CoV také geneticky blízký, oba viry využívají pro vstup do buňky stejný receptor.<sup>1,3,5,8,10,11</sup>

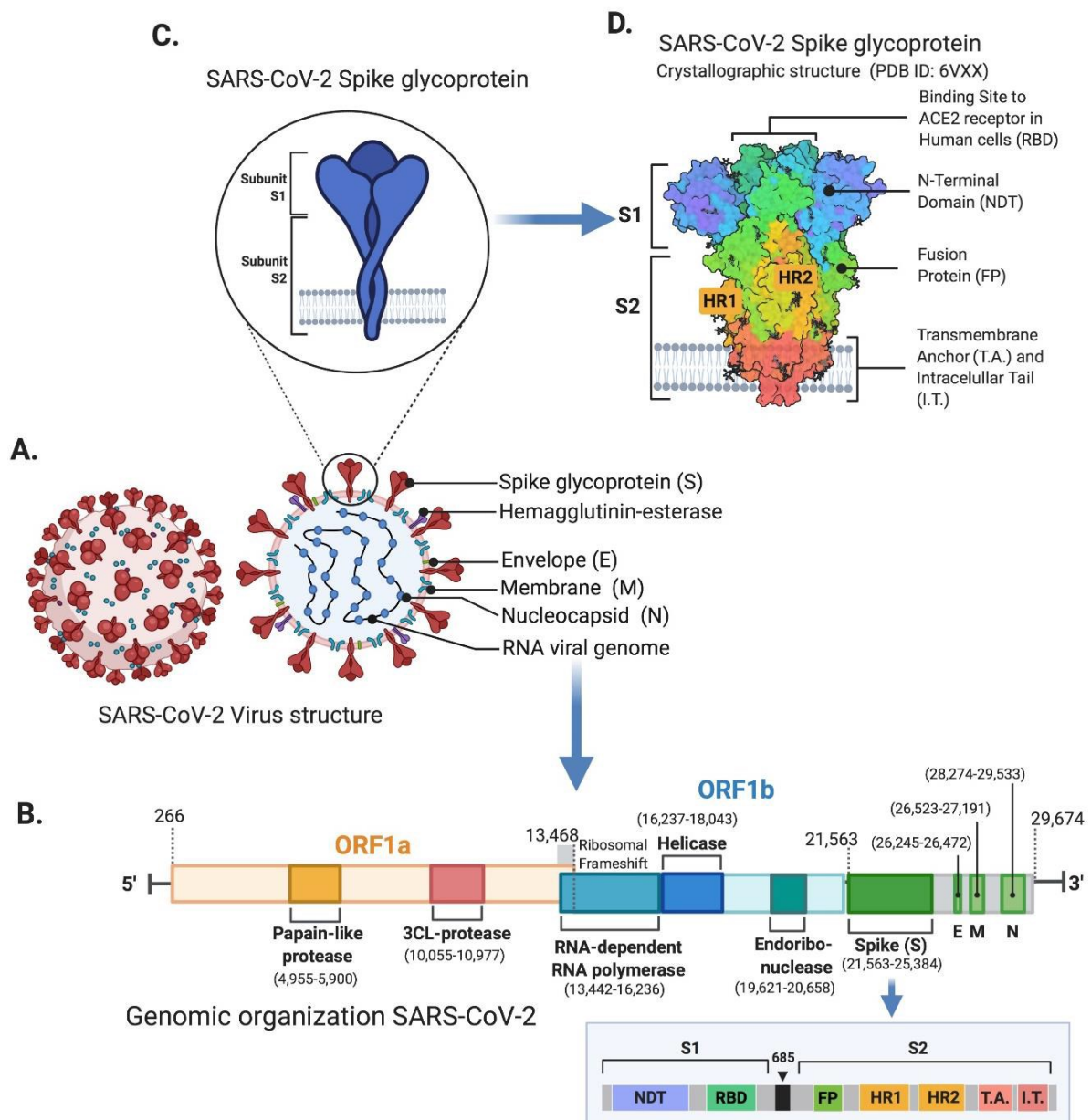
Přenos SARS-CoV-2 je mezilidský a dochází k němu dvěma cestami – přímou a nepřímou. K přímému přenosu dochází prostřednictvím kapének, které se do ovzduší dostávají při kašli, kýchání a mluvení a mají dosah až 2 m. Při nepřímém přenosu se virus dostane do organismu dotykem sliznice nosu, úst nebo očí rukama, které byly předtím kontaminovány. Prokázán byl také přenos koronaviru aerosolem, v jehož podobě může virus přetrvávat ve vzduchu po dobu několika hodin a být inhalován dalším člověkem. Inkubační doba SARS-CoV-2 je nejčastěji 4-6 dní (rozmezí 2-14 dní) a k jeho přenosu může dojít již 1-3 dny před projevem onemocnění, po dobu jeho trvání i při asymptomatickém průběhu onemocnění. Virová nálož dosahuje maxima v době nástupu symptomů a bývá vyšší u těžkého průběhu onemocnění. Virus byl izolován ze vzorků tekutiny získané pomocí bronchoalveolární laváže a jeho RNA lze detekovat ve stěru z nosohltanu, v krvi, slinách, slzách, moči a ve stolici. Epidemiologický význam má však jeho výskyt pouze v nosním sekretu, sputu a slinách. Jako ukazatel šíření infekce slouží reprodukční číslo ( $R_0$ ), které určuje, kolik jedna infikovaná osoba průměrně nakazí vnímavých jedinců. Jako základní hodnota  $R_0$  pro kmen z Wu-chanu se udává 2,2-3,3, nicméně pro varianty SARS-CoV-2 delta a omikron  $R_0$  výrazně stouplo.<sup>1,3,5,7,12</sup>

Jako u všech virů, dochází u SARS-CoV-2 k mutacím a vzniku nových variant. Mutace představující pro virus evoluční výhodu vznikají v důsledku selekčního tlaku. U SARS-CoV-2 vedou takové významné mutace k vyšší schopnosti viru navázat se na ACE2, což usnadňuje jeho přenos. Zároveň byly popsány tzv. únikové mutace, které chrání virus před působením protilátek získaných po prodělání infekce nebo po očkování, čímž dochází ke snížení účinnosti očkování. Mutace v oblasti tzv. furinového štěpícího místa S proteinu označovaného S1/S2, při kterých dochází k záměně určité aminokyseliny za aminokyselinu bazičtější povahy, potencují aktivitu furinu, který v zásaditém prostředí snadněji štěpí oblast S1/S2. Furin tak štěpí větší množství S proteinů, čímž podporuje vstup virionů do hostitelské buňky a zvyšuje jejich infekčnost.<sup>1,3</sup>

Klasifikace variant SARS-CoV-2 je založená na jejich epidemiologické závažnosti a podle Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) zahrnuje tři kategorie: varianty vzbuzující obavy (variants of concern – VOC), varianty hodné zájmu (variants of interest – VOI) a sledované varianty (variants under monitoring – VUM). Podle aktuálních informací a nových poznatků o charakteristikách jednotlivých variant neustále probíhá jejich reklasifikace do daných kategorií. Do skupiny VOC se obecně řadí varianty, u nichž byl prokázán rychlejší přenos, těžší průběh onemocnění a nižší efekt léčby nebo vakcinace. U variant v kategorii VOI se na základě genetické analýzy pouze předpokládá zvýšený přenos a závažnější průběh onemocnění. Kategorie VUM zahrnuje varianty, které by mohly mít vlastnosti podobné variantám VOC, nicméně o tom nejsou dostatečné důkazy, a proto je nutné tyto varianty monitorovat. Varianty, které byly v minulosti významné, ale v současné době již takovou pozornost nevyžadují jsou tzv. deescalované varianty, které byly

z klasifikace VOC/VOI vyřazeny. K tomuto závěru se dospělo, protože dané varianty buď přestaly v populaci kolovat nebo jejich dlouhodobá přítomnost v populaci nijak neovlivňuje celkovou epidemiologickou situaci nebo podle vědeckých průzkumů nemají významné vlastnosti, které by představovaly hrozbu pro veřejné zdraví. Mezi deeskalované varianty, které vykazovaly vyšší nakažlivost, patří varianty alfa, (původně britská, B.1.1.7), která se šířila rychleji než ostatní, beta (původně jihoafrická, B.1.351), gama (původně brazilská, P.1), delta (původně indická, B.1.617.2), u které byl prokázán rychlejší přenos a závažnější průběh onemocnění a nižší účinek vakcinace.<sup>1,3,13,14</sup>

Podle informací zveřejněných ECDC k 9. březnu 2023 je jedinou epidemiologicky významnou variantou varianta Omikron a její subvarianty. Tato varianta Omikron (B.1.1.529) byla poprvé objevena v Botswaně a následně Jihoafrické republice. Detekovalo se u ní více než 30 mutací ve spike proteinu, které souvisí s vyšší infekčností a schopností viru uniknout před protilátkami získanými po vakcinaci nebo před monoklonálními protilátkami. Očkování však stále poskytuje ochranu před těžkým průběhem onemocnění. Omikron se také vyznačuje rychlejším šířením v dýchacích cestách, při kterém ale zřídka proniká do dolních cest dýchacích, což může vysvětlovat mírnější průběh onemocnění způsobené touto variantou napadající především horní cesty dýchací. Vstup varianty omikron do buňky je totiž více závislý na endocytóze než na tzv. časně cestě vstupu (viz kapitola 3.2.1 Patofyziologie onemocnění), při které dochází k membránové fúzi za účasti transmembránové serinové proteázy 2 (TMPRSS2) vyskytující se zejména v plicním epitelu.<sup>1,3,14,15</sup>



**Obrázek 1: Struktura a uspořádání genomu viru SARS-CoV-2.<sup>6</sup>**

(A) Schématické zobrazení struktury SARS-CoV-2 s vyznačením pozic proteinů S, E, M, N, hemagglutinin esterázy a genomové RNA. (B) Uspořádání genomu SARS-CoV-2 s vyznačením čtecích rámců ORF1a a ORF1b kódující nestrukturální proteiny PLpro, 3CLpro, RdRp, helikázu a endoribonukleázu. Zobrazené jsou rovněž geny kódující strukturální proteiny S, E, M a N. V rámečku jsou znázorněné dva odlišné segmenty kódující podjednotky S proteinu S1 a S2. (C) Schématické zobrazení S proteinu znázorňující S1 a S2 podjednotky. (D) Krystalografie S proteinu získaná z databáze Protein Data Bank.

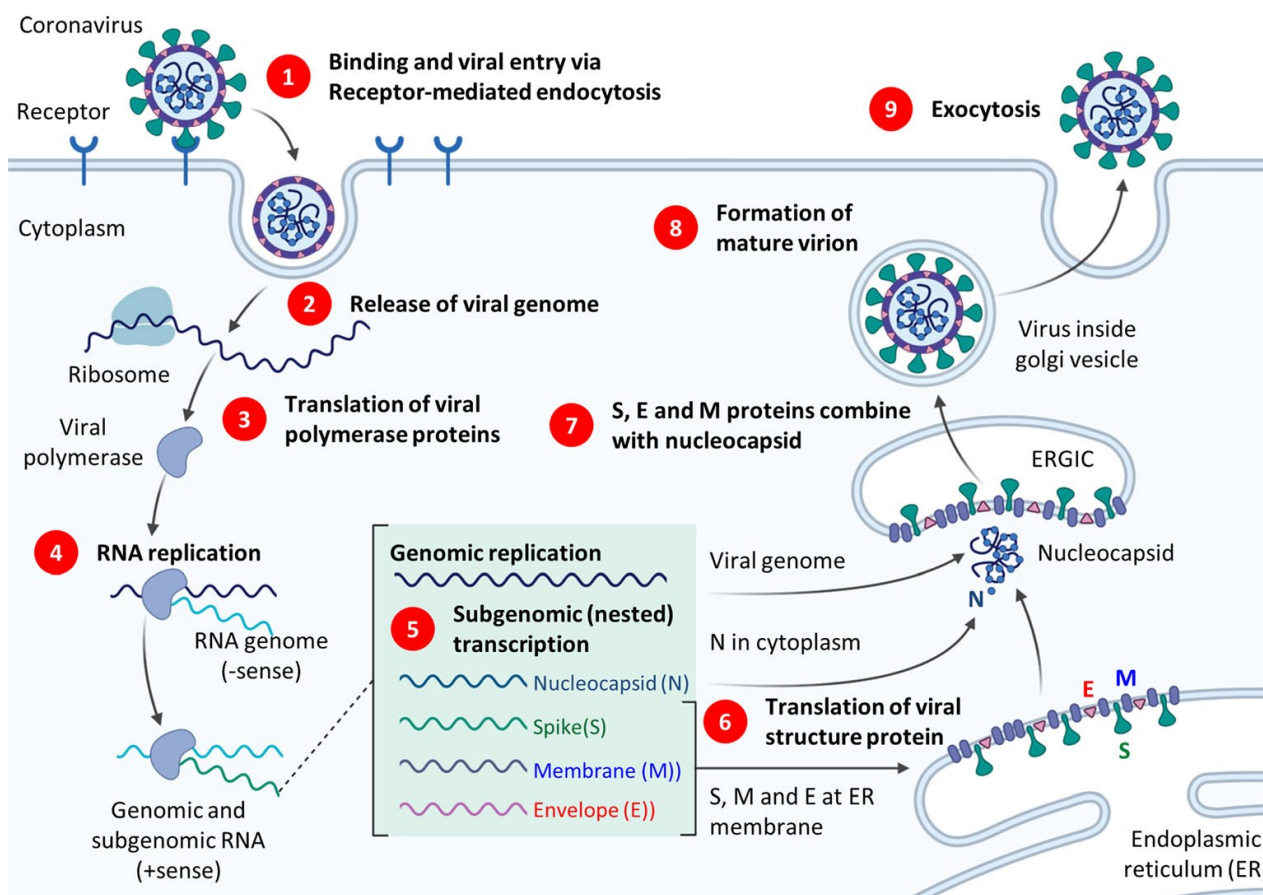
Použité zkratky: 3CL pro – proteáza podobná chymotrypsinu, ACE2 – angiotenzin konvertující enzym, E protein – obalový (envelope) protein, FP – fúzní protein, HR – heptadová repetice, I. T. – intracelulární konec, M protein – membránový protein, N protein – nukleokapsidový protein, NTD – N-terminální doména, ORF – otevřený čtecí rámec, PLpro – proteáza podobná papainu, RBD – doména vázající receptor ACE2, RdRp – RNA-dependentní RNA polymeráza, RNA – ribonukleová kyselina, S protein – spike („hrotový“) protein, SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem, T. A. – transmembránová kotva

## 3.2 Onemocnění COVID-19

### 3.2.1 Patofyziologie onemocnění

SARS-CoV-2 vstupuje do hostitelské buňky na základě vazby virového spike proteinu na ACE2 receptor. S protein je následně štěpen buněčnými proteázami (jako je např. furin), čímž dochází k jeho konformačním změnám a aktivaci. Ke vstupu do buňky využívá koronavirus dvě cesty. Převážně jde o tzv. časnou cestu, při níž se uplatňuje transmembránová serinová proteáza 2 (TMPRSS2), která štěpí S protein ve štěpicím místě S2' před vstupem do buňky. Tato částečná proteolýza S proteinu umožní fúzi virového obalu s cytoplazmatickou membránou hostitelské buňky a virová genomová RNA se tak rovnou uvolní do cytosolu, čímž se vyhýbá antivirovému účinku IFITM proteinů (transmembránové proteiny indukované interferonem), které se nachází v endozomech. Druhým způsobem, kterým koronavirus může vstoupit do buňky, je tzv. pozdní cesta. Jedná se o endocytózu, při níž se viriony dostávají do buňky v endozomech. Zde jsou přítomné katepsiny, které štěpí S protein, a IFITM proteiny, které působí proti virové infekci. Fúzí virové membrány s membránou endozomů proniká genom koronaviru do cytosolu.<sup>3,12,16</sup>

Po uvolnění virové RNA do cytoplazmy následuje její vazba na hostitelský ribozom a translace. Při translaci se tvoří polypeptidy, z nichž proteolytickým štěpením vznikají nestrukturální proteiny zahrnující replikační komplex včetně RdRp. Při syntéze nové genomové RNA nejprve RdRp zreplikuje původní genomovou +ssRNA za vzniku tzv. pomocného vlákna RNA s negativní polaritou, které slouží jako templát pro namnožení dalších genomových a subgenomových +ssRNA. Subgenomové mRNA (messengerová RNA) jsou přepsány do strukturálních proteinů S, M a E v endoplazmatickém retikulu a strukturálního proteinu N v cytoplazmě. V cytoplazmě dochází ke spojení nové virové RNA s N proteinem za vzniku nukleokapsidy, která se spojuje s proteiny S, E a M v intermediálním kompartmentu mezi endoplazmatickým retikulem a Golgiho aparátem (ERGIC). Následuje pučení za vzniku Golgiho sekrečních vezikulů obsahujících nové virové partikule, které jsou z buňky uvolněny buď pomocí exocytózy nebo při její apoptóze. (Viz obr. 2.) Nové viriony mohou infikovat další buňky nebo se při výdechu dostat do ovzduší a infikovat vnímavé jedince. Porozumění replikačnímu cyklu SARS-CoV-2 umožní určit konkrétní děje cyklu, do kterých lze terapeuticky zasáhnout.<sup>3,8,12,17</sup>



**Obrázek 2: Replikační cyklus SARS-CoV-2.<sup>17</sup>**

(1) Navázání SARS-CoV-2 pomocí S proteinu na ACE2 receptor a vstup viru do buňky pomocí endocytózy zprostředkované receptorem. (2) Uvolnění genomové RNA viru a její navázání na hostitelský ribozom. (3) Translace virové genomové RNA do proteinů RdRp. (4) Syntéza nové genomové RNA pomocí RdRp. (5) Transkripce +ssRNA do subgenomových mRNA. (6) Translace subgenomových mRNA do strukturálních proteinů S, M, E a N. (7) Spojení proteinů S, E a M s nukleokapsidou v intermediálním kompartmentu mezi endoplazmatickým retikulem a Golgiho aparátem (ERGIC). (8) Vznik zralého virionu uvnitř Golgiho vezikulu. (9) Uvolnění virové částice z buňky pomocí exocytózy.<sup>3,17</sup>

Použité zkratky: +ssRNA – jednovláknová RNA s pozitivní polaritou, ACE2 – angiotenzin konvertující enzym 2, E protein – obalový (envelope) protein, ERGIC – intermediální kompartment mezi endoplazmatickým retikulem a Golgiho aparátem, M protein – membránový protein, mRNA – messengerová ribonukleová kyselina, N protein – nukleokapsidový protein, RdRp – RNA-dependentní RNA polymeráza, S protein – spike („hrotový“) protein, SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem

ACE2 je důležitou komponentou renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), který v lidském těle udržuje homeostázu na základě regulace koncentrace minerálů, objemu extracelulární tekutiny a krevního tlaku. Receptory ACE2 se nachází téměř ve všech typech tkání, z nichž se nejhojněji vyskytují v plicích, srdci, ledvinách, mozku, cévách a střevech. Jednou z hlavních součástí RAAS je ACE přeměňující angiotenzin I na angiotenzin II, který vzniká ve velkém množství v plicích, způsobuje vazokonstrikci a má prozánětlivé vlastnosti. ACE2 působí vůči této reakci protichůdně – štěpí angiotenzin I a angiotenzin II na angiotenzin 1-9 a angiotenzin 1-7, které způsobují vazodilataci, regulují propustnost endotelu a mají protizánětlivé a antioxidační účinky, čímž protektivně působí v životně důležitých orgánech, především v srdci a plicích. ACE2 tedy funguje jako negativní regulátor RAAS.<sup>3,8,16,18</sup>

Během infekce SARS-CoV-2 virus kompetuje s angiotenzinem II o vazbu na receptor ACE2. V důsledku vazby S proteinu viru na ACE2 dochází k akumulaci angiotenzinu II (protektivní funkce ACE2 je inhibována), která způsobí lokální vazokonstrikci, narušení funkce endotelu a vytvoření prozánětlivého prostředí. Při rozvinutí systémového zánětu se organismus snaží vyrovnat nadměrný účinek angiotenzinu II zvýšením exprese ACE2, která však vede k poskytnutí dalších vazebných míst pro SARS-CoV-2 v dalších tkáních a k usnadnění vstupu viru do buněk. Podle míry exprese ACE2 v různých tkáních lze identifikovat orgány, které jsou ve vyšším riziku infekce – respirační trakt, srdce, ledviny a střeva jsou k infekci náchylnější, protože jsou zde receptory ACE2 zastoupeny ve značném množství, naopak v játrech, žaludku a na krevních elementech je jejich počet malý, a tudíž nejsou v takovém riziku napadení virem SARS-CoV-2.<sup>3,8,16,18</sup>

Replikace SARS-CoV-2 probíhá nejprve v horních cestách dýchacích vedoucí ke vzniku slizniční infekce. U těžších případů virus proniká do plic a plicních alveolů, kde se virus dále replikuje. Infekce pneumocytů způsobí rozvoj oxidačního stresu a zánět plic, při kterém dochází k poškození plicního parenchymu a nekróze. Zvýšená propustnost endotelu a epitelu vede k hromadění alveolární tekutiny bohaté na proteiny za vzniku edému v intersticiu a v místě výměny plynů. Plicní edém tak naruší výměnu plynů v alveolech, což má za následek vznik hypoxémie, narušení exkrece oxidu uhličitého a rozvoj syndromu akutní dechové tísně (ARDS). V histopatologickém pitevním nálezu je patrné zjizvení a fibróza plicní tkáně. Možná je i přítomnost difúzního alveolárního poškození vyznačujícího se tvorbou hyalinních membrán, které obsahují fibrin a několik velkých mnohojaderných buněk.<sup>5,8,19,20</sup>

V případě rozsáhlé infekce plicní tkáně způsobené SARS-CoV-2, může virus v důsledku zvýšené permeability proniknout do krevního řečiště. Vzniklá virémie způsobí rozšíření viru oběhovým systémem do dalších orgánů. Vzhledem ke značné expresi ACE2 ve většině tkání, může virus cirkulující v krvi napadat řadu různých typů buněk, včetně buněk životně důležitých orgánů. Takto rozšířená infekce vede k vystupňované imunitní reakci, rozvoji masivního zánětu, tzv. „cytokinové bouři“ (spojené s ARDS) a může vyústit



až v multiorgánové selhání. Tento systémový zánět je charakterizován lymfopenií, neutrofilii, zvýšeným NLR, zvýšenou hodnotou CRP a zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů, především interleukinu (IL) 6 a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)  $\alpha$ . Zánět endotelu navíc způsobí jeho dysfunkci a pravděpodobně aktivuje nadměrnou produkci trombinu, čímž vyvolá hyperkoagulační stav. Ten vede ke vzniku množství trombóz, které mohou způsobit hlubokou žilní trombózu, plicní embolii, cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu. Nadměrná aktivace koagulace spojená s výraznou spotřebou krevních destiček a koagulačních faktorů a následnou fibrinolýzou se může u některých pacientů se závažnou formou onemocnění rozvinout v diseminovanou intravaskulární koagulaci, která se manifestuje spíše trombózou než krvácením.<sup>5,8,18,20,21</sup>

Pro porozumění patogeneze COVID-19 je zásadní znalost průběhu imunitní reakce u infikovaných osob. V počáteční fázi onemocnění se zapojuje vrozená imunita, jejíž odpověď je spuštěna po detekci virových PAMP (molekulární struktury spojené s patogeny) pomocí PRR receptorů (receptory rozpoznávající molekulární vzory), které se nachází ve všech buňkách. Konkrétně se jedná o receptory TLR (receptory typu Toll) 3, 7 a 9 vázané v buněčné membráně a receptory podobné RIG-I (gen I indukovatelný kyselinou retinovou) rozptýlené v cytoplazmě. Aktivace TLR receptorů spouští signální kaskádu, která vede k aktivaci transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B (nukleární faktor kappa B) a jeho translokaci do jádra, kde je zahájena exprese genů kódující prozánětlivé cytokiny. Stimulací RIG-I receptorů se iniciuje transkripce genů kódující interferony (IFN). Interferony se vážou na receptory buněk v okolí, které dosud nebyly virem napadeny a aktivují signální dráhu JAK-STAT (signální dráha, které se účastní Janusovy kinázy, signální transduktory a aktivátory transkripce) vedoucí k produkci proteinů s antivirovými účinky. Mezi takové proteiny patří ribonukleázy štěpící virovou RNA a látky inhibující proteosyntézu virových bílkovin. Interferony I. a III. třídy produkují všechny buňky v lidském organismu a hrají zásadní roli v obraně proti virové infekci. Do interferonů I. třídy se řadí IFN- $\alpha$  a IFN- $\beta$  a do interferonů III. třídy se řadí IFN- $\lambda$ . IFN- $\lambda$  jsou produkovány hlavně epitelovými buňkami a zvyšují ochrannou funkci epitelu proti virové infekci.<sup>5,8,22</sup>

Po zahájení imunitní reakce je SARS-CoV-2 schopen potlačit interferonovou odpověď pomocí některých svých nestrukturálních proteinů a akcesorních faktorů. Konkrétně se jedná o PLpro, která v buňce inhibuje signální dráhu interferonů I. třídy. Z akcesorních faktorů, které narušují působení interferonů I. třídy, to jsou ORF8 a ORF9b. ORF8 navíc snižuje expresi HLA molekul I. třídy, čímž tlumí antigenní prezentaci. SARS-CoV-2 také vstupuje do buňky především výše zmíněnou časnou cestou, při níž virová genomová RNA rychleji proniká do cytosolu a endozomy, ve kterých se nachází katepsiny a IFITM proteiny, se do této cesty vstupu nezapojují. Virus tak obchází účinek IFITM proteinů, které by jinak v odpovědi na interferonovou stimulaci zabránily jeho průniku přes cytoplazmatickou membránu do hostitelské buňky.<sup>3,5,23</sup>

Během počáteční fáze infekce tedy SARS-CoV-2 zápasí se složkami přirozené imunity o prosazení v tomto střetu. Pokud v časně fázi onemocnění COVID-19 nastoupí interferonová odpověď rychle a v dostatečné síle, může u jinak zdravých osob s nižší virovou náloží představovat efektivní obranný mechanismus v boji s infekcí vedoucí k eliminaci viru a nejvýše mírným projevům onemocnění. U pacientů se závažným průběhem COVID-19 většinou podmíněným vyšším věkem anebo danými komorbiditami (včetně geneticky podmíněných defektů v systému IFN I. třídy, neutralizačních autoprotilátek proti IFN I. třídy), mechanismy přirozené imunity nestačí k zneškodnění SARS-CoV-2 (produkce interferonů I. třídy může u starších osob nastupovat později) a virus v poškozené tkáni přetrvává. V poraněné tkáni se zvyšuje množství prozánětlivých DAMP (molekulární vzory spojené s poškozením) jako jsou ATP (adenosintrifosfát) a nukleové kyseliny, které se uvolňují z napadených buněk. Přítomnost DAMP atrahuje k místu zánětu neutrofilie a makrofágy polarizované do subsetu M1, které společně s infikovanými buňkami produkují prozánětlivé cytokiny (zejména IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ , G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a řadu chemokinů). V důsledku přítomnosti velkého množství virových proteinů (danou schopností viru rychle se množit) a zároveň nedostatečného podání informace o intracelulární infekci pomocí interferonů dochází k dysregulaci imunitní reakce. Tato dysregulace spočívá v nadměrné produkci uvedených prozánětlivých cytokinů, čímž se stále více stimulují imunitní reakce vedoucí k excesivnímu zánětu a výše zmíněné cytokinové bouři. Porucha regulace imunitního systému u infekce SARS-CoV-2 může i objasňovat laboratorní nálezy spojené s touto infekcí, které jsou však charakteristické pro infekce vyvolané bakteriemi – lymfopenii, neutrofilii a elevaci CRP.<sup>5,8,16,22-25</sup>

Posledními složkami, které na základě cytokinové signalizace migrují do místa zánětu jsou buňky specifické imunity – T a B lymfocyty. Cytotoxické T lymfocyty pomocí perforinů a granzymu B přímo ničí infikované buňky na základě rozeznání antigenů, které tyto buňky předkládají na HLA (lidské leukocytární antigeny) molekulách I. třídy. Na napadené buňky působí cytotoxicky také NK buňky a přirozené lymfoidní buňky, které se řadí do vrozené imunity. Naivní pomocné T lymfocyty (Th lymfocyty) pomocí svých TCR receptorů (T-buněčný receptor) rozpoznávají virové antigenní peptidy, které jsou předkládány antigen prezentujícími buňkami (dendritickými buňkami) ve vazbě na HLA molekuly II. třídy. Za přítomnosti příslušných cytokinů dojde k aktivaci naivních Th lymfocytů, jejich klonální expanzi a polarizaci do Th1 subsetu, které řídí cytotoxické reakce a Th2 subsetu, které regulují protilátkovou odpověď. B lymfocyty detekují přímo nativní antigeny viru pomocí BCR receptorů (B-buněčný receptor) a reagují na ně produkcí protilátek třídy IgM, které se v organismu objevují přibližně za týden od vzniku infekce. Izotypový přesmyk B lymfocytů nutný pro tvorbu protilátek třídy IgG a IgA vyžaduje ještě druhý signál zprostředkovaný Th2 lymfocyty. Neutralizační protilátky proti SARS-CoV-2 schopné virus zneškodnit jsou namířené proti S proteinu a N proteinu. Při jejich vazbě na S protein zabraňují jeho interakci

s ACE2 receptorem a tím vstupu viru do buňky. Pokud se vážou na N protein, zabraňují uvolnění virové RNA a tím následné translaci. Neutralizační protilátky lze v séru detekovat v rozmezí 7 až 15 dnů od počátku infekce a předpokládá se, že v lidském těle přetrvávají až 94 dní po infekci a tím poskytují do této doby ochranu před infekcí SARS-CoV-2. Podle přítomnosti, resp. titru protilátek v séru však nelze odhadnout stupeň celkové ochrany organismu před infekcí SARS-CoV-2, protože na jejich hladinu ve vzorku má vliv řada faktorů (doba odběru od počátku příznaků, interindividuální variabilita v produkci protilátek). Také metody používané pro jejich stanovení nezohledňují stav buněčné imunity – funkční schopnost paměťových T a B lymfocytů, které mohou kompenzovat nižší titry protilátek na základě rychlé klonální expanze po opětovném setkání s antigenem a produkce většího množství protilátek. Neexistují všeobecně uznávané hodnoty titerů protilátek, které by poskytly spolehlivou ochranu před infekcí SARS-CoV-2.<sup>1,5,8,16,22,26</sup>

### **3.2.2 Klinický obraz a formy onemocnění**

Onemocnění COVID-19 je vysoce infekční onemocnění respiračního systému s akutním průběhem. Průběh a klinické symptomy této nemoci jsou velmi rozmanité a závisí na věku, pohlaví a celkovém aktuálním zdravotním stavu daného člověka vystaveného infekci, na jeho případných komorbiditách a schopnosti jeho imunitního systému účinně eliminovat virovou infekci. Nejčastěji se COVID-19 projevuje suchým dráždivým kašlem, horečkou, bolestí svalů a kloubů, únavou a dušností. Dalšími příznaky s menší frekvencí výskytu jsou bolest v krku, bolest hlavy, ztráta čichu a chuti, nevolnost, zvracení a průjem. Klinické formy COVID-19 se klasifikují podle závažnosti průběhu onemocnění na asymptomatickou nebo presymptomatickou formu, mírnou, středně závažnou, závažnou a kritickou formu. Asymptomatická forma probíhá bez klinických příznaků po celou dobu infekce a představuje asi 20 % všech zaznamenaných onemocnění. U presymptomatické formy dochází časem k rozvinutí projevů onemocnění. Většina pacientů (asi 80 %) se symptomy COVID-19 prodělává mírnou formou onemocnění, která je charakterizována přítomností alespoň jednoho z výše uvedených příznaků, ovšem bez dušnosti a průkazu pneumonie z rentgenového (RTG) vyšetření. Léčba těchto pacientů probíhá většinou ambulantně bez nutnosti hospitalizace. Středně závažná forma zahrnuje kromě zmíněných symptomů i dušnost a pneumonii (nejčastější orgánový příznak), přičemž saturace hemoglobinu kyslíkem ( $SpO_2$ ) je nad nebo rovna 94 % na vzduchu. Pacienti se středně těžkým onemocněním mohou být indikováni k hospitalizaci. Při závažném průběhu je v důsledku pneumonie poškozena již více jak polovina plicní tkáně,  $SpO_2$  je pod 94 %, je přítomna výrazná dušnost a tachypnoe s dechovou frekvencí nad 30 dechů za minutu. Takový stav vyžaduje oxygenoterapii. U pacientů s kritickým průběhem nemoci dochází k rozvoji ARDS s nutností hospitalizace na JIP a zavedení umělé plicní ventilace. Kritická forma se může také projevit septickým šokem nebo multiorgánovým selháním. U hospitalizovaných pacientů se mohou vyvinout

komplikace, které nejsou spojené s respiračním selháním. Jedná se o kardiovaskulární poruchy představující dysrytmie a kardiomyopatie, tromboembolická onemocnění zahrnující hlubokou žilní trombózu, plicní embolii, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu, akutní renální selhání spojené se vznikem Fanconioho syndromu.<sup>1,3,5,10,12,24,27</sup>

Symptomy infekce se u dětí s COVID-19 objevují jen zřídka a pokud se onemocnění projeví, jeho průběh je mírný. Pouze ve vzácných případech je nutná hospitalizace. U dětí se závažným onemocněním COVID-19 byl popsán multisystémový zánětlivý syndrom dětí, který se svými příznaky podobá Kawasakiho nemoci nebo syndromu toxického šoku (vysoká teplota, vyrážka, erytém, malinový jazyk, gastrointestinální potíže). Spektrum klinických příznaků u těhotných žen s COVID-19 se neliší od projevů nemoci u negravidních žen. Těhotné ženy jsou však ve vyšším riziku závažného průběhu onemocnění vyžadující intenzivní péči. Přenos viru během těhotenství z infikované matky na plod je velmi nepravděpodobný, k infekci novorozence od SARS-CoV-2 pozitivní matky může dojít v důsledku úzkého kontaktu. Těhotné a kojící ženy mohou být očkovány proti COVID-19.<sup>1,3,12</sup>

### **3.2.3 Rizikové faktory závažného průběhu onemocnění**

Riziko závažného průběhu COVID-19 obecně vzrůstá s věkem a s mírou exprese ACE2 receptoru v organismu (vyšší exprese receptoru ACE2 znamená vyšší vnímavost člověka k infekci SARS-CoV-2). Zvýšená exprese ACE2 receptoru je spojená s mužským pohlavím a řadou onemocnění jako je obezita, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, respirační (chronická obstrukční plicní nemoc) a kardiovaskulární (ischemická choroba srdeční) nemoci. Důvodem závažného průběhu onemocnění může být také těhotenství, imunodeficience, nádorová onemocnění a kouření.<sup>1,5,8,12,18,19,28</sup>

Nižší exprese ACE2 u žen, než u mužů je dána rozdílnou výbavou pohlavních hormonů a může být vysvětlena negativní regulací aktivity ACE2 receptorů ženskými pohlavními hormony. Zároveň imunitní systém žen poskytuje silnější protilátkovou a buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď, která spočívá ve větším počtu a vyšší aktivitě jejich imunitních buněk, než mají muži. Před excesivním zánětem jsou naopak ženy chráněny protizánětlivým účinkem estrogenů inhibující prozánětlivé cytokiny IL-1 a IL-6. Z těchto důvodů jsou proto muži ve vyšším riziku závažného průběhu nemoci než ženy.<sup>19,29</sup>

U onemocnění jako je obezita, diabetes, arteriální hypertenze, respirační a kardiovaskulární onemocnění je nadměrná exprese ACE2 receptorů indukována jako vyvažující děj při nadměrné aktivaci ACE a produkci prozánětlivého angiotenzinu II u těchto onemocnění. To se děje za účelem zvýšení hladiny angiotenzinu 1-9 a angiotenzinu 1-7 s protizánětlivými účinky. Takový stav se zvýšeným množstvím angiotenzinu II nejen potencuje rozvoj zánětu, ale také vstup SARS-CoV-2 do dalších buněk s vystupňovanou expresí receptorů ACE2, čímž se zvyšuje závažnost průběhu COVID-19.<sup>18,25</sup>

## 3.3 Diagnostika COVID-19

### 3.3.1 Laboratorní vyšetření

Laboratorní diagnostika onemocnění COVID-19 zahrnuje metody molekulárně genetické, z nichž je základním testem pro diagnostiku onemocnění polymerázová řetězová reakce v reálném čase spojená s reverzní transkripcí (rRT-PCR) a metody imunologické, do kterých se řadí antigenní testy a vyšetření protilátek. Vyšetření protilátek však neslouží primárně k diagnostice onemocnění. Doplnujícími laboratorními testy je vyšetření hematologických a biochemických parametrů.<sup>3,9,30</sup>

#### 3.3.1.1 rRT-PCR testy

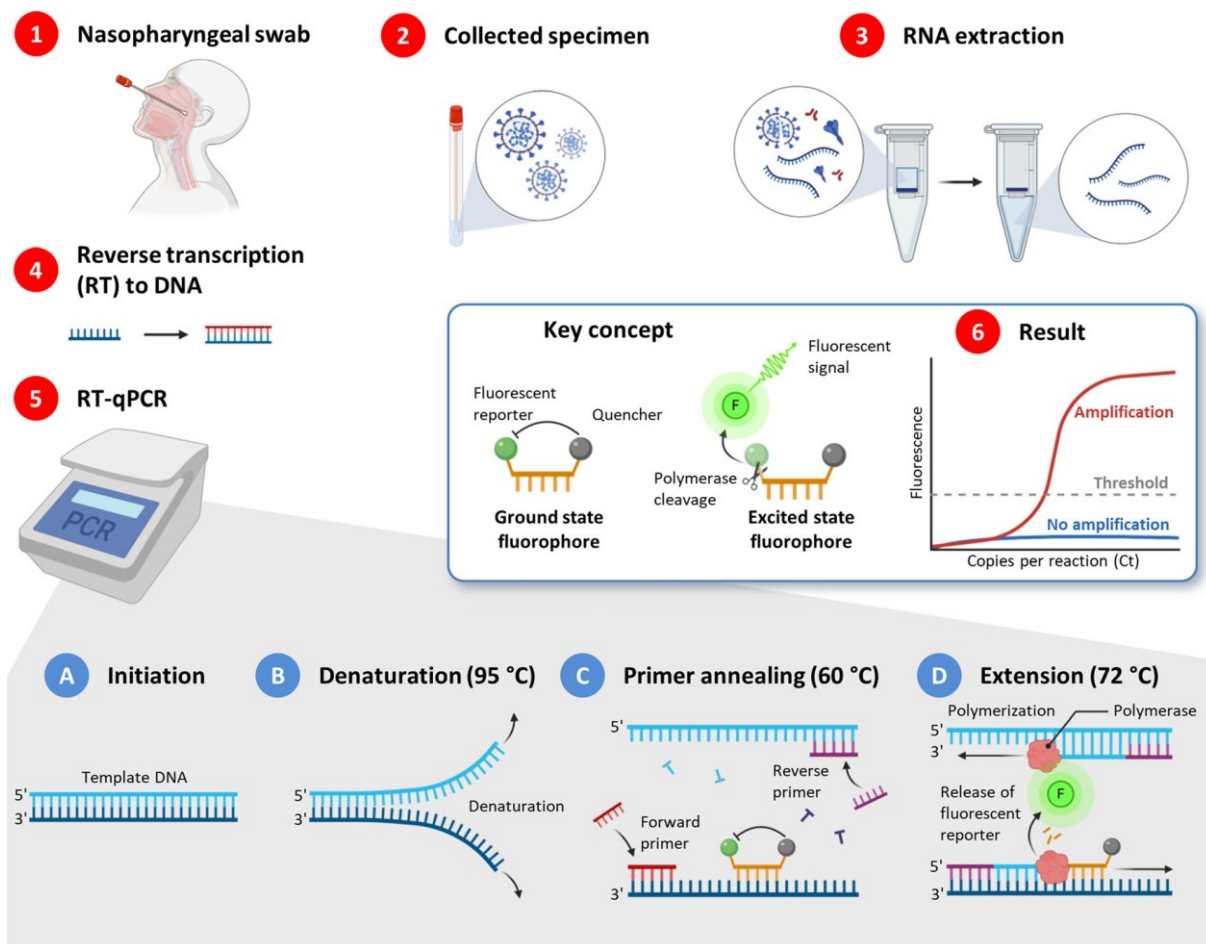
rRT-PCR je zlatým standardem pro diagnostiku COVID-19 a spočívá v přímém průkazu virové RNA. Pro tento test se používají vzorky získané z horních cest dýchacích, nejčastěji stěry z nasofaryngu. Lze také využít stěry z orofaryngu, stěry z přední části nosu nebo sliny. Pokud se jedná o pacienta na umělé plicní ventilaci, doporučuje se provést odběr vzorku z dolních cest dýchacích, přednostně odběr tracheálního aspirátu, je možné provést také bronchoalveolární laváž.<sup>3,9</sup>

Před provedením vlastní rRT-PCR reakce je nutná úprava vzorku, která spočívá v extrakci virové RNA z hostitelských buněk. Pro uvolnění virové RNA jsou nejprve hostitelské buňky podrobené lýze, k níž se v klinických laboratořích běžně využívá enzymatické štěpení. Následuje purifikace RNA, která zajistí odstranění buněčných zbytků a kontaminant, které by mohly inhibovat rRT-PCR reakci. Pro purifikaci RNA se využívají magnetické nanočástice s tenkou povrchovou vrstvou oxidu křemičitého, které jsou součástí automatických analyzátorů.<sup>9</sup>

V prvním kroku rRT-PCR je virový RNA templát pomocí reverzní transkriptázy přepsán do komplementární DNA (cDNA), jejíž syntéza začíná navázáním reverzního primeru na RNA. Následně reverzní transkriptáza pomocí své exoribonukleázové aktivity odstraní RNA templát a po navázání přímého primeru na cDNA dosyntetizuje pomocí své DNA polymerázové aktivity druhé vlákno DNA. Nově vzniklé molekuly dvouvláknové DNA slouží jako výchozí molekuly pro amplifikaci specifických úseků. rRT-PCR test u SARS-CoV-2 konkrétně cílí např. na gen pro obalový protein E, gen pro RNA-dependentní RNA polymerázu nebo na geny pro nukleokapsidové proteiny N1 a N2.<sup>9,17,30,31</sup>

Ve druhém kroku probíhá cyklus reakcí charakteristických pro samotnou PCR reakci – denaturace, při které se za vysoké teploty (cca 95 °C) rozpojí dvouvláknová DNA na jednotlivá vlákna; hybridizace (angl. „annealing“), při které nasednou primery na zpřístupněná vlákna DNA (za teploty cca 50-60 °C); extenze, při které dochází k syntéze sledovaného specifického úseku DNA (přepsaného z původního sledovaného genu na RNA)

pomocí termostabilní DNA polymerázy a deoxynukleosidtrifosfátů (za teploty cca 60-72 °C). Změnu teploty umožňuje termocyklér. Aby rRT-PCR mohla být sledována v tzv. „reálném čase“ (kvantifikace narůstajícího množství PCR produktu probíhá během reakce) je třeba do reakce přidat látku generující fluorescenční záření. K tomu se využívá značená sonda představující krátký oligonukleotid, který se komplementárně a specificky váže na sekvenci v amplifikovaném úseku při hybridizaci. Na obrázku č. 3 je znázorněna hydrolyzační sonda, která je duálně značená – na 5' konci má navázaný fluorofof tzv. „zářič“ (angl. „reporter“) a na 3' konci má navázaný tzv. „zhášeč“ (angl. „quencher“). Ve fázi hybridizace je fluorescence zářiče maskována zhášečem díky své vzájemné blízkosti. Ve fázi extenze při procesu polymerace, DNA polymeráza uplatňuje svoji exonukleázovou aktivitu ve směru 5'→3', která zajišťuje hydrolytické rozštěpení sondy. Tím dochází k oddálení fluorofofu od zhášeče, jeho excitaci a emisi fluorescenčního záření, které je detekováno termocyklérem. Při každém cyklu se množství DNA zdvojnásobí. Pokud vzorek obsahuje RNA SARS-CoV-2, amplifikace testované sekvence DNA (resp. testovaného genu na RNA) probíhá do doby, kdy se vytvoří takové množství DNA, které vyvolá fluorescenční signál detekovatelný termocyklérem. Pořadí cyklu, při kterém fluorescenční signál překročil definovanou prahovou hodnotu detekovatelnou termocyklérem, se nazývá „cycle threshold“ značené  $C_T$ . Jinými slovy,  $C_T$  je počet cyklů potřebných k namnožení původního množství nukleové kyseliny ve vzorku (obvykle 30–40 cyklů), aby termocyklér detekoval fluorescenci. Proto je hodnota  $C_T$  nepřímo úměrná původnímu množství nukleové kyseliny ve vzorku. Nízké  $C_T$  ukazuje na přítomnost mnoha molekul RNA ve vzorku, tudíž velkou virovou nálož, vysoké  $C_T$  naopak malou virovou zátěž, která může značit časnou nebo pozdní fázi onemocnění nebo může být způsobená např. nedostatečným odběrem vzorku. Výsledky testu se tak pomocí hodnot  $C_T$  interpretují jako pozitivní, negativní nebo neurčité. Hodnota  $C_T$  však nekoreluje s infekčností vyšetřovaného nebo s potenciálem šíření viru, protože přítomnost RNA SARS-CoV-2 ve vzorku ještě nemusí znamenat, že u vyšetřovaného probíhá aktivní infekce (RNA viru může přetrvávat v těle dlouho po prodělání infekce, přičemž daný člověk již není považován za infekčního). rRT-PCR testy poskytují ze všech testů nejvyšší senzitivitu a specificitu. Pozitivní výsledek tedy značí, že k infekci SARS-CoV-2 došlo, negativní výsledek ale nemusí vždy znamenat, že infekce neprobíhá. Proto se u pacientů s významným podezřením na COVID-19 doporučuje provést test znovu za 1 až 3 dny. Pozitivní výsledek zopakovaného testu pak potvrzuje diagnózu COVID-19. Samotný rRT-PCR trvá 4–6 hodin, ale doba od odběru vzorku po nahlášení výsledků může zabrat více než 24 hodin z důvodu časově náročné dopravy vzorku do laboratoře. Další nevýhodou molekulárních testů obecně je jejich vyšší cena, potřeba speciálního instrumentálního vybavení a odborných pracovníků, proto je nelze provádět mimo laboratoř. <sup>1,3,9,12,17,26,30,31</sup>



**Obrázek 3: Princip rRT-PCR testu.<sup>17</sup>**

(1) Výtěr z nasofaryngu. (2) Odebraný vzorek. (3) Extrakce RNA. (4) Reverzní transkripce virové templátové RNA do DNA. (5) Cyklus jednotlivých kroků PCR reakce: (B) denaturace, (C) hybridizace, (D) extenze. Někdy literatura uvádí jako první krok PCR iniciaci denaturace (A). (6) Výstup rRT-PCR reakce – graf amplifikační křivky vyjadřující závislost intenzity fluorescence na počtu proběhlých cyklů rRT-PCR reakce ( $C_T$ ). Šedivá přerušovaná přímka označuje definovanou prahovou hodnotu pro detekci fluorescenčního signálu (threshold). Modrá křivka značí, že v daném vzorku není přítomna RNA SARS-CoV-2, protože nedošlo k amplifikaci, tudíž není detekována fluorescence a vzorek je označen jako negativní. Červená křivka naopak představuje pozitivní výsledek rRT-PCR – došlo k amplifikaci testovaného genu SARS-CoV-2 a fluorescenční signál překročil prahovou hodnotu. Amplifikační křivka má sigmoidální tvar a skládá se z exponenciální fáze, lineární fáze a plató fáze.<sup>32</sup>

Použité zkratky:  $C_T$  – pořadí cyklu, při kterém fluorescenční signál překročil definovanou hraniční hodnotu (cycle threshold), F – fluorofor, RNA – ribonukleová kyselina, rRT-PCR – polymerázová řetězová reakce v reálném čase spojená s reverzní transkripcí také označovaná jako RT-qPCR (kvantitativní polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkripcí), SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem

### 3.3.1.2 Sekvenování nové generace

V klinické praxi se sekvenování využívá pro identifikaci varianty SARS-CoV-2, podle které se také rozhoduje o výběru vhodných léčebných monoklonálních protilátek. Konkrétně se jedná o rozlišení variant delta a omikron, kdy varianta omikron je rezistentní vůči většině dostupných monoklonálních protilátek. Detekce mutací je také důležitou informací, kterou je nutné zohlednit při vývoji diagnostických testů, antivirotik a vakcín.

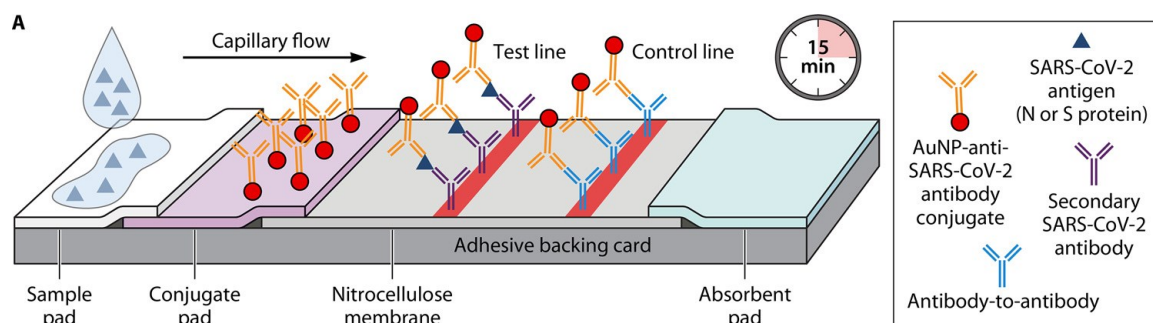
### 3.3.1.3 Antigenní testy

Antigenní testy zajišťují přímý průkaz proteinů SARS-CoV-2. Jedná se o rychlé, levné testy jednoduché na provedení (výsledek je zhruba do 15 minut) s možností jejich využití i mimo laboratoře, které mají v porovnání s rRT-PCR testy nižší senzitivitu. Negativní výsledek je tedy u symptomatických pacientů nutné potvrdit rRT-PCR testem. Pozitivní výsledek může ukazovat na aktivní infekci SARS-CoV-2 a u asymptomatických pacientů je rovněž třeba potvrdit rRT-PCR testem. Přestože mají antigenní testy nižší detekční limit ( $10^5$ - $10^6$  kopií/ml) než molekulární testy ( $10^2$ - $10^3$  kopií/ml), mají pro triáž pacientů s COVID-19 podstatný význam. Studie ukázaly, že u osob s virovou náloží menší než  $10^6$  kopií/ml je přenos infekce SARS-CoV-2 na další osoby nepravděpodobný, což prokazuje význam antigenních testů pro rychlou identifikaci infekčních jedinců. Antigenní testy také sloužily pro pravidelné testování populace se záměrem odhalit asymptomatické přenašeče. Materiálem používaným pro antigenní testy jsou stěry z nasofaryngu, orofaryngu, přední části nosu a sliny. Nejčastěji antigenní testy cílí na detekci N proteinu nebo S proteinu.<sup>1,3,12,26,30,33,34</sup>

Většina používaných antigenních testů využívá metodu LFIA (imunoanalýza s laterálním tokem), která je založená na imunochromatografickém principu kombinujícím princip afinitní chromatografie a enzymové imunoanalýzy s enzymem vázaným na imunosorbent (ELISA). Jedná se o kvalitativní analýzu (prokazuje se pouze přítomnost virového antigenu), při které imunologická reakce probíhá na reagenčním proužku vloženém do plastové kazety. Tekutý vzorek se jednoduše nadávkuje do jamky v kazetě a díky kapilárním silám začne migrovat k druhému konci kazety. Pokud vzorek obsahuje vyšetřované antigeny, navážou se tyto antigeny na specifické monoklonální protilátky značené koloidním zlatem (na tzv. konjugát). Celý komplex v kazetě migruje až do místa, ve kterém jsou na nitrocelulóзовé membráně imobilizované specifické sekundární protilátky proti virovému antigenu. Na tyto protilátky se váže komplex antigenu s konjugátem, což se projeví vznikem barevné linky na reagenčním proužku. Jako kontrola, že test funguje správně, slouží reakce, při které se značené monoklonální protilátky vážou na imobilizované izotypově specifické protilátky namířené proti Fc fragmentu monoklonálních protilátek. K této reakci musí dojít vždy (v přítomnosti i nepřítomnosti antigenu), aby byla zajištěna validita testu. Testy lze odečíst vizuálně



a provést buď v laboratoři nebo jako POCT (point of care testing – testování v místě péče o pacienta). Výsledky se interpretují jako pozitivní, pokud se na proužku objeví dvě linie, negativní, pokud se zobrazí pouze kontrolní linie a neplatné, pokud se kontrolní linie nezobrazí. (Viz obr. 4.)<sup>9,30,31,35</sup>



**Obrázek 4: Princip LFIA metody – antigenní test.<sup>9</sup>**

Na obrázku je ve vzorku přítomen antigen SARS-CoV-2, proto se na reagenčním proužku zobrazily dvě linie – testovací a kontrolní.

Použité zkratky: AuNPs – nanočástice koloidního zlata (colloidal gold nanoparticles), Fc fragment – krystalizovatelný fragment, LFIA – imunoanalýza s laterálním tokem, N protein – nukleokapsidový protein, S protein – spike („hrotový“) protein, SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem

#### 3.3.1.4 Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2

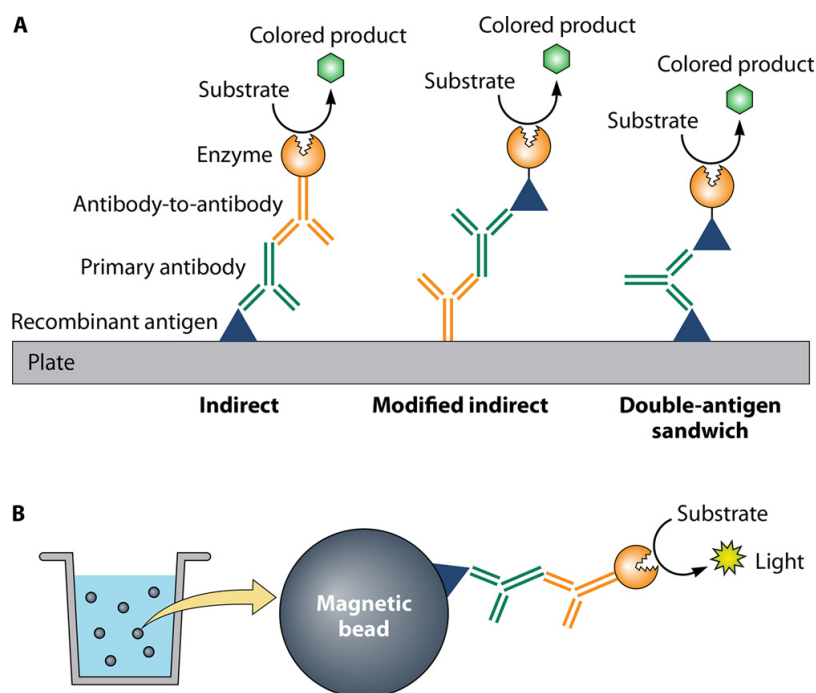
K vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 je pacient indikován při diagnostice multisystémového zánětlivého syndromu nebo před podáním monoklonálních protilátek. U imunokompromitovaných pacientů se detekují protilátky proti S proteinu k posouzení síly imunitní odpovědi. Pokud je hladina protilátek nízká, připadá v úvahu preexpoziční profylaxe tixagevimabem/cilgavimabem. Vyšetření protilátek se také provádí v případech, kdy u pacienta přetrvávají typické příznaky pro infekci SARS-CoV-2, ale rRT-PCR testy vychází opakovaně negativně. Pro diagnostiku akutní infekce SARS-CoV-2 je vyšetření protilátek nevhodné a nepoužívá se, protože jejich přítomnost a koncentrace ve vzorku závisí na mnoha faktorech (době, kdy byl vzorek odebrán od propuknutí příznaků, protože hladiny protilátek se v průběhu nemoci mění; interindividuální variabilitě v jejich produkci). Stanovení protilátek také nelze využít pro posouzení schopnosti imunitního systému zabránit reinfekci, protože přítomnost protilátek nemusí znamenat dostatečnou ochranu před další infekcí virem, a naopak nízké titry protilátek neznamenají jednoznačně malou ochranu před reinfekcí (pacient může mít dobrou buněčnou imunitu). Nejsou stanoveny hodnoty titrů

protilátek, které by poskytly spolehlivou ochranu před infekcí SARS-CoV-2 a byly by všeobecně akceptované.<sup>3,9,26</sup>

Protilátky se po infekci SARS-CoV-2 v těle tvoří ve 2.–3. týdnu onemocnění a lze je stanovit ze séra nebo z kapilární krve pomocí rychlotestů. IgG protilátky v organismu přetrvávají po dobu 6–9 měsíců a jejich hladina postupně klesá. Nejčastěji se stanovují protilátky IgM, IgG a celkové protilátky, a to proti N proteinu nebo S proteinu. Mezi testy používanými k vyšetření protilátek patří LFIA, ELISA, chemiluminiscenční imunoanalýza (CLIA) a neutralizační testy.<sup>3,9,30,35</sup>

Pro detekci protilátek se běžně využívá nepřímá ELISA, modifikovaná nepřímá ELISA, nebo sendvičová ELISA se dvěma antigeny. (Viz obr. 5.) Nepřímá ELISA se provádí v mikrotitrační destičce s 96 jamkami, jejichž dno je pokryté rekombinantně připravenými virovými antigeny. Do jamek se přidá sérum pacienta a pokud obsahuje specifické protilátky IgM nebo IgG proti SARS-CoV-2, vážou se tyto protilátky na imobilizované antigeny na dně jamek. Následuje promytí jamek pro odstranění nenavázaných protilátek. Poté se do jamek přidají sekundární anti-IgM a anti-IgG protilátky konjugované s enzymem, které se vážou na lidské IgM a IgG protilátky. Přebytek značených protilátek se opět odstraní promytím a přidá se substrát, který je štěpen enzymem za vzniku barevného produktu. Pomocí spektrofotometru se změří absorbance barevného roztoku, z níž se vypočítá koncentrace vyšetřované protilátky. Hodnoty koncentrace protilátek se udávají v jednotkách BAU/ml (jednotky vazebných protilátek – binding antibody unit). Výsledky jsou známe za 1 hodinu až 5 hodin.<sup>3,9,30</sup>

CLIA je sérologická metoda s vysokou senzitivitou, která často využívá jako podklad pro navázání antigenů magnetické částice. Magnetické částice prostřednictvím magnetických sil umožní jednodušší separaci navázaných a nenavázaných vyšetřovaných protilátek a rychlejší průběh reakce díky jejich velké povrchové ploše. Enzymová reakce u CLIA poskytuje chemiluminiscenci, kterou detekuje luminometr v relativních jednotkách světla (RLU – relative light units).<sup>9,30,31</sup>

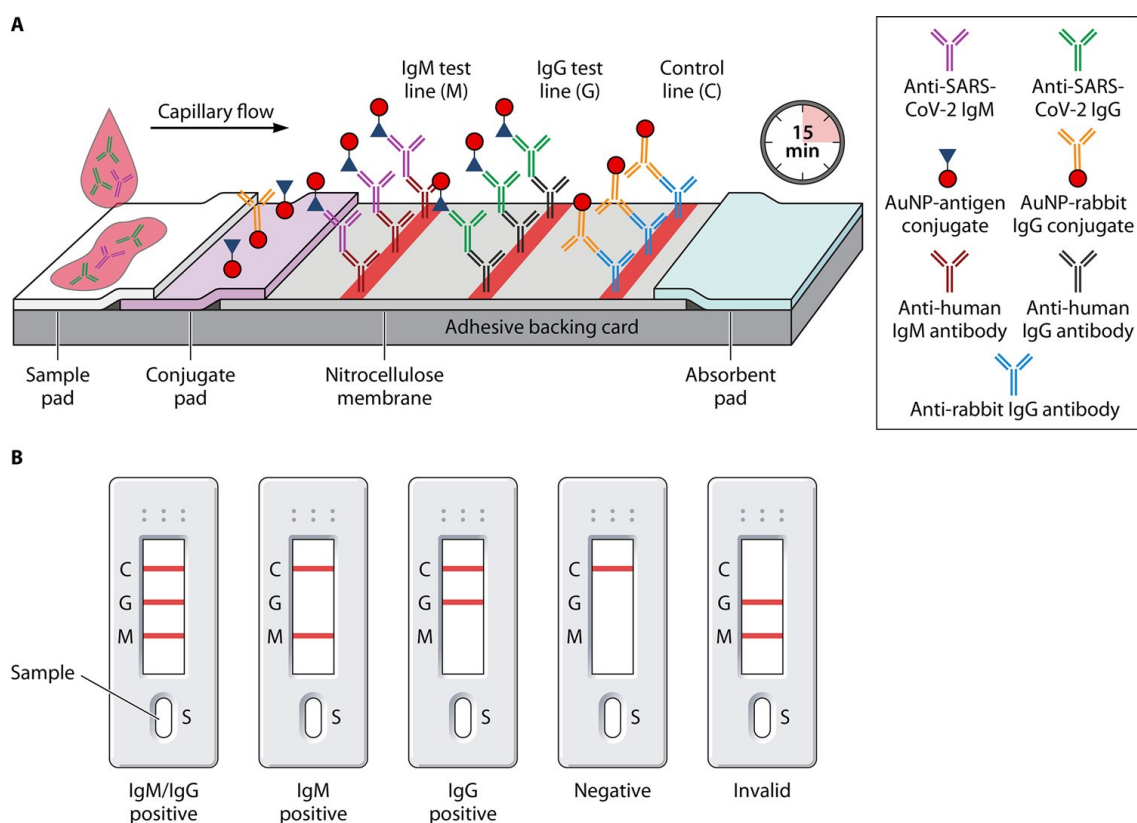


**Obrázek 5: Princip ELISA metody a CLIA metody.<sup>9</sup>**

(A) Běžně používaná uspořádání metody ELISA. Nepřímá ELISA metoda využívá pro vazbu testovaných protilátek rekombinantní antigeny SARS-CoV-2, které jsou imobilizované na dně jamek mikrotitrační destičky. Konjugát představují protilátky značené enzymem, který štěpí substrát za tvorby barevného produktu. U modifikované nepřímé ELISA metody jsou dna jamek pokrytá naopak protilátkami, na které se vážou vyšetřované protilátky. K detekci této vazby se jako konjugát využívá antigen značený enzymem. U sendvičové ELISA metody s dvojitým antigenem se vyšetřované protilátky vážou na rekombinantní antigeny imobilizované na dně jamek. K detekci této vazby se jako konjugát využívá také antigen značený enzymem. (B) CLIA využívající magnetické částice jako podklad pro navázání antigenů, na které se vážou vyšetřované protilátky. Jako konjugát se používá protilátka značená enzymem, který štěpí chemiluminiscenční substrát za produkce chemiluminiscence.

Použité zkratky: CLIA – chemiluminiscenční imunoanalýza, ELISA – enzymová imunoanalýza s enzymem vázaným na imunosorbent SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem

Princip LFIA pro stanovení protilátek je stejný jako pro výše popsany princip LFIA pro stanovení antigenu, liší se pouze v typu použitých konjugátů. Pro detekci testovaných protilátek IgM a IgG se používají anti-IgM a anti-IgG protilátky, které jsou imobilizované na nitrocelulóзовé membráně a jako konjugát se používá rekombinantní antigen SARS-CoV-2 (protein N nebo S), který je značený koloidním zlatem. V reakci je navíc druhý konjugát představující králičí protilátku IgG značenou koloidním zlatem, která se váže na protilátky proti králičím protiláčkám IgG v kontrolní linii. (Viz obr. 6.) Výsledek lze odečíst za přibližně 15 minut.<sup>9,17,30,31</sup>



**Obrázek 6: Princip LFIA metody – vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2.<sup>9</sup>**

(A) Schématické zobrazení LFIA testu pro současnou detekci IgM a IgG protilátek. (B) Možné výsledky LFIA testu: na prvním proužku byly prokázány protilátky IgM a IgG, na druhém proužku pouze protilátky IgM, na třetím proužku pouze protilátky IgG, na čtvrtém proužku nebyly prokázány žádné protilátky a pátý proužek představuje neplatný test, protože se nezobrazila kontrolní linie.

Použité zkratky: AuNPs – nanočástice koloidního zlata (colloidal gold nanoparticles), Ig – imunoglobulin, LFIA – imunoanalýza s laterálním tokem, SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem

Ke stanovení funkční schopnosti protilátek zabránit infekci virem *in vitro* se používají neutralizační testy. U virus-neutralizačního testu se pod mikroskopem sleduje, zda živý SARS-CoV-2 působí cytopatický efekt na buněčnou kulturu. Protože se při tomto testu pracuje s živým virem, je třeba ho provádět v laboratořích s vyšším stupněm biologické bezpečnosti (např. BSL-3). Aby bylo možné provést neutralizační test pro SARS-CoV-2 v laboratořích BSL-2, byl vyvinut pseudovirus-neutralizační test, ve kterém jsou antigeny SARS-CoV-2 exprimovány rekombinantně připravenými viry. Další alternativou virus-neutralizačního testu je kompetitivní neutralizační test založený na principu ELISA, při kterém dochází ke kompetici neutralizačních protilátek s receptory ACE2 o vazbu na rekombinantní antigeny SARS-CoV-2.<sup>3,9</sup>

### 3.3.1.5 Změny hematologických a biochemických parametrů

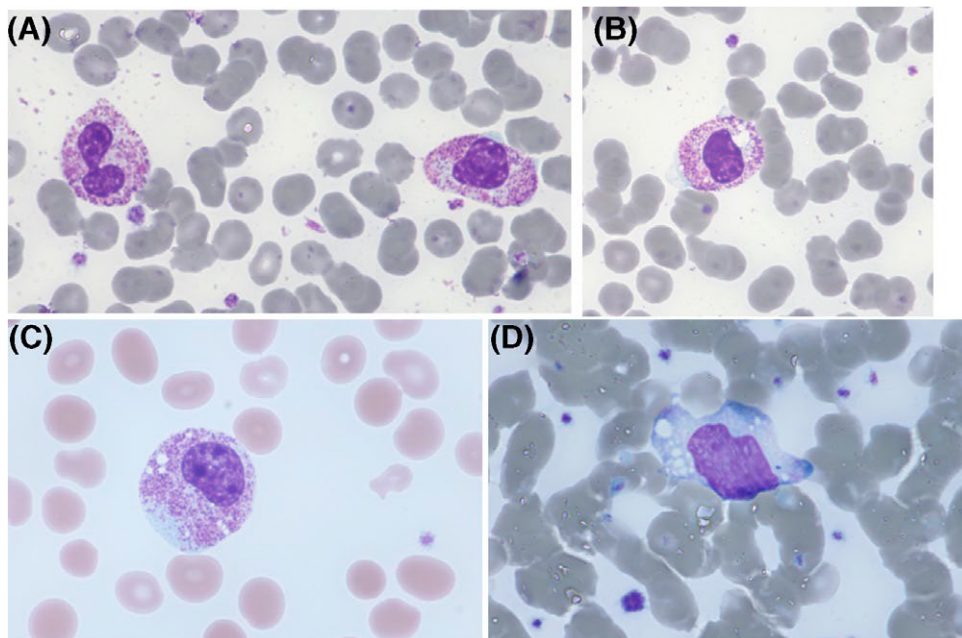
Přestože hematologické a biochemické vyšetření není dostatečně specifické pro diagnostiku COVID-19, může pomoci při posouzení závažnosti a prognózy onemocnění a sloužit pro monitorování jeho průběhu.<sup>21,36</sup>

V krevním obraze (KO) je u pacientů s COVID-19 často pozorován normální počet bílých krvinek, nicméně literatura uvádí i přítomnost leukopenie nebo leukocytózy (leukocytóza může ukazovat na vystupňovaný zánět u závažného průběhu nemoci). V diferenciálním rozpočtu leukocytů (DIF) je typickým nálezem lymfopenie. K jejímu vzniku přispívá schopnost SARS-CoV-2 přímo infikovat lymfocyty, které také exprimují ACE2 receptor. Infikované lymfocyty následně podléhají lýze. Další příčinou lymfopenie může být zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů, která může indukovat apoptózu lymfocytů. V DIFu je dále patrná eozinopenie a neutrofilie, která může být projevem masivního zánětu nebo sekundární bakteriální infekce. Lymfopenie a neutrofilie jsou spojovány s těžším průběhem onemocnění. Poměr počtu neutrofilů k počtu lymfocytů (NLR) může tedy sloužit jako ukazatel závažnosti onemocnění, vysoký NLR se považuje za negativní prognostický marker COVID-19. V nátěru periferní krve jsou u neutrofilů patrná hyposegmentovaná jádra s hypergranulární cytoplazmou. (Viz obr. 7.) Takové anomálie se objevují v důsledku akcelerované a dysregulované granulopoézy, kterou způsobuje excesivní zánět. Významné změny v počtu červených krvinek nebyly zaznamenány, hodnoty hemoglobinu však mohou být u závažných forem onemocnění sniženy, šíře distribuce erytrocytů (RDW) může být naopak zvýšená. U pacientů se závažným průběhem nemoci se často vyskytuje trombocytopenie.<sup>3,5,21,25,37-40</sup>

Z koagulačního vyšetření je u pacientů s COVID-19 charakteristické zvýšení D-dimerů, které může značit nepříznivý vývoj onemocnění (např. rozvoj ARDS). Známkou koagulopatie spojené s COVID-19 může být prodloužení protrombinového testu (PT) a aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (APTT). Fibrinogen je jako pozitivní reaktant akutní

fáze zvýšený, ale u pacientů s diseminovanou intravaskulární koagulací může být snížený z důvodu jeho spotřeby a přeměny na fibrin. Dalším nálezem u pacientů z COVID-19 je zvýšení fibrin degradačních produktů (FDP).<sup>3,5,21,25,38-40</sup>

Z biochemických markerů jsou jako pozitivní reaktanty akutní fáze zvýšeny C-reaktivní protein (CRP), ferritin a prokalcitonin (PCT), který navíc může ukazovat na sekundární bakteriální infekci nebo predikovat těžší průběh nemoci. Zvýšená je také laktátdehydrogenáza, která je nespecifickým markerem tkáňového poškození, protože se vyskytuje téměř ve všech buňkách. U pacientů s COVID-19 může dojít k poškození jater, proto mohou být hladiny alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a bilirubinu zvýšené. Koncentrace albuminu jako negativního reaktantu akutní fáze je naopak snižena. Jako komplikace COVID-19 se může rozvinout renální insuficience, která se projeví zvýšením kreatininu a močoviny v séru v důsledku snížené glomerulární filtrace. Významným zánětlivým markerem zapojeným do cytokinové bouře je IL-6, jehož hodnoty jsou zvýšené. Zvýšené jsou také kardiální markery, mezi které patří troponin T, myoglobin, N-terminální natriuretický peptid typu B (NT-proBNP). Při zhoršení infekce SARS-CoV-2 doprovázeném hypoxémií a metabolickou acidózou, které se může rozvinout v ARDS, je vhodné monitorovat krevní plyny v arteriální krvi. Jedná se především o parciální tlak kyslíku ( $pO_2$ ), parciální tlak oxidu uhličitého ( $pCO_2$ ), pH, koncentraci hydrogenuhličitanového aniontu ( $HCO_3^-$ ) a laktátu.<sup>3,5,21,25,38,39</sup>



**Obrázek 7: Anomálie leukocytů v periferní krvi u pacientů s COVID-19.<sup>38</sup>**

(A-C) Neutrofilní segmenty s hyposegmentovaným jádrem a hypergranulární cytoplazmou. (D) Reaktivní lymfocyt. (Panoptické barvení, původní zvětšení 1000x)

### 3.3.1.6 Prognostické skóre COVID-19

Jednotlivé hematologické parametry nejsou zcela vhodné pro stanovení diagnózy, a především prognózy onemocnění COVID-19 z důvodu změn těchto parametrů v průběhu infekce a jejich rozdílů mezi jedinci v populaci. Proto vyvinula společnost Sysmex Europe GmbH ve spolupráci s evropskými fakultními nemocnicemi prognostické skóre COVID-19, které je spočtené z několika vybraných hematologických parametrů. Skóre COVID-19 tak komplexně zohledňuje vliv několika faktorů na závažnost onemocnění najednou, čímž eliminuje biologickou variabilitu a umožňuje podat spolehlivější informaci o prognóze onemocnění. Klinická rozhodnutí (např. indikace k hospitalizaci na JIP, indikace k umělé plicní ventilaci) tak mohou být implementována rychleji a snadněji na základě posouzení jedné komplexní hodnoty skóre místo složité interpretace několika samostatných parametrů, které mohou mít protichůdný význam.<sup>4,40</sup>

Skóre COVID-19 je číslo, jehož hodnota může predikovat klinickou závažnost průběhu onemocnění COVID-19 a to nezávisle na rizikových faktorech jako jsou přidružené komorbidity či věk. Včasné rozpoznání pacientů, u kterých se může rozvinout závažná forma COVID-19, může s provedením příslušných intervencí snížit úmrtnost. Algoritmus výpočtu skóre COVID-19 zahrnuje deset proměnných, které jsou uvedené v tabulce č. 1.<sup>4,40</sup>

**Tabulka 1: Parametry skóre COVID-19.<sup>4</sup>**

Parametr	Zkratka parametru	Jednotka
poměr počtu neutrofilů k počtu lymfocytů	NLR	*100
poměr počtu nezralých granulocytů k počtu lymfocytů	IGLR	*100
procento reaktivních monocytů z celkového počtu monocytů	RE-MONO/M	%
procento lymfocytů syntetizující protilátky z celkového počtu lymfocytů	AS-LYMPH/L	%
rozdíl ve středním obsahu hemoglobinu mezi retikulocyty a erytrocyty	DELTA-He	pg
počet normoblastů	NRBC	/μl
hemoglobin	HGB	g/dl
procento hypochromních erytrocytů z celkového počtu erytrocytů	HYPO-He	%
počet trombocytů	PLT	10 <sup>3</sup> /μl
absolutní počet nezralých trombocytů	IPF#	10 <sup>3</sup> /μl

Celková hodnota skóre je daná součtem bodů jednotlivých parametrů. Parametry NLR, IGLR, RE-MONO/M, AS-LYMPH/L, DELTA-He a NRBC mohou k hodnotě skóre přispívat 0 až 4 body. Parametry HGB, HYPO-He, PLT a IPF# mohou k hodnotě skóre přispívat 0 až 1 bodem. Celkem tedy skóre může nabývat hodnot od 0 do teoretického maxima 28.<sup>4,40</sup>

Parametry jako AS-LYMPH/L a RE-MONO/M odráží stav aktivace imunitních buněk pacienta, čímž umožňují charakterizovat sílu imunitní reakce vůči infekci SARS-CoV-2. Právě díky AS-LYMPH/L a RE-MONO/M dokáže skóre lépe rozlišit pacienty s mírným a závažným průběhem onemocnění než klasické hodnocení KO a DIF. Důležité je také poznamenat, že skóre předpovídá pouze závažnost onemocnění, nikoliv výsledek, tedy zda se pacient uzdraví nebo zemře. Progresivní zvyšování hodnoty skóre v průběhu onemocnění tedy nelze interpretovat jako vyšší pravděpodobnost úmrtí. Prognostické skóre COVID-19 je dostupné pouze na analyzátorech společnosti Sysmex řady XN, které jsou v České republice poměrně široce využívány.<sup>4,40</sup>



### 3.3.2 Zobrazovací metody

U hospitalizovaných pacientů se jako základní vyšetření provádí zadopřední RTG plic. Na skiagramu jsou u virové pneumonie typicky patrné oboustranné infiltráty. Vyšetření pomocí CT (výpočetní tomografie) je oproti RTG citlivější a využívá se především k diagnostice komplikací a k monitorování průběhu onemocnění a odpovědi na léčbu. Pacienti se suspektní plicní embolií jsou indikováni k CT angiografii plic. Nejčastějšími nálezy na HRCT (CT s vysokým rozlišením) plic jsou tzv. opacity mléčného skla v časně fázi onemocnění, v pokročilém stádiu pak konsolidace, ztlustění interlobulárních sept a tzv. „crazy paving“ (kombinace opacit mléčného skla a zesílení interlobulárních a intralobulárních sept, viz obr. 8.). Změny plicního parenchymu lze pomocí CT vyšetření prokázat i u pacientů bez příznaků COVID-19 a u pacientů, kteří se nachází v časně fázi infekce a RT-PCR test u nich vychází ještě negativně. CT vyšetření je nicméně indikováno pouze u pacientů se závažnými respiračními symptomy (febrilie nad 38 °C, úporný kašel, dušnost, hyposaturace) a nesmí se provádět plošně. Jako doplňkové vyšetření může sloužit ultrasonografie, pomocí které lze sledovat rozsah poškození plic.<sup>3,5,9,41-43</sup>



**Obrázek 8: CT plic pacienta s pokročilým stádiem onemocnění COVID-19.<sup>43</sup>**

CT obraz plic pacienta ve věku 67 let s pokročilým stádiem onemocnění COVID-19 zobrazuje bilaterální multifokální opacity mléčného skla se ztlustělými interlobulárními a intralobulárními septy tvořící tzv. „crazy paving“ (označený černými kruhy). V horní části pravé plic je patrné ztlustění stěn bronchů (černá šipka) a rozšíření cév (bílá šipka).

Použité zkratky: COVID-19 – koronavirové onemocnění 2019, CT – výpočetní tomografie

## 3.4 Terapie COVID-19

### 3.4.1 Symptomatická terapie

Nejčastějšími příznaky COVID-19 je horečka a suchý dráždivý kašel. Pacientům s teplotou nad 38 °C jsou ke snížení horečky indikována antipyretika (paracetamol, ibuprofen), které zároveň ulevují od bolesti. K potlačení suchého dráždivého kašle se podávají antitusika (kodein, dextromethorfan), které lze podat v kombinaci s mukolytikem. Pro uvolnění nosních dutin lze při rýmě aplikovat dekongesční nosní kapky (oxymetazolin, xylometazolin). Samozřejmě je dostatečný příjem tekutin a kvalitní stravy. Pokud se u pacienta objeví příznaky bronchiální obstrukce, podají se bronchodilatancia (salbutamol). Oxygenoterapie je indikována při hypoxii, kdy hodnota SpO<sub>2</sub> je pod 93 %. Cílem je dosáhnout hodnoty SpO<sub>2</sub> 93-97 %. Metody oxygenoterapie zahrnují nízkoprůtokovou oxygenoterapii, vysokoprůtokovou nazální oxygenoterapii (HFNO), neinvazivní ventilaci (NIV), invazivní umělou plicní ventilaci a extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Pro monitoring SpO<sub>2</sub> a identifikaci hypoxie se doporučuje využívat pulzní oxymetry. Pacienty se známkami pneumonie indikované k oxygenoterapii, kteří jsou při vědomí, lze také uvést do pronáční polohy, tedy polohy na břiachu. Výsledkem je zlepšení oxygenace a alveolární ventilace.<sup>3,12,27,44,45</sup>

### 3.4.2 Specifická terapie

Pro specifickou léčbu COVID-19 se používají antivirotika (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir), monoklonální protilátky (tixagevimab/cilgavimab) a imunomodulátory (kortikoidy, baricitinib, tocilizumab, anakinra). Doporučení k indikaci těchto léčiv podle klinické formy onemocnění je následující. Osobám bez příznaků se nepodává žádná léčba. Pacienti s mírnou formou onemocnění (bez dušnosti a bez průkazu pneumonie z RTG vyšetření) jsou léčeni ambulantně a může se jim předepsat perorální antivirotikum (nirmatrelvir nebo molnupiravir), remdesivir po dobu 3 dnů intravenózně, eventuálně monoklonální protilátky. U středně těžké formy (dušnost, průkaz pneumonie z RTG vyšetření, bez oxygenoterapie) je doporučeno podání antikoagulační profylaxe nízkomolekulárního heparinu (LMWH), lze zvážit podání remdesiviru. Nedoporučují se naopak imunomodulátory. Pacienti s těžkou formou (průkaz pneumonie z RTG vyšetření, vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie nebo neinvazivní ventilace) jsou indikováni k hospitalizaci a podání antikoagulační profylaxe LMWH (vybraným pacientům je možné podat terapeutickou dávku LMWH), remdesiviru nebo kortikoidů (vybraným pacientům lze podat další imunomodulátory jako baricitinib, anakinra nebo tocilizumab). Pacienti s kritickým průběhem (invazivní ventilace nebo extrakorporální membránová oxygenace) jsou hospitalizováni na JIP a doporučuje jim podat antikoagulační profylaxe LMWH

a kortikoidy (vybraným pacientům je možné podat navíc tocilizumab). Remdesivir se u kritické formy nedoporučuje.<sup>3</sup>

Podání antivirotik a/nebo monoklonálních protilátek je určeno pacientům, u kterých je přítomen alespoň jeden rizikový faktor těžkého průběhu COVID-19. Mezi tyto rizikové faktory patří věk nad 64 let, obezita, chronické onemocnění ledvin, jaterní cirhóza, diabetes mellitus, imunodeficience, chronické plicní onemocnění a trombofilie.<sup>3</sup>

### 3.4.2.1 Antivirotika

V České republice se k léčbě onemocnění COVID-19 využívají antivirotika remdesivir (Veklury), nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) a molnupiravir (Lagevrio). Podle informací zveřejněných Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) ke dni 22. února 2023 jsou Veklury a Paxlovid v České republice registrované léčivé přípravky, přípravek Lagevrio je k léčbě COVID-19 povolený na základě mimořádného opatření Ministerstva zdravotnictví. Mechanismem účinku všech výše zmíněných antivirotik je inhibice replikace viru.<sup>3,46-49</sup>

Remdesivir (pod výrobním názvem Veklury) byl v České republice schválen jako první léčivo k léčbě COVID-19. Jedná se o širokospektré antivirotikum, které působí proti virům z čeledi *Filoviridae* (virus eboly, proti kterému bylo původně vyvinuté), *Coronaviridae* (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), *Paramyxoviridae* (virus parainfluenzy, virus spalniček) a *Pneumoviridae* (respirační syncytiální virus). Remdesivir je monofosforamidátové proléčivo představující analog adenosinu. Intracelulárně je metabolizován na nukleosidmonofosfát a poté na nukleosidtrifosfát, který představuje aktivní formu. Remdesivir-trifosfát kompetuje s ATP o inzerci do nově vznikajícího vlákna virové RNA. Pokud se do vlákna RNA začlení remdesivir-trifosfát, vytvoří tak překážku pro RNA-dependentní RNA polymerázu (RdRp) a ukončuje syntézu RNA. Vykazuje nízkou toxicitu, která může být daná jeho velmi malou afinitou k lidským RNA polymerázám. Remdesivir je indikován k terapii COVID-19 u dospělých a dospívajících nad 12 let s tělesnou hmotností nad 40 kg, u kterých se rozvinula pneumonie vyžadující oxygenoterapii. Těmto pacientům se první den podává nasycovací dávka 200 mg intravenózně a po dobu následujících čtyř dnů se infúzí trvající 30–60 minut aplikuje 100 mg jedenkrát za den. Remdesivir je také určen k terapii COVID-19 u dospělých bez potřeby oxygenoterapie, kteří jsou ve vyšším riziku těžkého průběhu onemocnění. V těchto případech se pacientům (léčeným ambulantně nebo hospitalizovaným z jiné příčiny) podává první den také nasycovací dávka 200 mg intravenózně a další dva dny se infúzí trvající 30–60 minut aplikuje 100 mg jedenkrát za den. Jako nežádoucí účinky remdesiviru se mohou projevit nevolnost, zvracení a zvýšení jaterních aminotransferáz. Remdesivir podléhá metabolické přeměně enzymy cytochromu P450 (CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4), tudíž jeho biologická dostupnost může být ovlivněna jinými léčivy. Například verapamil nebo diltiazem

jako středně silné inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci remdesiviru. Naopak fenytoin nebo karbamazepin jako silné induktory CYP3A4 mohou snižovat plazmatickou koncentraci remdesiviru. Proto je důležité takovým interakcím předejít vhodnou medikací. Středně silným induktorem CYP3A je také dexamethason, který ale pravděpodobně nemá významný vliv na plazmatickou hladinu remdesiviru.<sup>3,5,6,12,44,49-54</sup>

Léčivý přípravek Paxlovid představuje kombinaci antivirotik nirmatrelviru a ritonaviru. Nirmatrelvir je selektivní inhibitor proteázy podobné chymotrypsinu (3CLpro). Tuto proteázu v aktivní formě dimeru potřebuje SARS-CoV-2 k rozštěpení nestrukturálních proteinů NSP7 a NSP8, které jsou součástí RdRp. Vazba nirmatrelviru na 3CLpro je reverzibilní. Nirmatrelvir tedy v této kombinaci představuje složku s antivirovým účinkem, zatímco ritonavir funguje jako farmakokinetický „booster“. Ritonavir inhibuje enzymy cytochromu P450, čímž zabraňuje metabolizaci nirmatrelviru a zvyšuje jeho plazmatickou hladinu. Nirmatrelvir/ritonavir je indikován u dospělých pacientů bez potřeby oxygenoterapie, kteří jsou ve vyšším riziku těžkého průběhu onemocnění (jedná se o pacienty léčené ambulantně nebo pacienty hospitalizované z jiného důvodu, než je onemocnění COVID-19). Užívá se perorálně v dávce 300 mg nirmatrelviru (celkem dvě 150 mg tablety) a 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta) jednou za 12 hodin po dobu 5 dnů. Tablety se mají spolknout celé bez rozkousání a lze je užívat současně s jídlem nebo bez jídla. Lékové interakce se u nirmatrelviru s ritonavirem objevují často, z nichž jsou klinicky významné dvě. V první řadě jde o silnou inhibici CYP3A4 nirmatrelvir/ritonavirem, která může vést ke zvýšené dostupnosti současně podaného léčiva metabolizovaného CYP3A4 v centrálním kompartmentu. Aby se zabránilo vzrůstu koncentrace takového léčiva k toxické, je nutné toto léčivo vysadit nebo použít jiné antivirotikum. Nirmatrelvir/ritonavir představuje zároveň substrát pro CYP3A4, a tudíž mohou léčiva fungující jako silné induktory CYP3A4 způsobit rychlou metabolizaci nirmatrelvir/ritonaviru vedoucí ke snížení jeho plazmatické koncentrace a potlačení jeho terapeutického efektu.<sup>3,49,51-53</sup>

Molnupiravir (pod výrobním názvem Lagevrio) je širokospektré antivirotikum s účinkem proti koronaviřům (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) a virům chřipky. Jedná se o proléčivo, které je v játrech metabolicky transformováno na ribonukleosidový analog  $\beta$ -D-N4-hydroxycytidin (NHC). Touto přeměnou je zajištěna jeho vysoká a rychlá biologická dostupnost v centrálním kompartmentu. V buňkách NHC podléhá fosforylaci na NHC-trifosfát představující aktivní formu léčiva. Při replikaci viru RdRp inkorporuje NHC-trifosfát do nově vznikajícího řetězce virové RNA, čímž v genomu SARS-CoV-2 vznikají mutace. Při opakované replikaci viru se mutace hromadí a pokud jejich množství přesáhne danou prahovou hodnotu, dochází k znehodnocení genetické informace a vzniku nefunkčního viru. Molnupiravir je indikován kléčbě dospělých pacientů, kteří jsou ve zvýšeném riziku těžkého průběhu COVID-19 a nevyžadují oxygenoterapii (jedná se

o pacienty léčené ambulantně nebo pacienty hospitalizované z jiného důvodu, než je onemocnění COVID-19). Užívá se perorálně v dávce 800 mg (celkem čtyři 200 mg tablety) jednou za 12 hodin po dobu pěti dnů. Tablety se mají spolknout celé bez rozkousání a lze je užívat současně s jídlem nebo bez jídla. Molnupiravir je kontraindikován u těhotných a kojících žen. Protože molnupiravir nepodléhá metabolizaci enzymy cytochromu P450 ani nefunguje jako jejich induktor, nevykazuje žádné významné lékové interakce. Na variantu omikron si zachovává plný terapeutický efekt.<sup>3,49-53</sup>

### **3.4.2.2 Monoklonální protilátky**

Monoklonální protilátky proti COVID-19 jsou rekombinantně připravené humánní neutralizační protilátky. Každá se váže na příslušný epitop receptor vázající domény (RBD) spike proteinu, čímž znemožňuje vazbu SARS-CoV-2 na ACE2 receptor a jeho vstup do hostitelské buňky. Podle informací zveřejněných SÚKLEM ke dni 24. února 2023 jsou v České republice registrované monoklonální protilátky sotrovimab (Xevudy), tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), kasirivimab/imdevimab (Ronapreve) a regdanvimab (Regkirona). Klíčbě COVID-19 byla také Ministerstvem zdravotnictví dočasně povolena kombinace protilátek bamlanivimab/etesevimab. Vzhledem k tomu, že protilátky kasirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab a regdanvimab nejsou účinné proti variantě omikron SARS-CoV-2, která v České republice převažuje, bylo upuštěno od jejich indikace.<sup>3,51,55-60</sup>

Sotrovimab (pod výrobním názvem Xevudy) se podává dospělým a dětem (nad 12 let s hmotností minimálně 40 kg), kteří jsou ve vysokém riziku těžkého průběhu COVID-19 a nevyžadují oxygenoterapii (jedná se o pacienty léčené ambulantně nebo pacienty hospitalizované z jiného důvodu, než je onemocnění COVID-19). Aplikuje se infúzí v jednorázové dávce 500 mg. Sotrovimab má neutralizační účinek proti subvariantě omikron B.A.1.<sup>3,51,55,61</sup>

Kombinace protilátek tixagevimab/cilgavimab (pod výrobním názvem Evusheld) se v současnosti používá jako preexpoziční profylaxe u imunokompromitovaných pacientů (dospělí a děti nad 12 let s hmotností minimálně 40 kg), kteří nezískali dostatečnou postvakcinační ochranu (nebyli plně očkovaní kvůli kontraindikaci nebo si po vakcinaci nevytvořili dostatečné množství protilátek). Jedná se o pacienty s primární nebo sekundární imunodeficiencí nebo o pacienty s imunosupresivní léčbou. Tixagevimab/cilgavimab se podává intramuskulárně v dávce 150 mg/1,5 ml tixagevimabu v jedné injekci a 150 mg/1,5 ml cilgavimabu ve druhé následující injekci aplikované na jiné místo než první injekce (nejlépe do druhého hýždového svalu). Kombinace tixagevimab/cilgavimab si zachovává terapeutický efekt proti variantě omikron.<sup>3,51,55,61</sup>

### 3.4.2.3 Imunomodulátory

U některých pacientů s COVID-19 může dojít k vystupňování imunitní reakce až do hyperinflamatorního stavu a rozvoji cytokinové bouře. Proto se k léčbě COVID-19 využívají léky snižující nadměrnou aktivitu imunitního systému, u nichž klinické studie potvrdily, že potlačují zánět a zvyšují šanci na uzdravení. Mezi imunomodulátory používané k terapii COVID-19 patří dexamethason, baricitinib, tocilizumab a anakinra. Všechna tato léčiva jsou určena k léčbě hospitalizovaných pacientů s COVID-19, kteří netrpí žádnou závažnou infekcí nebo závažným imunodeficitem. Při léčbě COVID-19 se baricitinib, tocilizumab a anakinra nikdy nepodávají v kombinaci.<sup>3,62</sup>

Dexamethason je glukokortikoid s protizánětlivým účinkem, který potlačuje systémový zánět a snižuje retenci tekutin v plicích, čímž zlepšuje oxygenaci a snižuje riziko respiračního selhání. Je určen k léčbě všech hospitalizovaných dospělých a dětí nad 12 let s hmotností alespoň 40 kg, kteří nevyžadují oxygenoterapii. Podává se perorálně (případně i intravenózně) v dávce 6 mg jednou za den po dobu 7-10 dnů. V případě, že dexamethason není dostupný, může se podat methylprednisolon v dávce 40 mg jednou za den. Pokud je dexamethason kontraindikován, podává se baricitinib.<sup>3,50,62</sup>

Baricitinib funguje jako reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy (JAK) 1 a JAK2 a je schválený k léčbě revmatoidní artritidy. Na základě inhibice signální kaskády JAK-STAT vedoucí k inhibici exprese prozánětlivých cytokinů pravděpodobně tlumí nadměrnou aktivitu imunitního systému a zmírňuje zánět. Podává dospělým pacientům, kteří byli nedávno hospitalizováni pro COVID-19 a u kterých se rychle zhoršují dýchací funkce a tím se zvyšují nároky na oxygenoterapii. Užívá se perorálně v dávce 4 mg jednou za den po dobu až 14 dní. Většinou se podává v kombinaci s kortikoidy a vždy současně s antikoagulační profylaxí.<sup>3,6,51,61,62</sup>

Tocilizumab je rekombinantně připravená humánní monoklonální protilátka, která funguje jako antagonist receptoru pro IL-6 a je registrovaná k léčbě revmatoidní artritidy. IL-6 je jeden z hlavních prozánětlivých cytokinů v imunopatogenezi COVID-19, proto zablokování jeho signální dráhy na základě vazby tocilizumabu na receptor pro IL-6, vede ke zmírnění zánětlivé reakce. Tocilizumab se podává dospělým pacientům, kteří byli nedávno hospitalizováni pro COVID-19 a u kterých se rychle zhoršují dýchací funkce a tím se zvyšují nároky na oxygenoterapii. Aplikuje se infúzí v jednorázové dávce 8 mg/kg a podává se současně s kortikoidy.<sup>3,6,50,51,61,62</sup>

Anakinra je rekombinantní antagonist receptoru pro IL-1, který je také schválený k léčbě revmatoidní artritidy. Podává dospělým pacientům, kteří byli nedávno hospitalizováni pro COVID-19 a u kterých se rychle zhoršují dýchací funkce a tím se zvyšují

nároky na oxygenoterapii. Aplikuje se subkutánně v dávce 100 mg jednou za den po dobu až 10 dnů. Podává se současně s kortikoidy.<sup>3,51,61,62</sup>

#### **3.4.2.4 Ostatní léčiva**

V České republice se dříve k léčbě pacientů s kritickým průběhem COVID-19 používala rekonvalescentní plazma. Rekonvalescentní plazma obsahuje virus-neutralizační protilátky a vyráběla se jako transfúzní přípravek od dobrovolných dárců, kteří prodělali COVID-19 a vytvořili si dostatečné množství neutralizačních protilátek proti SARS-CoV-2. Její terapeutický efekt se odvíjí od hladiny neutralizačních protilátek obsažených v přípravku a od doby podání. Obecně platí, že čím je hladina protilátek v přípravku vyšší a čím dříve je přípravek podán, tím je účinek proti infekci SARS-CoV-2 vyšší. Vzhledem k tomu, že ale vědecké studie neposkytují dostatek důkazů o terapeutickém účinku rekonvalescentní plazmy, bylo od jejího použití upuštěno.<sup>3,53,61</sup>

K léčbě COVID-19 byla také zkoušena antimalarika chlorochin a hydroxychlorochin, která brání vstupu SARS-CoV-2 do buňky. Z důvodu rizika výskytu ventrikulárních arytmií u pacientů léčených hydroxychlorochinem, se toto léčivo přestalo k léčbě COVID-19 používat. Zkoumána byla také antivirotika favipiravir (inhibitor virové RdRp) a lopinavir/ritonavir (inhibitor 3CLpro), která ale nebyla označena za účinná. Podání interferonů k léčbě COVID-19 také není doporučeno.<sup>3,53,61</sup>

#### **3.4.3 Antitrombotická profylaxe a terapie**

Onemocnění COVID-19 je spojené s rozvojem hyperkoagulačního stavu, který může vést ke vzniku trombotických komplikací přispívajících k horší prognóze. Proto byla do léčby nemocných s COVID-19 zahrnuta antitrombotická profylaxe i terapie.<sup>3,63</sup>

Pacienti se středně závažnou formou COVID-19 léčení ambulantně by měli předcházet vzniku trombotických komplikací alespoň nefarmakologickou cestou – dostatečným přísunem tekutin a pohybem. Farmakologická tromboprofylaxe LMWH je určena pacientům s vysokým rizikem rozvoje venózní tromboembolie bez vysokého rizika krvácení. LMWH se aplikuje subkutánně jednou za den ve standardní profylaktické dávce podle Souhrnu údajů o přípravku – enoxaparin 40 mg (4 000 U), dalteparin 5 000 IU nebo nadroparin 3 800 IU. Pacientům, kteří užívají kyselinu acetylsalicylovou 100 mg jednou za den, se tato indikace nemění.<sup>3,63,64</sup>

U pacientů s COVID-19 hospitalizovaných na standardním oddělení se ponechává chronická antikoagulační, protidestičková nebo kombinovaná terapie. Ostatním pacientům

a pacientům s protidestičkovou léčbou je v den hospitalizace indikováno podání LMWH ve standardní profylaktické dávce jednou za den. Podání terapeutické dávky LMWH připadá v úvahu u pacientů se zvýšením D-dimerů, na standardní oxygenoterapii a s malým rizikem krvácení. Hospitalizovaným pacientům na JIP se podává LMWH ve stejných dávkách jako pacientům na standardním oddělení, navíc se u nich sleduje riziko krvácení. Po propuštění z nemocnice je pacientům s vysokým rizikem venózní tromboembolie bez vysokého rizika krvácení předepsána farmakologická tromboprolaxe (většinou LMWH) po dobu nejméně 2 týdnů.<sup>3,63,64</sup>

## **3.5 Prevence COVID-19**

### **3.5.1 Nespecifická prevence COVID-19**

Primárním krokem pro zabránění šíření viru v populaci je minimalizace mezilidského kontaktu, k jejíž dosažení byla vládou zavedena opatření jako zákaz sdružování osob, uzavření vybraných zařízení, distanční výuka a poskytování služeb na dálku. Pro prevenci onemocnění COVID-19 je zásadní dodržovat pravidlo 3R – rozestupy, respirátor, ruce. Rozestupy by se měly udržovat alespoň jeden metr, nejlépe dva metry mezi lidmi. Účelem je omezit riziko kapénkové infekce. Ideální je vyhýbat se větším kolektivům. Nošení respirátorů FFP2 (zachycující minimálně 94 % částic ze vzduchu) nebo FFP3 (zachycující minimálně 99 % částic ze vzduchu) významně snižuje riziko přenosu infekce. K tomu musí být správně nasazené tak, aby zakrývaly ústa a nos. Respirátory musí povinně nosit osoby se symptomy respiračního onemocnění, osoby v izolaci a osoby pečující o tyto jedince. Nošení respirátorů se doporučuje v kolektivech a uzavřených místech, ve kterých není možné udržovat rozestupy dvou metrů. Nezbytná je také hygiena rukou, která by se měla provádět mýdlem pod vodou alespoň 20 sekund. Alternativou je použití dezinfekce s minimálně 60 % alkoholu. Nemytými rukama by se nemělo sahat do obličeje, protože vstupní bránou pro SARS-CoV-2 jsou právě ústa, nos a oční spojivka.<sup>1,3,12,65,66</sup>

Mezi hlavní protiepidemická opatření patří testování na COVID-19, trasování osob, které se dostaly do kontaktu s nakaženým člověkem, karanténa, izolace a omezení cestování. Z důvodu dominující varianty omikron v České republice, která je sice vysoce nakažlivá, ale nezpůsobuje závažné onemocnění s nutností hospitalizace, se plošné testování na COVID-19 u bezpříznakových osob s cílem izolace pozitivních případů neprovádí. Vyšetření k průkazu onemocnění COVID-19 indikuje ošetřující lékař a provádí se hlavně u pacientů s těžkým průběhem vyžadující hospitalizaci a pacientů ve vysokém riziku progresu COVID-19, kterým je možné po průkazu infekce podat antivirotika. V době převažující varianty omikron lze trasování kontaktů zajistit vyplněním sebetrasovacího formuláře a zasláním SMS osobám, které se vyskytly ve významném kontaktu s nakaženým člověkem.



Pro rizikové kontakty bylo nařízení karantény z důvodu dominující varianty omikron zrušeno. Izolace je nařízena osobám s pozitivním výsledkem testu na infekci SARS-CoV-2 a trvá alespoň 7 dní (den provedení testu se počítá jako den „0“). Pokud příznaky onemocnění přetrvávají déle než 7 dní, nemocný v izolaci zůstává. Izolace končí v případě, že daný člověk nevykazuje po dobu alespoň 2 dnů žádné příznaky COVID-19. Pro vstup do České republiky již neplatí žádné speciální epidemiologické podmínky.<sup>3,67-69</sup>

Základem prevence šíření infekce SARS-CoV-2 ve zdravotnických zařízení je vyhledávání a izolace osob s COVID-19 nebo podezřením na něj. Vyhledávání a izolace těchto osob se zajišťuje tříděním pacientů (triáží) před vstupem do zdravotnického zařízení a prováděním antigenních testů u pacientů nově přijatých do nemocnice. V rámci organizace poskytování zdravotní péče byly pro pacienty s COVID-19 a suspektní pacienty zřízeny zvláštní COVID čekárny, COVID ambulance, odběrová místa a izolační lůžka. Zdravotnický personál musí při kontaktu s pacienty vykazující známky respirační infekce používat osobní ochranné pomůcky (OOP) mezi které patří respirátor FFP2/FFP3, rukavice, plášť nebo overal, čepice, brýle nebo štít. Pro zajištění správného používání OOP by se měli zdravotníci proškolit a poté kontrolovat, zda OOP používají správně. Samozřejmostí je dodržování správné mytí a dezinfekce rukou. Zdravotnickému personálu se také preferenčně doporučuje očkování. Ve zdravotnických zařízení je také nezbytné pro omezení šíření COVID-19 zajistit kvalitní úklid a dezinfekci místností, povrchů a předmětů virucidním dezinfekčním prostředkem. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát během výkonů, při kterých vzniká aerosol (např. kardiopulmonální resuscitace, tracheální intubace a extubace, NIV, HFNO). Tyto výkony by měly probíhat v místnosti s negativním tlakem za použití respirátoru FFP3. Aerosol se také tvoří při odběru vzorků (nasofaryngeálním nebo orofaryngeálním výtěru), proto by odběrová místa měla být uzavřená a dostatečně větraná. Další opatření pro zabezpečení efektivního chodu zdravotnického zařízení v době epidemie zahrnují odložení výkonů (diagnostických a terapeutických), které nejsou akutní a zavedení distančního poskytování zdravotnické péče (telemedicína).<sup>3,5,12</sup>

### **3.5.2 Vakcíny proti COVID-19**

Vakcinace s cílem zajistit kolektivní imunitu představuje nejúčinnější strategii k eliminaci infekčního onemocnění v populaci. Nejdůležitějšími kritérii pro schválení vakcíny jsou její bezpečnost a účinnost. Účinnost vakcinace (vaccine efficacy) znamená procentuální snížení počtu případů onemocnění ve skupině očkovaných osob v porovnání se skupinou neočkovaných osob. V případě pandemie COVID-19 je pro její kontrolu důležité sledovat účinnost vakcinace především na závažný průběh onemocnění, na snížení počtu hospitalizací a snížení počtu úmrtí na COVID-19. Účinnost vakcinace se může stanovit také proti vzniku

symptomatické a asymptomatické infekce. Termín „účinnost vakcinace“ („vaccine efficacy“, VE) se používá v klinických studiích a vypočítá se podle vzorce: <sup>3,70,71</sup>

$$VE = \frac{ARU - ARV}{ARU} \times 100$$

VE (vaccine efficacy) – účinnost vakcinace, ARU (attack rate in unvaccinated) – výskyt sledovaného parametru u neočkovaných osob, ARV (attack rate in vaccinated) – výskyt sledovaného parametru u očkovaných osob

Efektivita vakcinace (vaccine effectiveness) vyjadřuje schopnost vakcinace snížit počet případů onemocnění v reálném životě.<sup>3,70</sup>

Proti infekci SARS-CoV-2 byly vyvinuty vakcíny na technologických platformách využívajících mRNA (i DNA), adenovirový vektor, rekombinantní protein a inaktivovaný virus.<sup>72</sup>

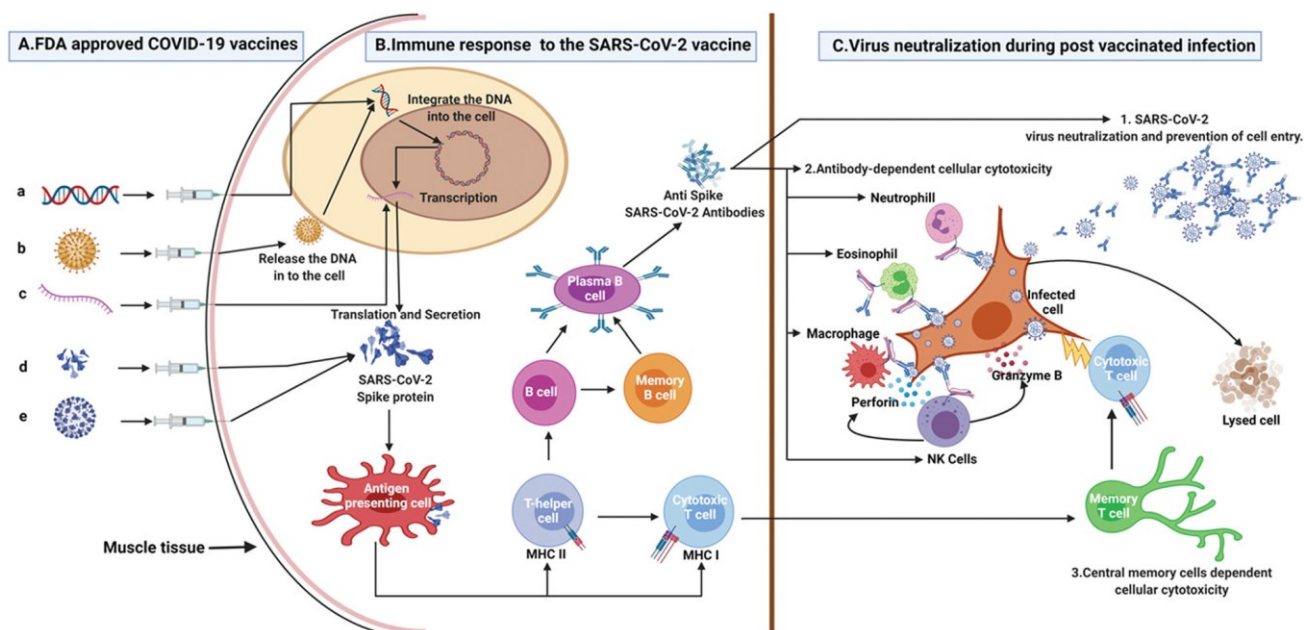
mRNA vakcíny proti COVID-19 obsahují mRNA, která kóduje spike protein SARS-CoV-2 a je vložená do lipidové nanočástice zajišťující dopravení mRNA do hostitelské buňky. V cytoplazmě na ribozomech hostitelské buňky probíhá translace mRNA do spike proteinu, který je následně vystaven na povrchu buňky. Po nekróze infikované buňky se do okolí dostávají spike proteiny, které fagocytují antigen prezentující buňky (APC). Průběh následné imunitní reakce, který je podobný u všech typů vakcín, je popsán na obrázku č. 9. mRNA vakcíny indukují silnou imunitní odpověď Th1 lymfocytů, germinálního centra B lymfocytů a produkci paměťových buněk a dlouho žijících plazmatických buněk, které zajišťují tvorbu neutralizačních protilátek proti SARS-CoV-2. Další výhodou těchto vakcín je rychlá a poměrně snadná výroba s možností přímé modifikace původní sekvence mRNA podle nově vzniklých mutací za účelem zajištění jejich účinnosti proti novým variantám. Nevýhodou je riziko rozvoje myokarditidy jako vzácného nežádoucího účinku po očkování a nutnost skladování mRNA vakcín při velmi nízké teplotě kvůli nestabilitě mRNA, což zvyšuje nároky na vybavení a prostory pro jejich transport a skladování na očkovacích místech. Z mRNA vakcín prokázaly nejvyšší účinnost vakcíny Comirnaty (BNT162b2, výrobce Pfizer/BioNTech, VE 95 %) využívající mRNA tozinameran a Spikevax (mRNA-1273, výrobce Moderna, VE 94,1 %) využívající mRNA elasomeran.<sup>3,6,15,72-74</sup>

Adenovirové vektorové vakcíny proti COVID-19 obsahují nereplikační adenovirus, v jehož genomu je zabudovaný gen kódující spike protein SARS-CoV-2. DNA adenoviru se v infikované buňce přepíše do mRNA, která se na ribozomech překládá do spike proteinu. Spike protein je následně exprimován na povrchu buňky. Po nekróze infikované buňky se do okolí dostávají spike proteiny, které fagocytují APC buňky. Průběh následné imunitní reakce je popsán na obrázku č. 9. Virové vektorové vakcíny indukují imunitní odpověď Th1 lymfocytů, proto jsou silně imunogenní. Další výhodou těchto vakcín je osvědčená

technologie jejich výroby (tato platforma byla již v minulosti využita pro výrobu jiných vakcín, např. vakcín proti ebrole). Nevýhodou je riziko rozvoje syndromu trombózy s trombocytopenií jako vzácného nežádoucího účinku po očkování. Vzhledem k tomu, že člověk může mít proti adenovirům vyvinuté protilátky, nastává u adenovirových vakcín riziko, že protilátky takového jedince způsobí neutralizaci adenoviru a tím sníží imunogenitu vakcín (přestože adenoviry nejsou snadno neutralizovány preexistující imunitou). Proti COVID-19 byly vyvinuty adenovirové vektorové vakcín Vaxzevria (AZD1222, ChAdOx1, výrobce Astra Zeneca/University of Oxford, VE 81,3 %) využívající šimpanzí adenovirus Ad25, JCOVDEN (Ad26.COV2.S, JNJ-78436735, výrobce Janssen/Johnson & Johnson, VE 66 %) využívající lidský adenovirus Ad26 a Gam-COVID-Vac (Sputnik V, výrobce Gamalejův výzkumný institut epidemiologie a mikrobiologie, VE 91,6 %) využívající kombinaci dvou lidských adenovirů Ad5 a Ad26.<sup>6,15,72-75</sup>

Proteinové subjednotkové vakcín proti COVID-19 obsahují spike protein SARS-CoV-2 připravený rekombinantní DNA technologií v hmyzích buňkách, do kterých je gen pro spike protein vložen pomocí bakuloviru. Pro zajištění dostatečné imunogenity vakcín se ke spike proteinu přidává specifický adjuvans, který atrahuje k místu infekce imunitní buňky včetně APC buněk fagocytující spike proteiny. Průběh následné imunitní reakce spočívající především v indukci Th1 lymfocytů je popsán na obrázku č. 9. Výhodou rekombinantních proteinových vakcín je osvědčená technologie jejich výroby, nevýhody představují jejich poměrně složitou výrobu a nutnost použití adjuvans. Mezi proteinové subjednotkové vakcín proti COVID-19 patří Nuvaxovid (NVX-CoV2372, výrobce Novavax, VE 96,4 %) využívající jako adjuvans Matrix-M na bázi saponinu a VidPrevtyn Beta (výrobce Sanofi), která je indikována pouze k přeočkování po dokončeném základním očkování.<sup>6,15,72-74</sup>

Inaktivované virové vakcín proti COVID-19 obsahují celý virus SARS-CoV-2, který byl kultivován *in vitro* a následně chemicky inaktivován. Po intramuskulární aplikaci vakcín jsou inaktivované viry fagocytovány APC buňkami. Průběh následné imunitní reakce je také popsán na obrázku č. 9. Výhodou inaktivovaných virových vakcín je využití celého viru jako imunogenu, který indukuje širší spektrum protilátek proti různým epitopům nejen S proteinu, ale i N a E proteinu a dalším oblastem. Další výhodou je jejich dobrá bezpečnost a osvědčená technologie jejich výroby. Nevýhody vakcín představují nutnost jejich výroby v laboratoři BSL-3 kvůli práci s živým virem a potřebu podání posilující dávky. Proti COVID-19 byly vyvinuty inaktivované virové vakcín Covilo (BBIBP-CorV, výrobce Sinopharm, VE 78,1 %) a CoronaVac (výrobce Sinovac, VE 50,7 %) využívající k inaktivaci viru  $\beta$ -propiolakton a adjuvans na bázi hliníku. Obě vakcín se podávají ve dvou dávkách.<sup>6,15,72-74</sup>



**Obrázek 9: Imunitní reakce vyvolaná vakcinací proti COVID-19 a její průběh při postvaccinační infekci.<sup>72</sup>**

(A) Technologické platformy vakcín proti infekci SARS-CoV-2. (a) DNA vakcína. (b) Adenovirová vektorová vakcína. (c) mRNA vakcína. (d) Proteinová subjednotková vakcína. (e) Inaktivovaná virová vakcína. (B) Imunitní reakce vyvolaná vakcinací proti COVID-19. Po intramuskulární aplikaci vakcíny se do organismu dostane buď hotový S protein nebo genetická informace zajišťující jeho syntézu v buňce. Antigen prezentující buňky (APC) fagocytují S protein a pomocí HLA molekul II. třídy prezentují antigenní peptidy S proteinu Th lymfocytům. Th lymfocyty stimulují B lymfocyty k produkci specifických protilátek proti S proteinu SARS-CoV-2 nebo jejich stimulace vede k indukci paměťových B lymfocytů. APC buňky prezentují S protein také Tc lymfocytům pomocí HLA molekul I. třídy, ze kterých mohou také vzniknout paměťové buňky. (C) Neutralizace SARS-CoV-2 při postvaccinační infekci. (1) Pokud po vakcinaci proti COVID-19 dojde k infekci SARS-CoV-2, specifické protilátky proti S proteinu vytvořené po očkování se vážou na virus a brání jeho vazbě na hostitelskou buňku. (2) Buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách. Protilátky proti S proteinu rozeznávají S protein jako antigen na povrchu infikovaných buněk a vážou se na něj. Hlavní efektorové buňky imunitního systému jako jsou neutrofil, eozinofil, makrofág a NK buňky rozeznávají tyto protilátky navázané na infikovaných buňkách a prostřednictvím cytotoxických reakcí je zničí. (3) Paměťové T lymfocyty se rychle konvertují na Tc lymfocyty a cytotoxickou cestou ničí infikované buňky.<sup>72,73</sup>

Použité zkratky: APC – antigen prezentující buňka (antigen-presenting cell), COVID-19 – koronavirové onemocnění 2019, DNA – deoxyribonukleová kyselina, FDA – Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv), HLA – lidské leukocytární antigeny také označované jako MHC – molekuly hlavního histokompatibilního komplexu (major histocompatibility complex), mRNA – messengerová ribonukleová kyselina, NK buňky – přirození zabijáci (natural killers), S protein – spike („hrotový“) protein, SARS-CoV-2 – koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem, Tc lymfocyt – CD8+ cytotoxický T lymfocyt, Th lymfocyt – CD4+ pomocný (helper) T lymfocyt

Podle informací zveřejněných SÚKLEM a na COVID portálu ke dni 9. března 2023 jsou v České republice proti COVID-19 schválené mRNA vakcíny Comirnaty a Spikevax, adenovirové vektorové vakcíny Vaxzevria a JCOVDEN a rekombinantní proteinové vakcíny Nuvaxovid a VidPrevtyn Beta. Klinické studie a klinická praxe prokázaly, že tyto vakcíny proti COVID-19 poskytují ochranu před těžkým průběhem onemocnění, hospitalizací, úmrtím i infekcí SARS-CoV-2. V případě, že se i očkovaný člověk nakazí COVID-19, vakcína si zachovává účinek proti šíření infekce na další osoby. Ochranný účinek vakcín proti rozvoji infekce a jejímu přenosu je snížený u varianty omikron. Proto aplikace druhé dávky vakcíny (jedná-li se o vakcínu s dvoudávkovým schématem) v doporučeném časovém odstupu a aplikace posilujících dávek zvyšuje ochranu i před novými variantami SARS-CoV-2. K podání schválených vakcín bylo vydané dne 21. února 2022 Doporučení České vakcinologické společnosti (ČVS) ČLS JEP k očkování proti onemocnění covid-19.<sup>3,76-83</sup>

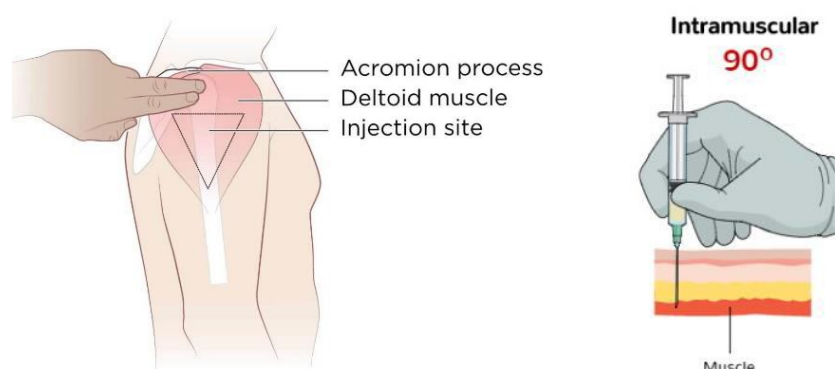
Vakcína Comirnaty je indikována u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (30 µg), u dětí ve věku 5 až 11 let (10 µg) a u dětí od 6 měsíců do 4 let (3 µg). Prvním dvěma skupinám se vakcína podává intramuskulárně ve dvou dávkách s doporučeným odstupem 3 týdnů. Přibližně za dva týdny po podání druhé dávky poskytuje očkování spolehlivou ochranu. Dětem ve věku 6 měsíců až 4 let se vakcína podává intramuskulárně ve třech dávkách s odstupem 3 týdnů po první dávce a nejméně 8 týdnů po druhé dávce. Vakcína Spikevax je indikována u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (100 µg) a u dětí ve věku 6 až 11 let (50 µg). Podává se intramuskulárně ve dvou dávkách s doporučeným odstupem 4 týdnů. Očkování poskytuje spolehlivou ochranu také přibližně za dva týdny po podání druhé dávky. Vakcína Vaxzevria je indikována u dospělých ve věku 18 let a starších. Podává se intramuskulárně ve dvou dávkách s odstupem 4-12 týdnů. Vakcína JCOVDEN je indikována u dospělých ve věku 18 let a starších. Podává se intramuskulárně v jedné dávce. Vakcína Nuvaxovid je indikována u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších. Aplikuje se intramuskulárně ve dvou dávkách s odstupem 3 týdnů. Vakcína VidPrevtyn Beta se podává pouze jako posilující dávka po dokončeném základním očkování. Je indikována u dospělých ve věku 18 let a starších. Aplikuje se intramuskulárně v odstupu alespoň 4 měsíců po dokončeném základním očkování (mRNA nebo vektorovou vakcínou).<sup>3,76,84-89</sup>

Vakcinace se doporučuje všem osobám, kontraindikace k podání druhé dávky vakcíny zahrnují závažnou alergickou reakci, myokarditidu u mRNA vakcín, syndrom trombózy s trombocytopenií nebo syndrom kapilárního úniku u vektorových vakcín. Těhotné a kojící ženy mohou podstoupit vakcinaci. Preferenčně je očkování určené seniorům starším 60 let, protože vyšší věk představuje nejvýznamnější rizikový faktor pro těžký průběh onemocnění. Pokud člověk prodělal COVID-19, je mu vakcína podána většinou za 3 měsíce po nemoci, lze ji však podat kdykoliv po skončení izolace. U vakcín s dvoudávkovým schématem by měla být

druhá dávka vakcíny podaná od stejného výrobce jako první. Kvůli poklesu imunity v čase a výskytu nových variant SARS-CoV-2 se doporučuje všem osobám podání posilující (booster) dávky. K dispozici jsou dvě, obě se podávají po uplynutí alespoň čtyř měsíců od předchozí dávky.<sup>3,77,90</sup>

Před aplikací vakcíny lékař zkontroluje, zda není pacient k jejímu podání kontraindikován. Dále lékař dohlíží na průběh očkování a v případě rozvinutí nežádoucího reakce na očkování, poskytne nezbytnou lékařskou pomoc. Očkovací látka se aplikuje intramuskulárně, ideálně do deltového svalu nedominantní paže. Zdravotník nejprve provede dezinfekci kůže na místě vpichu za použití alkoholového antiseptika a počká, až dezinfekce zaschne. Následně provede rychlý vpich injekční jehly do svalu pod úhlem 90° a uvolní do něj obsah stříkačky. (Viz obr. 10.) Použitou injekční stříkačku zdravotník vyhodí do odpadu pro ostré předměty a na místo vpichu přitiskne tampon. Poté pacient setrvá alespoň 15 minut v čekárně pod dohledem zdravotnického personálu, který v případě výskytu závažné nežádoucí reakce podá pacientovi první pomoc.<sup>3,77,91</sup>

Mezi nežádoucí účinky vakcín proti COVID-19 patří z lokálních reakcí bolest v místě vpichu, edém, erytém a exantém, které se mohou objevit po jakémkoli očkování a spontánně vymizí během několika hodin nebo dní. Příznaky celkové reakce jsou zvýšená teplota, zimnice, únava, bolest svalů a kloubů, které odezní po 24-72 hodinách. Celková reakce se také může projevit náhlou ztrátou vědomí trvající pár sekund až minut (vazovagální synkopa). Po očkování může dojít i k život ohrožujícímu anafylaktickému šoku. Vzácné nežádoucí reakce vakcinace zahrnují myokarditidu (u mRNA vakcín), syndrom trombózy s trombocytopenií a syndrom kapilárního úniku (u vektorových vakcín).<sup>3,92,93</sup>



**Obrázek 10: Technika podání intramuskulární injekce.<sup>91</sup>**

Vakcína proti COVID-19 se aplikuje intramuskulárně, do deltového svalu. Místem vpichuje je oblast pod akromionem na šířku přibližně dvou prstů. Vpich injekční jehly se provádí rychlým pohybem do svalu pod úhlem 90°.

Použité zkratky: COVID-19 – koronavirové onemocnění 2019

## 4. PRAKTICKÁ ČÁST

### 4.1 Charakteristika vyšetřovaného souboru

Sledované parametry této diplomové práce představují laboratorní parametry hematologického a biochemického vyšetření pacientů s potvrzenou diagnózou COVID-19, u nichž byla tato vyšetření provedena v den jejich prvního příchodu do Fakultní nemocnice Hradec Králové (prvozáchyt). Výsledky vyšetření byly získány od souboru celkem 180 pacientů, kteří byli rozděleni do dvou skupin podle závažnosti průběhu COVID-19. O rozdělení pacientů rozhodovalo kritérium vyjadřující, zda jejich léčba vyžadovala oxygenoterapii či nikoliv. Sběrání dat probíhalo po dobu přibližně tří měsíců, v období od listopadu 2021 do ledna 2022. Hematologické laboratorní vyšetření pacientů zahrnovalo změření krevního obrazu (KO), diferenciálního rozpočtu leukocytů (DIF), počtu retikulocytů (RTC), koncentraci D-dimerů a fibrinogenu. Ze změřených hematologických parametrů byl vypočten poměr počtu neutrofilů k počtu lymfocytů (NLR) a pomocí aplikace bylo vyhodnoceno i skóre COVID-19. Z biochemických laboratorních markerů byl stanoven C-reaktivní protein (CRP), prokalcitonin (PCT), IL-6, ferritin a troponin T. Popisná charakteristika souboru je uvedena v tabulce č. 2.

Tabulka 2: Charakteristika vyšetřovaného souboru.

<b>Celkový počet pacientů</b>	180		
<b>Počet mužů</b>	87		
<b>Počet žen</b>	93		
<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	2-92		
<b>Věk (roky)</b>	Průměr	57	
	Medián	59	
<b>Mírný průběh</b>	<b>Celkový počet pacientů</b>	136	
	<b>Počet mužů</b>	62	
	<b>Počet žen</b>	74	
	<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	2-91	
	<b>Věk (roky)</b>	Průměr	54
		Medián	54
<b>Závažný průběh</b>	<b>Celkový počet pacientů</b>	44	
	<b>Počet mužů</b>	25	
	<b>Počet žen</b>	19	
	<b>Věkové rozmezí (roky)</b>	26-92	
	<b>Věk (roky)</b>	Průměr	66
		Medián	71

## 4.2 Použitý materiál a metody

### 4.2.1 Vyšetřovaný materiál

Základní hematologické morfologické vyšetření (KO, DIF, RTC) se provádí z žilní krve odebrané do zkumavky s antikoagulačním činidlem  $K_3EDTA$  (tridraselná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové) v poměru  $1,5 \pm 0,3$  mg  $K_3EDTA$  na 1 ml krve. Po odběru je třeba krev okamžitě a šetrně promíchat ve zkumavce s antikoagulačním činidlem. Takto odebraná krev má stabilitu 5 hodin při teplotě 15–25 °C. Pro základní koagulační vyšetření se odebírá žilní krev do zkumavky s antikoagulačním činidlem citrátem sodným o koncentraci 0,109 mol/l (1 díl citrátu a 9 dílů krve). Po odběru je třeba krev okamžitě a šetrně promíchat ve zkumavce s antikoagulačním činidlem. Vyšetření se provádí z plazmy chudé na destičky získané po centrifugaci krve při 2 000 – 2 500 g po dobu 15 minut. Plazma musí být separována do 2 hodin po odběru, stabilita získané plazmy je pak při teplotě 15–25 °C 4 hodiny.<sup>94</sup>

Pro stanovení biochemických analytů CRP, PCT, IL-6, ferritinu a troponinu T se odebírá žilní krev do zkumavky pro srážlivou krev. Zkumavku je nutné ihned po odběru šetrně promíchat několikanásobným převrácením. Vyšetření výše zmíněných analytů se provádí ze séra získaného po centrifugaci krve při 1 000–1 500 g po dobu 10 minut. Při teplotě 20–25 °C je stabilita CRP 1 den, PCT 1 den, 6 hodin pro IL-6 a troponin T a pro ferritin 1 týden.<sup>95-101</sup>

### 4.2.2 Přístrojové vybavení a principy vyšetřovacích metod

#### 4.2.2.1 Hematologický analyzátor

Laboratorní hematologické vyšetření bylo provedeno v hematologické laboratoři IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

#### Morfologické vyšetření

Hodnoty KO, DIF a RTC byly změřeny na hematologické lince Sysmex XN-3000, a to na analyzátoch XN-10 (výrobce Sysmex Corporation, Kóbe, Japonsko). K doplňkovým zařízením patří middleware Extended IPU, který zajišťuje propojení a komunikaci mezi hematologickou linkou a laboratorním systémem a kontrolu a technickou validaci výsledků, zároveň umožňuje instalaci výpočtových aplikací pro skórovací systémy.<sup>102</sup>

Analyzátoch XN-10 umožňují systémovou analýzu v podavači vzorků (pro standardní vakuové zkumavky s dostatečným množstvím vzorku) a manuální analýzu, při které se zkumavky se vzorkem vkládají do analyzátoch samostatně (pro atypické zkumavky, pro zkumavky s menším množstvím vzorku). Aspirovaný objem vzorku je pro každou analýzu 88  $\mu$ l. Seznam reagentů používaných na analyzátoch Sysmex XN-10 je uveden v tabulce č. 3.<sup>102</sup>



**Tabulka 3: Seznam reagensií používaných na analyzátorech Sysmex XN-10.<sup>102</sup>**

Reagencie	Balení (objem)	Použití
Cellpack DCL	20 l	měření KO, DIF, RTC
Cellpack DFL	1,5 l	analýza retikulocytů a trombocytů
Sulfolyser	5 l	stanovení koncentrace hemoglobinu
Lysercell WNR	5 l	lyzační roztok pro WNR kanál
Lysercell WDF	5 l	lyzační roztok pro WDF kanál
Fluorocell WNR	2 x 82 ml	určení WBC, NRBC a počtu bazofilů
Fluorocell WDF	2 x 42 ml	měření DIF
Fluorocell RET	2 x 12 ml	určení RTC, PLT
Fluorocell PLT	2 x 12 ml	určení PLT
CellClean (nebo Savagro Basic)	50 ml (5 kg)	čisticí prostředek

Hematologické analyzátoře Sysmex XN-10 využívají tři detekční principy – fluorescenční průtokovou cytometrii, impedanci a spektrofotometrii. Fluorescenční průtoková cytometrie se využívá ke stanovení počtu leukocytů (WBC), DIF, normoblastů (NRBC) s automatickou korekcí WBC, PLT a RTC. Impedanční metoda slouží k měření počtu erytrocytů (RBC), počtu trombocytů (PLT), HCT a středního objemu erytrocytů (MCV). Spektrofotometricky se měří hemoglobin. Střední množství hemoglobinu v jednom erytrocytu (MCH) a průměrná koncentrace hemoglobinu v erytrocytární mase (MCHC) jsou hodnoty vypočtené ze vzorců:  $MCH = \text{hemoglobin}/RBC$  a  $MCHC = \text{hemoglobin}/HCT$ .<sup>102</sup>

### **Fluorescenční průtoková cytometrie**

Fluorescenční průtoková cytometrie poskytuje informaci o fyzikálně chemických vlastnostech krevních elementů na základě fluorescenčního značení a rozptylu laserového paprsku. Po aspiraci krve se nejprve v analyzátoru rozdělí její množství v předdefinovaném poměru a zředí se ředicím roztokem. K danému alikvotu se přidá fluorescenční barvivo, které se specificky váže na nukleové kyseliny a označí tak vyšetřované krevní elementy. Následně je alikvot poslán do úzké průtokové komůrky. Touto komůrkou prochází částice ze vzorku a jsou zde osvětleny laserovým paprskem. Díky rozptylu dopadajícího světelného paprsku na povrchu částic lze určit několik charakteristik krevních elementů. Intenzita předního rozptylu světla (FSC – forward scatter) podává informaci o velikosti (objemu) částice, intenzita bočního rozptylu (SSC – side scatter) o vnitřním obsahu částice (přítomnost jádra, míra granulace). Intenzita boční fluorescence (SFL – side fluorescence) určuje množství nukleových kyselin v částici. Grafickým výstupem analýzy je scattergram znázorňující jednotlivé buněčné populace s podobnými fyzikálními a chemickými vlastnostmi ve shlucích.<sup>103</sup>

### **Impedanční metoda**

Impedanční metoda s hydrodynamickou fokusací detekuje krevní částice pomocí stejnosměrného proudu. V analyzátoru se další alikvot získaný po rozdělení a zředění nasátého objemu krve přesune do detekční komory. Proudem nosné kapaliny dojde k usměrnění částic do jedné řady tak, že aperturou (malým otvorem) detekční komory projde právě jedna částice. Po stranách apertury se nachází elektrody, kterými prochází stejnosměrný proud. Při průchodu částice aperturou je částicí vytlačen daný objem elektrolytu, což způsobí změnu odporu stejnosměrného proudu. Změna odporu je převedena na elektrický impulz, který je úměrný velikosti částice a je zaznamenán analyzátozem. Grafickým výstupem analýzy jsou histogramy a distribuční křivky objemu částic.<sup>104</sup>

### **SLS detekční metoda**

SLS (sodiumlaurylsulfát) detekční metoda slouží ke spektrofotometrickému stanovení hemoglobinu. Červené krvinky jsou nejprve podrobeny lýze. Poté dochází k oxidaci železnatých iontů z uvolněného hemoglobinu na železité ionty za vzniku methemoglobinu. Na methemoglobin se vážou hydrofilní skupiny SLS a vytváří tak stabilní barevné komplexy methemoglobin-SLS. Tyto komplexy absorbují monochromatické světlo vyzařované LED diodou. Fotosenzor měří absorbanci komplexů, která je úměrná koncentraci hemoglobinu v krvi.<sup>105</sup>

### **Koagulační vyšetření**

Stanovení D-dimerů (DDI) a fibrinogenu (FBG) bylo provedeno na analyzátoru STA R Max (výrobce Diagnostica Stago, Inc., Asnières-sur-Seine, Francie). Na tomto plně automatickém koagulometru lze provádět rutinní a speciální testy. Jeho detekční systém pracuje na mechanicko-magnetickém principu, dále k analýzám využívá imunoturbidimetrii a spektrofotometrii.<sup>106</sup>

Ke kvantitativnímu stanovení DDI se využívá imunoturbidimetrická metoda – latex imunoaglutinační test. Při tomto testu se k vyšetřované plazmě přidají latexové mikročástice, které mají na svém povrchu navázané protilátky proti DDI. Pokud jsou ve vzorku přítomné DDI – antigeny, dojde k aglutinaci a vzniku komplexů antigen-protilátka. Tyto komplexy jsou větší, než vlnová délka procházejícího světelného paprsku a absorbují světelné záření, čímž zvyšují absorbanci vzorku. Absorbance vzorku je úměrná koncentraci DDI v plazmě. Pro měření DDI se použil set reagensí STA-Liatest D-Di Plus.<sup>107</sup>

Koncentrace FBG v plazmě se stanovuje pomocí metody dle Clause. Principem je měření koagulačního času, za který po přidání nadbytku trombinu dojde k přeměně FBG ve zředěné plazmě na fibrin. Zředěná plazma se používá z důvodu eliminace vlivu

přirozených inhibitorů koagulace. V systému s nízkou koncentrací FBG a vysokou koncentrací trombinu je pak koagulační čas nezávislý na množství trombinu a nepřímo úměrný koncentraci FBG v plazmě. Pro změření hladiny FBG byl použit reagenční set STA-Liquid Fib.<sup>108</sup>

#### 4.2.2.2 Biochemický analyzátor

Laboratorní biochemické vyšetření bylo provedeno na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Parametry CRP, PCT, IL-6, ferritin a troponin T byly změřeny na analyzátoru Cobas 8000 (výrobce Roche Diagnostics, Basilej, Švýcarsko). Tento analyzátor se skládá z několika modulů – Cobas 8000 data manager (informace o chodu analyzátoru, technická validace výsledků, management kontroly kvality), Core jednotka (pro vložení vzorků), Cobas ISE modul (měření sodíku, draslíku a chloridů iontově selektivními elektrodami – ISE), Cobas c 701 a Cobas c 702 modul (fotometrické moduly, stanovení klinické chemie, homogenní imunoanalýzy), Cobas c 502 modul (fotometrický modul, stanovení klinické chemie, homogenní imunoanalýzy, glykovaného hemoglobinu), Cobas e 602 modul (modul využívající technologii elektrochemiluminiscence, heterogenní imunoanalýza), Module Sample Buffer (obsahuje nádoby s pufrem).<sup>109</sup>

Stanovení CRP je založené na imunoturbidimetrickém principu využívající latexové částice pokryté monoklonálními protilátkami proti CRP. CRP aglutinuje s latexovými částicemi a vzniklé agregáty jsou změřeny turbidimetricky. K jeho změření byla použita souprava Tina-quant C-reactive protein IV. Stanovení ferritinu probíhá na stejném principu, jeho precipitáty s latexovými částicemi se měří turbidimetricky při 570/800 nm. K jeho změření byla použita souprava Tina-quant Ferritin 4. generace.<sup>110,111</sup>

Pro stanovení PCT, IL-6 a troponinu T se využívá elektrochemiluminiscenční imunoanalýza (ECLIA). Tato metoda se provádí v sendvičovém uspořádání a spočívá v reakci daného analytu (představující antigen) s biotinylovanou monoklonální protilátkou a monoklonální protilátkou značenou rutheniem za vzniku komplexu. Po přidání mikročástic pokryté streptavidinem se komplex naváže na pevnou fázi prostřednictvím interakce mezi biotinem a streptavidinem. Připravená reakční směs se aspiruje do reakční cely, ve které se mikročástice zachytí na povrch elektrody pomocí magnetu. Nenavázané látky jsou odstraněny roztokem ProCell/ProCell M. Vložením napětí na pracovní elektrodu se indukuje emise chemiluminiscence, která je změřena fotonásobičem. Výsledky se získají pomocí kalibrační křivky specificky vytvořené pro přístroj dvoubodovou kalibrací a master křivky, která se do přístroje načte z čárového kódu reagentie nebo elektronického čárového kódu. Ke stanovení PCT byla použita souprava Elecsys BRAHMS PCT, pro IL-6 souprava Elecsys IL-6 a pro troponin T souprava Elecsys Troponin T hs STAT.<sup>112-115</sup>

### 4.3 Statistické zpracování dat

Cílem této diplomové práce bylo statistické vyhodnocení závislosti změny 10 hematologických parametrů a 5 biochemických parametrů na závažnosti průběhu onemocnění COVID-19. Z hematologických parametrů se analyzovaly parametry WBC, Lymf (absolutní počet lymfocytů), Neu (absolutní počet neutrofilů), Eo (absolutní počet eozinofilů), IG (absolutní počet nezralých granulocytů), DELTA-He (rozdíl ve středním obsahu hemoglobinu mezi retikulocyty a erytrocyty), NLR, skóre COVID-19, DDI a FBG. Z biochemických parametrů se analyzovaly parametry CRP, PCT, IL-6, ferritin, a troponin T. Fyziologická rozmezí pro rutinně vyšetřované parametry jsou uvedena v tabulce č. 4. Ke statistickému zpracování získaných dat byly použity programy MedCalc (verze 20.218) a Microsoft Excel (verze 2302).

Před provedením vlastní statistické analýzy dat byla nejprve testována jejich normalita pomocí Shapiro-Wilkova testu. Pro všechny parametry byla normalita dat zamítnuta (vyjma dat parametru Delta-He v souboru se závažným průběhem), proto byl k další analýze závislosti změny těchto parametrů na závažnosti průběhu COVID-19 použit neparametrický Mann-Whitney test.

Vizualizace dat byla provedena pomocí krabicových grafů (podle Tukeyho), jejichž střední část („box“) zobrazuje první kvartil, medián a třetí kvartil. Pro délku vertikálních čar („vousů“) tohoto boxu bylo vypočteno mezikvartilové rozpětí, tedy rozdíl mezi třetím kvartilem a prvním kvartilem. Horní vous značí nejvyšší hodnotu, která je menší než součet třetího kvartilu a 1,5násobku mezikvartilového rozpětí nebo je rovna tomuto součtu. Dolní vous značí nejnižší hodnotu, která je větší než rozdíl mezi prvním kvartilem a 1,5násobkem mezikvartilového rozpětí nebo je rovna tomuto rozdílu. Hodnoty nad a pod těmito vousy se nazývají jako odlehlé hodnoty (červeně jsou označeny hodnoty vzdálenější, bílé tečky s oranžovým ohraničením značí hodnoty méně vzdálené). V upravených grafech byla pro lepší přehlednost zlogaritmována osa y.<sup>116</sup>

U parametrů NLR a skóre COVID-19 byla provedena ROC analýza závislosti změny těchto parametrů na závažnosti průběhu COVID-19. Cílem této analýzy bylo sestavení ROC křivky a stanovení optimální cut-off hodnoty pro NLR a skóre COVID-19 ve vztahu k průběhu COVID-19.

**Tabulka 4: Fyziologická rozmezí pro rutinně vyšetřované laboratorní parametry.<sup>117</sup>**

Laboratorní parametr	Fyziologické rozmezí	
WBC	4,00 – 10,00 × 10 <sup>9</sup> /l	
Lymf	0,80 – 4,00 × 10 <sup>9</sup> /l	
Neu	2,00 – 7,00 × 10 <sup>9</sup> /l	
Eo	0,00 – 0,50 × 10 <sup>9</sup> /l	
IG	0,00 – 0,06 × 10 <sup>9</sup> /l	
DDI	0,00 – 0,50 mg/l FEU	
FBG	1,80 – 4,20 g/l	
CRP	< 5 mg/l	
PCT	0 – 0,5 µg/l	
IL-6	≤ 7 ng/l	
Ferritin	muži	30 – 400 µg/l
	ženy	30 – 150 µg/l
Troponin T	muži	< 16 ng/L
	ženy	< 9 ng/L

## 4.4 Výsledky

### 4.4.1 Analýza závislosti změny WBC na průběhu COVID-19

Výběrový soubor pro analýzu závislosti změny hodnoty WBC na závažnosti průběhu COVID-19 zahrnoval celkem 180 pacientů rozdělených do dvou skupin – skupiny 136 pacientů s mírným průběhem onemocnění označené jako WBC – mírný průběh a skupiny 44 pacientů se závažným průběhem onemocnění označené jako WBC – závažný průběh.

V tabulce č. 5 je patrné, že hodnoty obou souborů nemají normální rozdělení (pro oba soubory je  $P < 0,05$ ), proto byla analýza dat provedena pomocí Mann-Whitney testu. Pro nulovou hypotézu ( $H_0$ ) bylo definováno, že mezi skupinou s mírným průběhem a skupinou se závažným průběhem neexistuje statisticky významný rozdíl v hodnotách WBC.

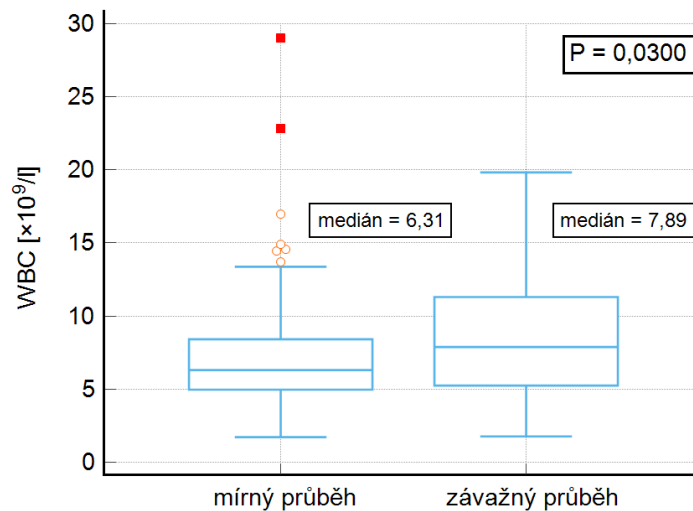
Tabulka č. 6 ukazuje P hodnotu pro Mann-Whitney test 0,0300, tudíž je  $H_0$  zamítnuta ( $P < 0,05$ ) a mezi hodnotami WBC u skupin pacientů s mírným průběhem a se závažným průběhem je statisticky významný rozdíl. Podle hodnot mediánů WBC lze říct, že u skupiny pacientů se závažným průběhem jsou hodnoty WBC vyšší (medián  $7,89 \times 10^9/l$ ) než u skupiny s mírným průběhem onemocnění (medián  $6,31 \times 10^9/l$ ). Vizualizace dat byla provedena pomocí krabicového grafu č. 1, ze kterého jsou patrné výše uvedené skutečnosti.

**Tabulka 5: Popisná statistika a test normality – WBC [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	1,72	29,03	6,31	5,63 – 6,89	W = 0,7939 P < 0,0001
Závažný	44	1,77	19,83	7,89	5,74 – 9,52	W = 0,9326 P = 0,0128

**Tabulka 6: Mann-Whitney test – WBC a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru WBC – mírný průběh	85,7059
Průměrné pořadí souboru WBC – závažný průběh	105,3182
Mann-Whitney U	2340,00
Testovaná statistika Z	-2,170
P hodnota pro oboustranný test	0,0300



**Graf 1: Krabicový graf – WBC a průběh COVID-19.**

#### 4.4.2 Analýza závislosti změny Lymf na průběhu COVID-19

Pro analýzu závislosti změny hodnoty Lymf na závažnosti průběhu COVID-19 byla data získána od dvou souborů pacientů. První soubor s mírným průběhem onemocnění označený jako Lymf – mírný průběh zahrnoval 136 výsledků, druhý soubor se závažným průběhem onemocnění označený jako Lymf – závažný průběh zahrnoval 44 výsledků.

Z tabulky č. 7 lze vyčíst, že data pro obě skupiny pacientů nejsou normálně rozdělena (pro obě skupiny je  $P < 0,05$ ), proto byl k analýze zvolen Mann-Whitney test. Jako  $H_0$  byla zvolena hypotéza, že skupiny pacientů s mírným průběhem a závažným průběhem se v hodnotách Lymf mezi sebou statisticky významně neliší.

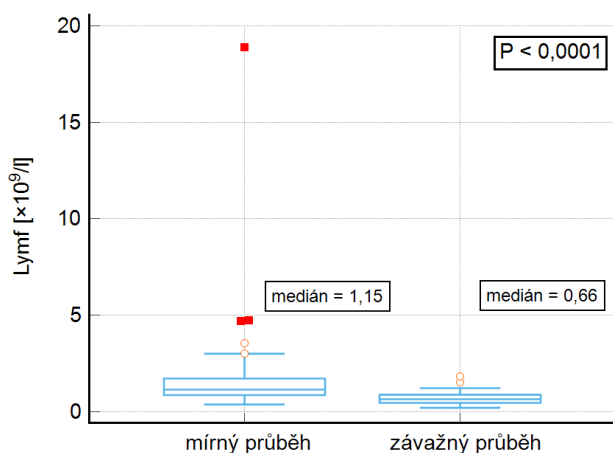
Tabulka č. 8 uvádí, že P hodnota pro Mann-Whitney test vyšla pod 0,0001, tudíž je  $H_0$  zamítnuta a mezi souborem s mírným průběhem a souborem se závažným průběhem COVID-19 existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách Lymf. Podle mediánu Lymf pro skupinu s mírným průběhem ( $1,15 \times 10^9/l$ ) a mediánu pro skupinu se závažným průběhem ( $0,66 \times 10^9/l$ ) lze konstatovat, že hodnoty Lymf jsou u souboru se závažným průběhem nižší než u souboru s mírným průběhem. Tyto skutečnosti jsou také patrné z krabicových grafů č. 2 a 3.

**Tabulka 7: Popisná statistika a test normality – Lymf [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19.**

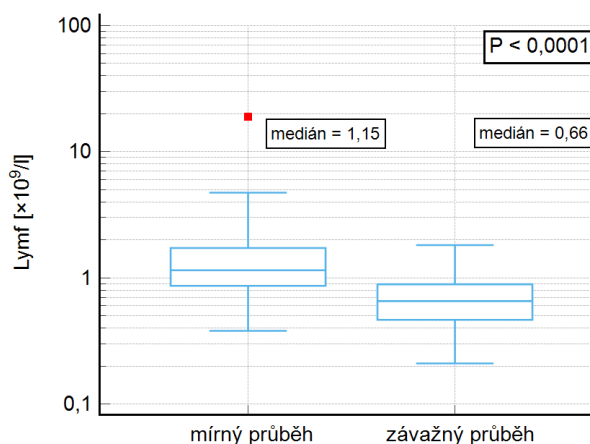
Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	0,38	18,91	1,15	1,05 – 1,25	W = 0,3454 P < 0,0001
Závažný	44	0,21	1,82	0,66	0,51 – 0,75	W = 0,9208 P = 0,0051

**Tabulka 8: Mann-Whitney test – Lymf a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru Lymf – mírný průběh	105,3934
Průměrné pořadí souboru Lymf – závažný průběh	44,4659
Mann-Whitney U	966,50
Testovaná statistika Z	-6,743
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 2: Krabicový graf – Lymf a průběh COVID-19.**



**Graf 3: Krabicový graf – Lymf a průběh COVID-19 (upravený).**

#### 4.4.3 Analýza závislosti změny Neu na průběhu COVID-19

Pro analýzu závislosti změny hodnoty Neu na závažnosti průběhu COVID-19 se použily výsledky od dvou skupin pacientů. Skupina s mírným průběhem označená jako Neu – mírný průběh obsahovala 136 výsledků, skupina se závažným průběhem označená jako Neu – závažný průběh obsahovala 44 výsledků.



Tabulka č. 9 ukazuje, že data obou skupin nemají normální rozdělení (pro obě skupiny je  $P < 0,05$ ), proto byl k jejich analýze zvolen Mann-Whitney test.  $H_0$  byla formulována jako hypotéza říkající, že mezi skupinou s mírným průběhem a závažným průběhem onemocnění není v hodnotách Neu statisticky významný rozdíl.

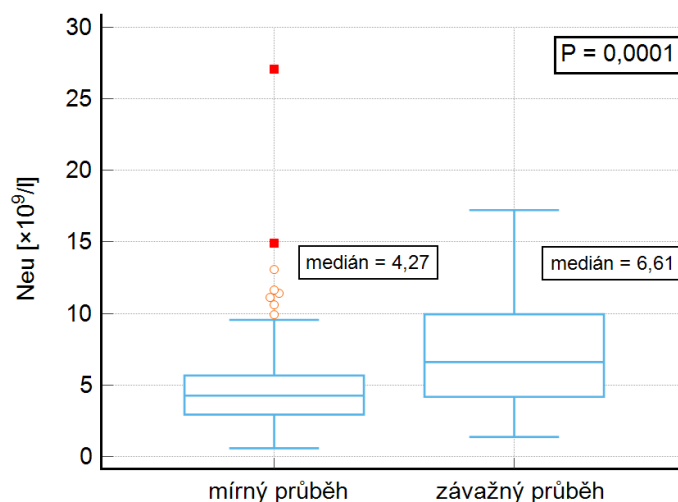
Pro Mann-Whitney test lze tabulky č. 10 vyčíst hodnotu  $P=0,0001$ , která říká, že mezi hodnotami Neu pro skupinu s mírným průběhem a skupinu se závažným průběhem COVID-19 existuje statisticky významný rozdíl. Medián Neu u skupiny s mírným průběhem je  $4,27 \times 10^9/l$  a u skupiny se závažným průběhem je  $6,61 \times 10^9/l$ , což značí, že skupina pacientů se závažným průběhem COVID-19 má hodnoty Neu vyšší než skupina s mírným průběhem. Tyto výsledky jsou vizualizované pomocí krabicového grafu č. 4.

**Tabulka 9: Popisná statistika a test normality – Neu [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	0,59	27,07	4,27	3,78 – 4,61	W = 0,7572 P < 0,0001
Závažný	44	1,38	17,23	6,61	5,05 – 8,04	W = 0,9329 P = 0,0132

**Tabulka 10: Mann-Whitney test – Neu a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru Neu – mírný průběh	81,8235
Průměrné pořadí souboru Neu – závažný průběh	117,3182
Mann-Whitney U	1812,00
Testovaná statistika Z	-3,928
P hodnota pro oboustranný test	0,0001



**Graf 4: Krabicový graf – Neu a průběh COVID-19.**

#### 4.4.4 Analýza závislosti změny Eo na průběhu COVID-19

Pro analýzu závislosti změny hodnoty Eo na závažnosti průběhu COVID-19 byla data získána od dvou skupin pacientů. Skupina s mírným průběhem označená jako Eo – mírný průběh zahrnovala data od 136 pacientů, skupina se závažným průběhem označená jako Eo – závažný průběh zahrnovala data od 44 pacientů.

Z tabulky č. 11 lze vyčíst, že normalita dat pro oba soubory pacientů byla zamítnuta (pro oba soubory je  $P < 0,05$ ), proto byla analýza dat provedena pomocí Mann-Whitney testu. Pro  $H_0$  bylo definováno, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem onemocnění není statisticky významný rozdíl v hodnotách Eo.

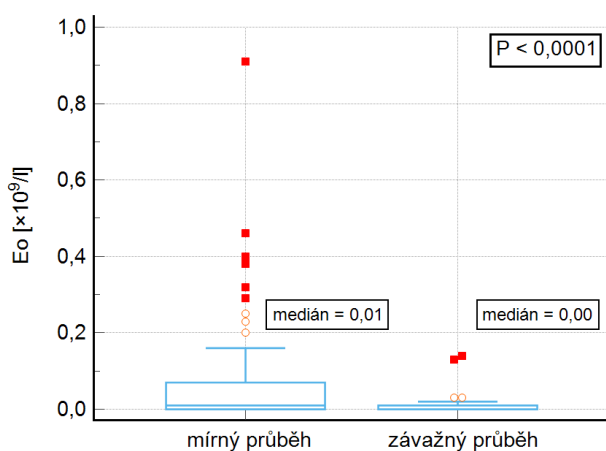
Pro Mann-Whitney test vyšla hodnota P uvedená v tabulce č. 12 pod 0,0001, což značí, že soubory s mírným a závažným průběhem COVID-19 se v hodnotách Eo mezi sebou statisticky významně liší. Podle mediánů lze říct, že soubor se závažným průběhem COVID-19 (medián  $0 \times 10^9/l$ ) má nižší hodnoty Eo než soubor s mírným průběhem onemocnění (medián  $0,01 \times 10^9/l$ ). Tyto skutečnosti jsou patrné také z krabicových grafů č. 5 a 6.

**Tabulka 11: Popisná statistika a test normality – Eo [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19.**

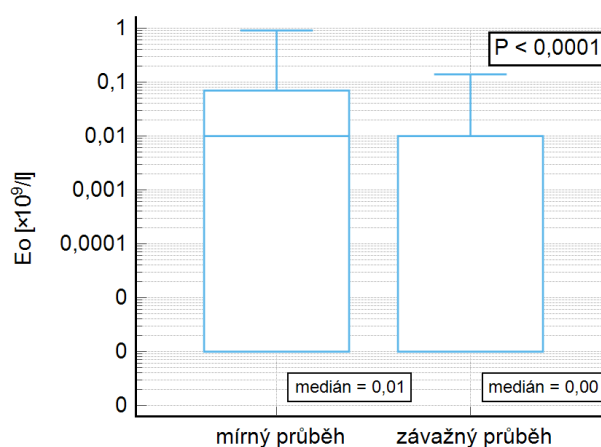
Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	0,00	0,91	0,01	0,01 – 0,03	W = 0,5279 P < 0,0001
Závažný	44	0,00	0,14	0,00	0,00 – 0,00	W = 0,3710 P < 0,0001

**Tabulka 12: Mann-Whitney test – Eo a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru Eo – mírný průběh	99,7169
Průměrné pořadí souboru Eo – závažný průběh	62,0114
Mann-Whitney U	1738,50
Testovaná statistika Z	-4,387
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 5: Krabicový graf – Eo a průběh COVID-19.**



**Graf 6: Krabicový graf – Eo a průběh COVID-19 (upravený).**

#### 4.4.5 Analýza závislosti změny IG na průběhu COVID-19

K analýze závislosti změny hodnoty IG na závažnosti průběhu COVID-19 byly použity výsledky od dvou souborů pacientů. Jeden soubor označený jako IG – mírný průběh představoval 136 pacientů s mírným průběhem onemocnění, druhý soubor označený jako IG – závažný průběh představoval 44 pacientů se závažným průběhem.

Jak uvádí tabulka č. 13, normalita dat byla zamítnuta (pro oba soubory je  $P < 0,05$ ) a k analýze dat byl využit Mann-Whitney test. Pro  $H_0$  bylo stanoveno, že mezi skupinami s mírným a závažným průběhem není statisticky významný rozdíl v hodnotách IG.

Tabulka č. 14 ukazuje pro Mann-Whitney test  $P < 0,0001$ , tudíž je  $H_0$  zamítnuta a mezi hodnotami IG pro soubory s mírným a závažným průběhem existuje statisticky významný rozdíl. Medián IG u souboru se závažným průběhem je  $0,08 \times 10^9/l$  a medián IG u souboru s mírným průběhem je  $0,03 \times 10^9/l$ , proto lze konstatovat, že soubor se závažným

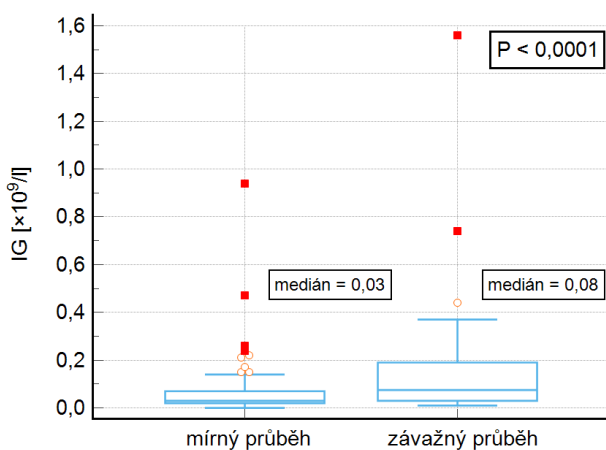
průběhem COVID-19 má vyšší hodnoty IG než soubor s mírným průběhem. Tyto výsledky jsou vizualizované pomocí krabicových grafů č. 7 a 8.

**Tabulka 13: Popisná statistika a test normality – IG [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19.**

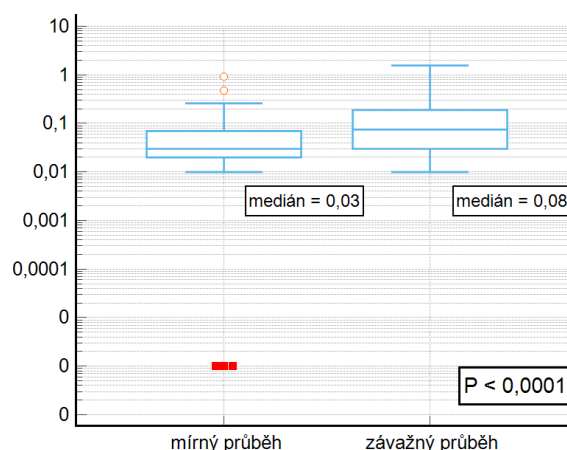
Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	0,00	0,94	0,03	0,03 – 0,04	W = 0,4492 P < 0,0001
Závažný	44	0,01	1,56	0,08	0,04 – 0,13	W = 0,5305 P < 0,0001

**Tabulka 14: Mann-Whitney test – IG a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru IG – mírný průběh	81,2757
Průměrné pořadí souboru IG – závažný průběh	119,0114
Mann-Whitney U	1737,50
Testovaná statistika Z	-4,203
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 7: Krabicový graf – IG a průběh COVID-19.**



**Graf 8: Krabicový graf – IG a průběh COVID-19 (upravený).**

#### 4.4.6 Analýza závislosti změny Delta-He na průběhu COVID-19

Data k analýze závislosti změny hodnoty Delta-He na závažnosti průběhu COVID-19 byla získána od skupiny pacientů rozdělené na dva soubory. Soubor pacientů s mírným průběhem označený jako Delta-He – mírný průběh zahrnoval 136 výsledků, soubor pacientů se závažným průběhem označený jako Delta-He – závažný průběh zahrnoval 44 výsledků.

Tabulka č. 15 ukazuje, že data v souboru se závažným průběhem mají normální rozdělení ( $P=0,3649$ ), ale v souboru s mírným průběhem normální rozdělení nemají ( $P < 0,05$ ). Analýza dat byla provedena pomocí Mann-Whitney testu a jako  $H_0$  se určila hypotéza, že soubory s mírným a závažným průběhem se mezi sebou v hodnotách Delta-He statisticky významně neliší.

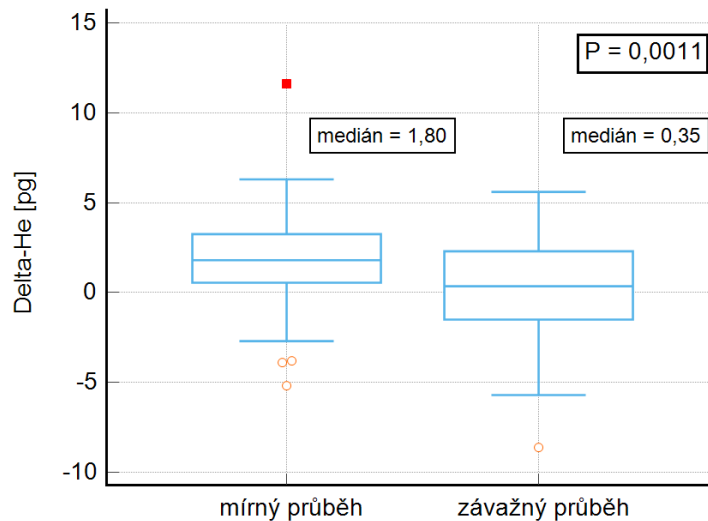
P hodnota 0,0011 uvedená v tabulce č. 16 pro Mann-Whitney test říká, že je mezi soubory s mírným a závažným průběhem onemocnění statisticky významný rozdíl. Podle hodnot mediánů Delta-He lze tvrdit, že u souboru se závažným průběhem COVID-19 jsou hodnoty Delta-He nižší (medián 0,35 pg) než u souboru s mírným průběhem (medián 1,80 pg). Tyto skutečnosti jsou patrné z krabicového grafu č. 9.

**Tabulka 15: Popisná statistika a test normality – Delta-He [pg] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	-5,20	11,60	1,80	1,50 – 2,30	W = 0,9479 P = 0,0001
Závažný	44	-8,60	5,60	0,35	-0,78 – 1,20	W = 0,9723 P = 0,3649

**Tabulka 16: Mann-Whitney test – Delta-He a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru Delta-He – mírný průběh	97,7059
Průměrné pořadí souboru Delta-He – závažný průběh	68,2273
Mann-Whitney U	2012,00
Testovaná statistika Z	-3,263
P hodnota pro oboustranný test	0,0011



**Graf 9: Krabicový graf – Delta-He a průběh COVID-19.**

#### 4.4.7 Analýza závislosti změny DDI na průběhu COVID-19

Data k analýze závislosti změny hodnoty DDI na závažnosti průběhu COVID-19 pocházela od dvou skupin pacientů – skupiny 127 pacientů s mírným průběhem onemocnění označené jako DDI – mírný průběh a skupiny 42 pacientů se závažným průběhem onemocnění označené jako DDI – závažný průběh.

Z tabulky č. 17 je patrné, že data obou souborů nemají normální rozdělení (pro obě skupiny je  $P < 0,05$ ). Analýza dat byla provedena pomocí Mann-Whitney testu a jako  $H_0$  byla stanovena hypotéza, že soubory s mírným a závažným průběhem se mezi sebou v hodnotách DDI statisticky významně neliší.

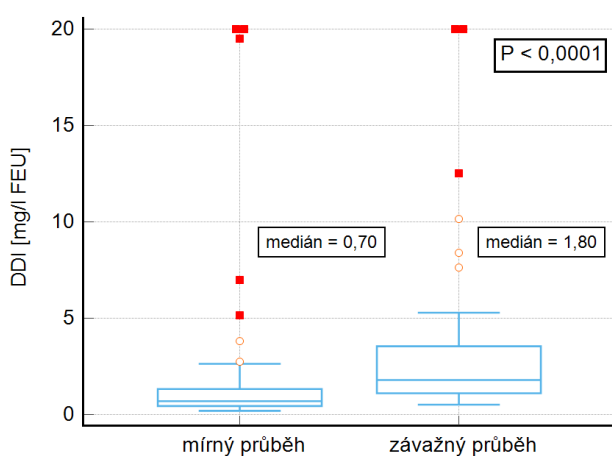
P hodnota pro Mann-Whitney test uvedená v tabulce č. 18 vyšla pod 0,0001, což znamená, že je mezi soubory s mírným a závažným průběhem COVID-19 v hodnotách DDI statisticky významný rozdíl. Podle hodnot mediánů lze říct, že u souboru se závažným průběhem jsou hodnoty DDI vyšší (medián 1,80 mg/l FEU) než u souboru s mírným průběhem onemocnění (medián 0,70 mg/l FEU). Tyto výsledky zobrazují krabicové grafy č. 10 a 11.

**Tabulka 17: Popisná statistika a test normality – DDI [mg/l FEU] a průběh COVID-19.**

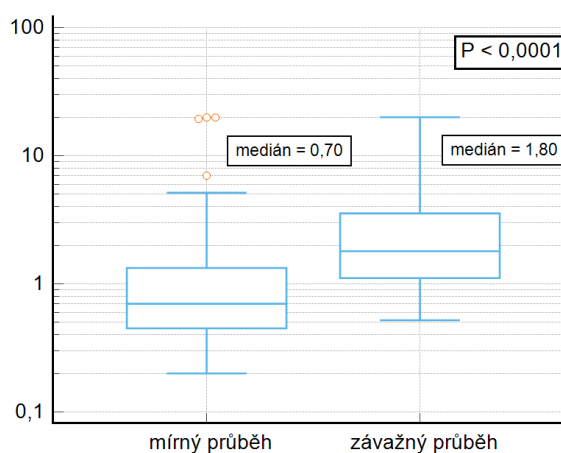
Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	127	0,20	20,00	0,70	0,58 – 0,82	W = 0,3279 P < 0,0001
Závažný	42	0,52	20,00	1,80	1,36 – 2,43	W = 0,6105 P < 0,0001

**Tabulka 18: Mann-Whitney test – DDI a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru DDI – mírný průběh	71,8504
Průměrné pořadí souboru DDI – závažný průběh	124,7619
Mann-Whitney U	997,00
Testovaná statistika Z	-6,076
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 10: Krabicový graf – DDI a průběh COVID-19.**



**Graf 11: Krabicový graf – DDI a průběh COVID-19 (upravený).**

#### 4.4.8 Analýza závislosti změny FBG na průběhu COVID-19

K analýze závislosti změny hodnoty FBG na závažnosti průběhu COVID-19 byla využita data od souboru pacientů rozděleného do dvou skupin. Skupina s mírným průběhem onemocnění označená jako FBG – mírný průběh obsahovala výsledky od 119 pacientů

a skupina se závažným průběhem označená jako FBG – závažný průběh obsahovala výsledky od 39 pacientů.

Tabulka č. 19 ukazuje, že normalita dat byla zamítnuta (pro oba soubory je  $P < 0,05$ ), tudíž se k jejich analýze využil Mann-Whitney test. Pro  $H_0$  bylo určeno, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem není v hodnotách FBG statisticky významný rozdíl.

Pro Mann-Whitney test lze z tabulky č. 20 vyčíst hodnotu  $P < 0,0001$ , která značí, že soubory s mírným a závažným průběhem onemocnění se mezi sebou v hodnotách FBG statisticky významně liší. Podle hodnot mediánů lze říct, že skupina se závažným průběhem má hodnoty FBG vyšší (medián 6,04 g/l) než skupina s mírným průběhem COVID-19 (medián 4,60 g/l). Tato skutečnost je také patrná z krabicového grafu č. 12.

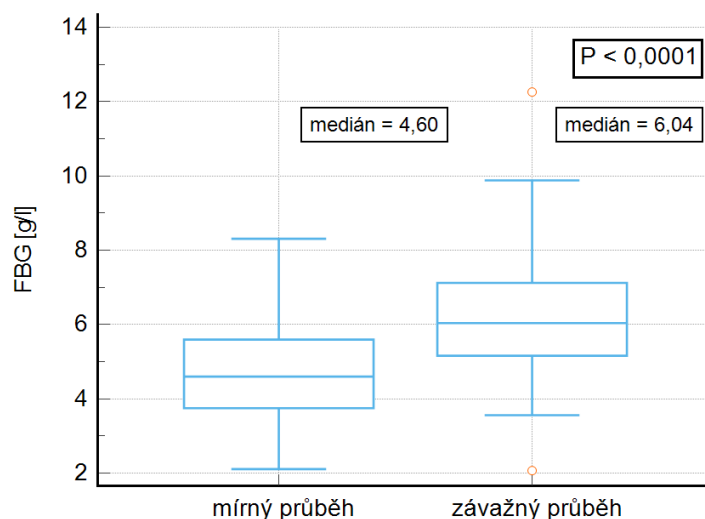
**Tabulka 19: Popisná statistika a test normality – FBG [g/l] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	119	2,11	8,31	4,60	4,19 – 4,88	W = 0,9765 P = 0,0351
Závažný	39	2,07	12,27	6,04	5,67 – 6,55	W = 0,9367 P = 0,0296

**Tabulka 20: Mann-Whitney test – FBG a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru FBG – mírný průběh	68,4706
Průměrné pořadí souboru FBG – závažný průběh	113,1538
Mann-Whitney U	1008,00
Testovaná statistika Z	-5,293
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001





**Graf 12: Krabicový graf – FBG a průběh COVID-19.**

#### 4.4.9 Analýza závislosti změny CRP na průběhu COVID-19

Data k analýze závislosti změny hodnoty CRP na závažnosti průběhu COVID-19 byla získána od dvou souborů pacientů. Jeden soubor označený jako CRP – mírný průběh zahrnoval 134 pacientů s mírným průběhem a druhý soubor označený jako CRP – závažný průběh zahrnoval 44 pacientů se závažným průběhem.

Z tabulky č. 21 lze vyčíst, že data obou souborů nemají normální rozdělení (pro oba soubory je  $P < 0,05$ ), proto byl k jejich analýze zvolen Mann-Whitney test. Pro  $H_0$  byla formulována hypotéza, že mezi hodnotami CRP u souborů s mírným a závažným průběhem není statisticky významný rozdíl.

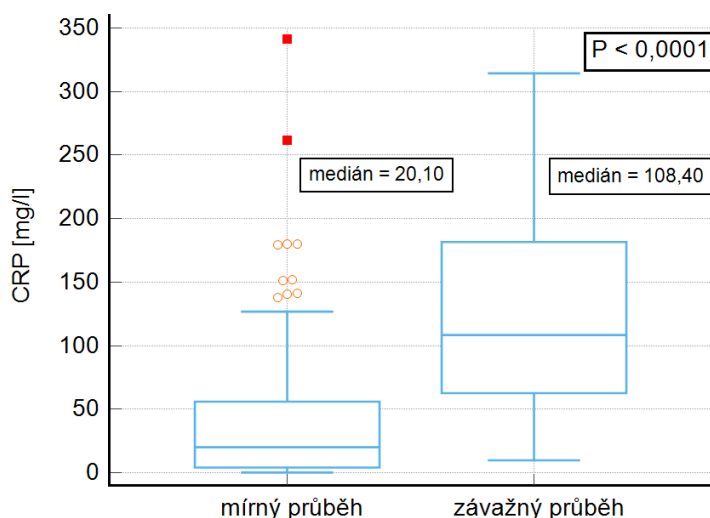
Hodnota  $P < 0,0001$  uvedená v tabulce č. 22 pro Mann-Whitney test říká, že mezi hodnotami CRP u skupin s mírným a závažným průběhem onemocnění existuje statisticky významný rozdíl. Hodnoty mediánů ukazují, že pro skupinu se závažným průběhem COVID-19 jsou hodnoty CRP vyšší (medián 108,40 mg/l) než pro skupinu s mírným průběhem (medián 20,10 mg/l). Tyto výsledky zobrazuje krabicový graf č. 13.

**Tabulka 21: Popisná statistika a test normality – CRP [mg/l] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	134	0,20	341,30	20,10	13,76 – 26,10	W = 0,7270 P < 0,0001
Závažný	44	9,80	314,40	108,40	75,85 – 147,50	W = 0,9256 P = 0,0074

**Tabulka 22: Mann-Whitney test – CRP a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru CRP – mírný průběh	74,3470
Průměrné pořadí souboru CRP – závažný průběh	135,6477
Mann-Whitney U	917,50
Testovaná statistika Z	-6,847
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 13: Krabicový graf – CRP a průběh COVID-19.**

#### 4.4.10 Analýza závislosti změny PCT na průběhu COVID-19

K analýze závislosti změny hodnoty PCT na závažnosti průběhu COVID-19 byla použita data od dvou skupin pacientů. Skupina označená jako PCT – mírný průběh obsahovala 122 pacientů s mírným průběhem a skupina označená jako PCT – závažný průběh obsahovala 41 pacientů se závažným průběhem.

Tabulka č. 23 ukazuje, že normalita dat byla pro obě skupiny zamítnuta (pro obě skupiny je hodnota  $P < 0,05$ ) a analýza dat byla provedena pomocí Mann-Whitney testu.  $H_0$  byla definována jako hypotéza říkající, že hodnoty PCT u skupin s mírným a závažným průběhem onemocnění se mezi sebou statisticky významně neliší.

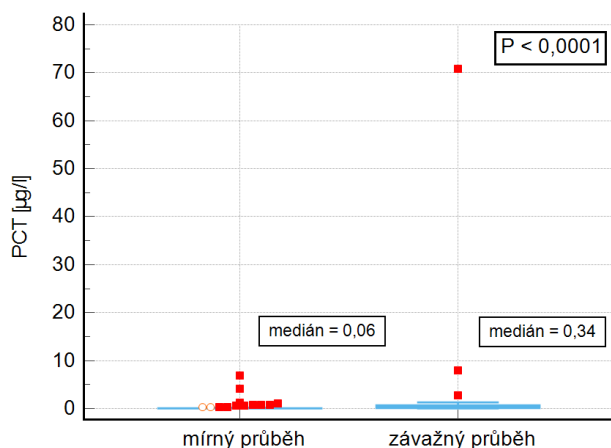
Pro Mann-Whitney test byla stanovena hodnota  $P < 0,0001$  uvedená v tabulce č. 24. Na základě této hodnoty lze konstatovat, že mezi hodnotami PCT u skupin s mírným a závažným průběhem COVID-19 existuje statisticky významný rozdíl. Hodnoty mediánů ukazují, že skupina se závažným průběhem onemocnění má hodnoty PCT vyšší (medián  $0,34 \mu\text{g/l}$ ) než skupina s mírným průběhem (medián  $0,06 \mu\text{g/l}$ ). Vizualizace dat byla provedena pomocí krabicových grafů č. 14 a 15.

**Tabulka 23: Popisná statistika a test normality – PCT [ $\mu\text{g/l}$ ] a průběh COVID-19.**

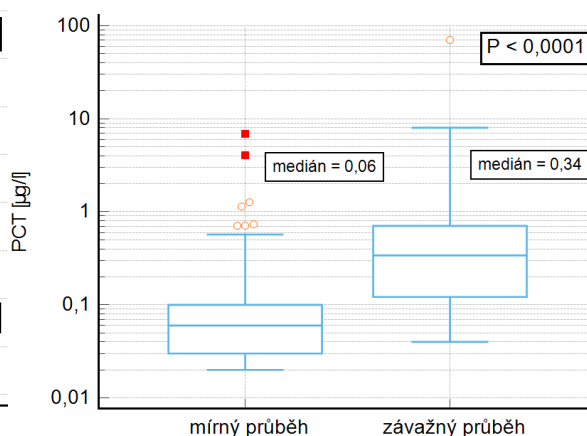
Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	122	0,02	6,89	0,06	0,05 – 0,07	W = 0,2225 P < 0,0001
Závažný	41	0,04	70,87	0,34	0,21 – 0,61	W = 0,1947 P < 0,0001

**Tabulka 24: Mann-Whitney test – PCT a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru PCT – mírný průběh	68,3566
Průměrné pořadí souboru PCT – závažný průběh	122,5976
Mann-Whitney U	836,50
Testovaná statistika Z	-6,388
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 14: Krabicový graf – PCT a průběh COVID-19.**



**Graf 15: Krabicový graf – PCT a průběh COVID-19 (upravený).**

#### 4.4.11 Analýza závislosti změny IL-6 na průběhu COVID-19

K analýze závislosti změny hodnoty IL-6 na závažnosti průběhu COVID-19 byla data získána od dvou souborů pacientů. Soubor pacientů s mírným průběhem označený jako IL-6 – mírný průběh zahrnoval 91 výsledků a soubor pacientů se závažným průběhem označený jako IL-6 – závažný průběh zahrnoval 32 výsledků.

Výsledky testů normality uvedené v tabulce č. 25 říkají, že data obou souborů nemají normální rozdělení (pro oba soubory je hodnota  $P < 0,05$ ) a k analýze dat byl tedy využit Mann-Whitney test. Pro  $H_0$  bylo stanoveno, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem není v hodnotách IL-6 statisticky významný rozdíl.

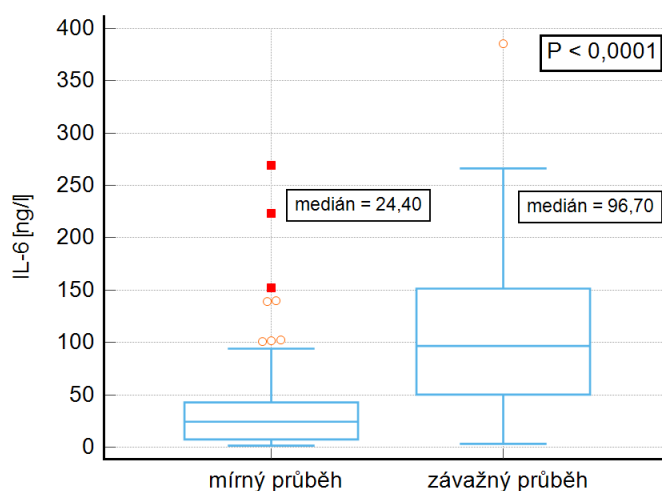
P hodnota uvedená v tabulce č. 26 vyšla pro Mann-Whitney test pod 0,0001, což znamená, že se mezi soubory s mírným a závažným průběhem COVID-19 nachází v hodnotách IL-6 statisticky významný rozdíl. Podle hodnot mediánů lze říct, že u skupiny se závažným průběhem onemocnění jsou hodnoty IL-6 vyšší (medián 96,70 ng/l) než u skupiny s mírným průběhem (medián 24,40 ng/l). Tyto výsledky zobrazuje krabicový graf č. 16.

**Tabulka 25: Popisná statistika a test normality – IL-6 [ng/l] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	91	1,50	269,50	24,40	16,15 – 30,16	W = 0,7079 P < 0,0001
Závažný	32	3,30	385,60	96,70	71,37 – 139,52	W = 0,9127 P = 0,0132

**Tabulka 26: Mann-Whitney test – IL-6 a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru IL-6 – mírný průběh	50,9505
Průměrné pořadí souboru IL-6 – závažný průběh	93,4219
Mann-Whitney U	450,50
Testovaná statistika Z	-5,797
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 16: Krabicový graf – IL-6 a průběh COVID-19.**

#### 4.4.12 Analýza závislosti změny ferritinu na průběhu COVID-19

K analýze závislosti změny hodnoty ferritinu na závažnosti průběhu COVID-19 byla použita data od skupiny pacientů s mírným průběhem označené jako ferritin – mírný průběh (38 výsledků) a skupiny pacientů označené jako ferritin – závažný průběh (36 výsledků).

Tabulka č. 27 ukazuje, že data obou skupin nemají normální rozdělení (pro obě skupiny je hodnota  $P < 0,05$ ), proto byla analýza dat provedena pomocí Mann-Whitney testu.  $H_0$  byla formulována jako hypotéza, že se soubory s mírným a závažným průběhem v hodnotách ferritinu mezi sebou statisticky významně neliší.

P hodnota 0,0004 uvedená v tabulce č. 28 pro Mann-Whitney test značí, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem onemocnění existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách ferritinu. Hodnoty mediánů říkají, že skupina se závažným průběhem

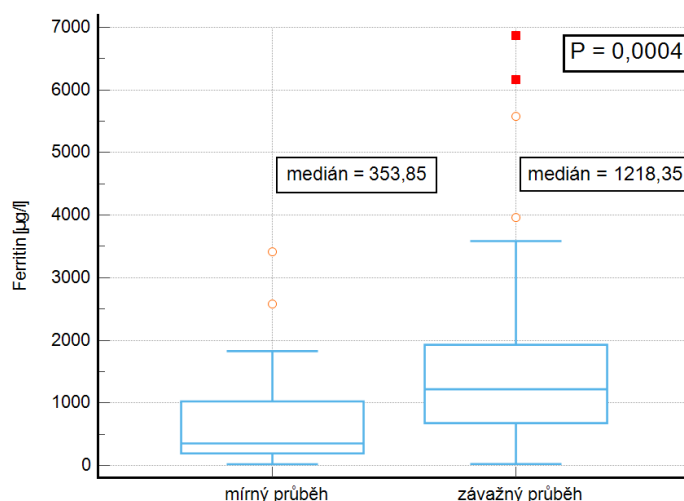
COVID-19 má vyšší hodnoty ferritinu (medián 1 218,35  $\mu\text{g/l}$ ) než soubor s mírným průběhem (medián 353,85  $\mu\text{g/l}$ ). Tato skutečnost je patrná také z krabicového grafu č. 17.

**Tabulka 27: Popisná statistika a test normality – ferritin [ $\mu\text{g/l}$ ] a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	38	21,00	3 416,70	353,85	246,92 – 619,09	W = 0,7784 P < 0,0001
Závažný	36	25,00	6 868,10	1 218,35	716,16 – 1 782,27	W = 0,7843 P < 0,0001

**Tabulka 28: Mann-Whitney test – ferritin a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru ferritin – mírný průběh	28,8158
Průměrné pořadí souboru ferritin – závažný průběh	46,6667
Mann-Whitney U	354,00
Testovaná statistika Z	-3,569
P hodnota pro oboustranný test	0,0004



**Graf 17: Krabicový graf – ferritin a průběh COVID-19.**

#### 4.4.13 Analýza závislosti změny troponinu T na průběhu COVID-19

K analýze závislosti změny hodnoty troponinu T na závažnosti průběhu COVID-19 byla data získána od dvou souborů pacientů. Soubor s mírným průběhem označený jako troponin T – mírný průběh zahrnoval 91 výsledků a soubor se závažným průběhem (troponin T – závažný průběh) onemocnění zahrnoval 33 výsledků.

Normalita dat uvedená v tabulce č. 29 byla pro oba soubory zamítnuta (pro oba soubory je hodnota  $P < 0,05$ ), a proto byl k analýze dat použit Mann-Whitney test. Jako  $H_0$  se určila hypotéza, že mezi hodnotami troponinu T u skupin s mírným a závažným průběhem není statisticky významný rozdíl.

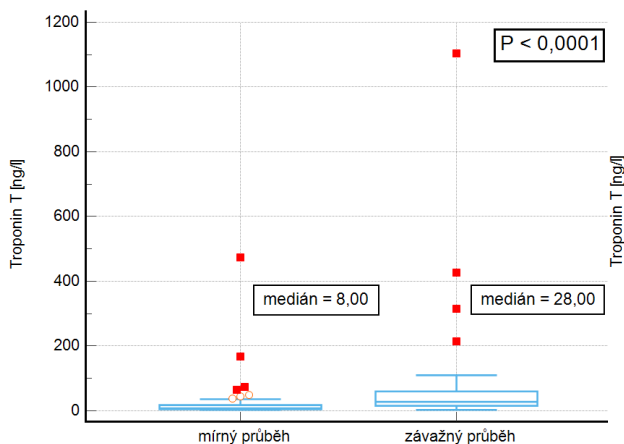
Z tabulky č. 30 lze vyčíst, že pro Mann-Whitney test vyšla P hodnota pod 0,0001. Tato hodnota udává, že se hodnoty troponinu T u souborů s mírným a závažným průběhem onemocnění mezi sebou statisticky významně liší. Podle hodnot mediánů lze říct, že soubor se závažným průběhem má hodnoty troponinu T vyšší (medián 28,00 ng/l) než soubor s mírným průběhem (medián 8,00 ng/l). Tyto výsledky zobrazují krabicové grafy č. 18 a 19.

**Tabulka 29: Popisná statistika a test normality – troponin T [ng/l] a průběh COVID-19.**

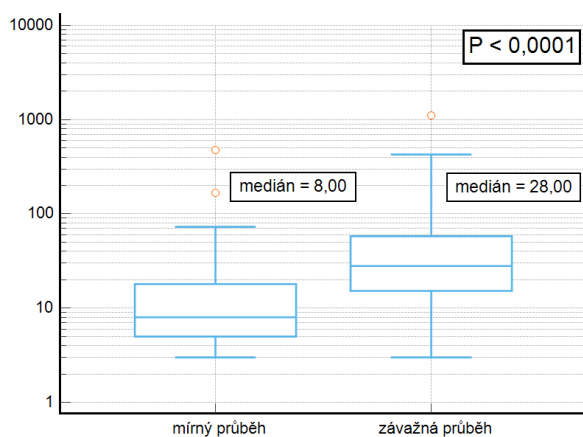
Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	91	3,00	474,00	8,00	7,00 – 11,00	W = 0,2704 P < 0,0001
Závažný	33	3,00	1 103,00	28,00	17,41 – 40,25	W = 0,4361 P < 0,0001

**Tabulka 30: Mann-Whitney test – troponin T a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru troponin T – mírný průběh	53,2637
Průměrné pořadí souboru troponin T – závažný průběh	87,9697
Mann-Whitney U	661,00
Testovaná statistika Z	-4,760
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 18: Krabicový graf – troponin T a průběh COVID-19.**



**Graf 19: Krabicový graf – troponin T a průběh COVID-19 (upravený).**

#### 4.4.14 Analýza závislosti NLR na průběhu COVID-19

Data k analýze závislosti hodnoty NLR na závažnosti průběhu COVID-19 pocházela od dvou skupin pacientů – od skupiny 136 pacientů s mírným průběhem označené jako NLR – mírný průběh a skupiny 44 pacientů se závažným průběhem označené jako NLR – závažný průběh.

Z tabulky č. 31 je patrné, že normalita dat byla zamítnuta (pro oba soubory je hodnota  $P < 0,05$ ) a k analýze dat byl tedy využit Mann-Whitney test. Pro  $H_0$  bylo definováno, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem COVID-19 není v hodnotách NLR statisticky významný rozdíl.

P hodnota pro Mann-Whitney test uvedená v tabulce č. 32 je pod 0,0001, což znamená, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem COVID-19 je v hodnotách NLR statisticky významný rozdíl. Hodnoty mediánů ukazují, že skupina se závažným průběhem má hodnoty NLR vyšší (medián 11,15) než skupina s mírným průběhem (medián 3,44). Data jsou vizualizovaná pomocí krabicového grafu č. 20.

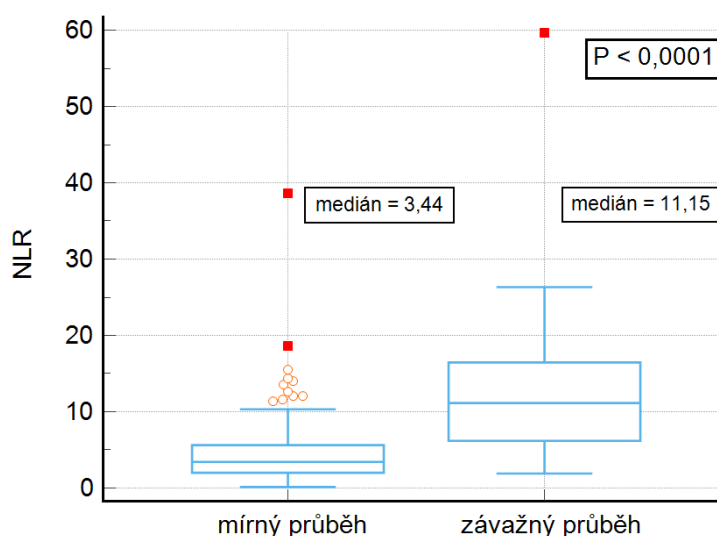
**Tabulka 31: Popisná statistika a test normality – NLR a průběh COVID-19.**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	136	0,15	38,67	3,44	3,07 – 4,01	W = 0,6872 P < 0,0001
Závažný	44	1,91	59,71	11,15	7,73 – 13,67	W = 0,7690 P < 0,0001



**Tabulka 32: Mann-Whitney test – NLR a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru NLR – mírný průběh	75,3750
Průměrné pořadí souboru NLR – závažný průběh	137,2500
Mann-Whitney U	935,00
Testovaná statistika Z	-6,847
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 20: Krabicový graf – NLR a průběh COVID-19.**

Dále byla provedena ROC analýza závislosti NLR na průběhu COVID-19 k sestavení ROC křivky a stanovení nevhodnější cut-off hodnoty pro NLR. Data využitá k této analýze pocházela od stejného souboru pacientů jako v předchozím testu – od 136 pacientů s mírným průběhem a od 44 pacientů se závažným průběhem COVID-19. Jako  $H_0$  byla formulována hypotéza, že AUC (plocha pod křivkou) pro NLR se rovná 0,5 (parametr NLR neumožňuje rozlišit průběh COVID-19 na mírný nebo závažný).

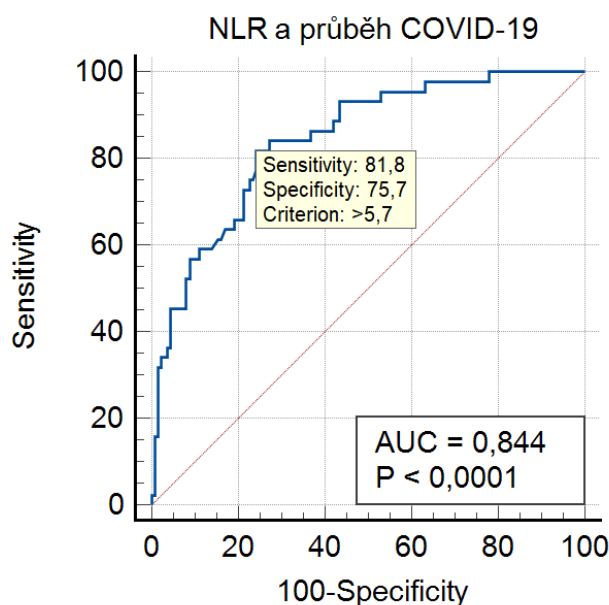
V tabulka č. 33 jsou uvedené charakteristiky ROC křivky pro NLR a průběh COVID-19. P hodnota pod 0,0001 říká, že parametr NLR má význam pro prognózu COVID-19 a dokáže rozlišit pacienty s mírným a závažným průběhem onemocnění. AUC vyšla pro ROC křivku 0,844, což značí dobrou schopnost parametru NLR klasifikovat průběh COVID-19 na mírný a závažný. Graf č. 21 zobrazuje ROC křivku pro NLR a průběh COVID-19.

Podle Youdenova indexu 0,5755 byla pro NLR ve vztahu k průběhu COVID-19 zvolena optimální cut-off hodnota  $>5,7$ . Pro tuto cut-off hodnotu byly určeny statistické parametry senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, které lze vyčíst z tabulky č. 34.

Podle zvolené cut-off hodnoty pro NLR byla data obou souborů s výsledky NLR rozdělena na dvě skupiny. Hodnoty  $NLR \leq 5,7$  byly označeny jako nízké a hodnoty  $NLR > 5,7$  jako vysoké. Kontingenční tabulka č. 35 znázorňuje vzájemný vztah mezi hodnotami NLR a průběhem COVID-19. Z této tabulky je patrné, že z celkového počtu 136 pacientů s mírným průběhem onemocnění bylo změřeno nízké NLR u 103 pacientů a vysoké NLR u 33 pacientů. Ve skupině 44 pacientů se závažným průběhem COVID-19 byly u 36 pacientů naměřeny vysoké hodnoty NLR a u 8 pacientů nízké hodnoty NLR.

**Tabulka 33: Charakteristiky ROC křivky – NLR a průběh COVID-19.**

Plocha pod ROC křivkou (AUC)	
AUC	0,844
95% CI pro AUC	0,782 – 0,893
P hodnota pro ROC analýzu	$< 0,0001$



**Graf 21: ROC křivka – NLR a průběh COVID-19.**

**Tabulka 34: Statistické údaje pro cut-off hodnotu NLR stanovené ve vztahu k průběhu COVID-19.**

Cut-off hodnota	Youdenův index	Senzitivita [%]	Specifická [%]	Pozitivní prediktivní hodnota [%]	Negativní prediktivní hodnota [%]
> 5,7	0,5755	81,82	75,74	45,7	94,3

**Tabulka 35: Kontingenční tabulka – vztah mezi NLR a průběhem COVID-19.**

NLR	Průběh COVID-19		
	Mírný	Závažný	Celkem
Nízké	103	8	111
Vysoké	33	36	69
Celkem	136	44	180

#### **4.4.15 Analýza závislosti skóre COVID-19 na průběhu COVID-19**

K analýze závislosti hodnoty skóre COVID-19 na závažnosti průběhu COVID-19 byla data získána od dvou souborů pacientů. Soubor s mírným průběhem označený jako skóre COVID-19 – mírný průběh zahrnoval výsledky od 127 pacientů a soubor se závažným průběhem označený jako skóre COVID-19 – závažný průběh zahrnoval výsledky od 37 pacientů.

Z tabulky č. 36 lze vyčíst, že data obou souborů nemají normální rozdělení (pro oba soubory je hodnota  $P < 0,05$ ), proto se k jejich analýze použil Mann-Whitney test. Jako  $H_0$  byla stanovena hypotéza, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem není statisticky významný rozdíl v hodnotách skóre COVID-19.

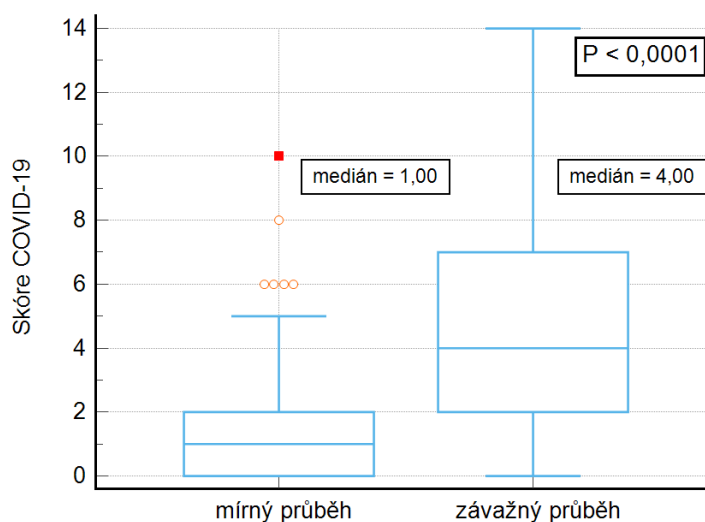
Pro Mann-Whitney test vyšla hodnota  $P$  uvedená v tabulce č. 37 pod 0,0001, což značí, že mezi soubory s mírným a závažným průběhem onemocnění existuje v hodnotách skóre COVID-19 statisticky významný rozdíl. Podle hodnot mediánů lze konstatovat, že soubor se závažným průběhem COVID-19 má hodnoty skóre COVID-19 vyšší (medián 4) než soubor s mírným průběhem (medián 1). Tyto výsledky jsou znázorněné v krabicovém grafu č. 22.

**Tabulka 36: Popisná statistika a test normality – skóre COVID-19 a průběh COVID-19**

Průběh	Počet vzorků	Minimum	Maximum	Medián	95% CI pro medián	Shapiro-Wilkův test
Mírný	127	0,00	10,00	1,00	1,00 – 1,00	W = 0,7344 P < 0,0001
Závažný	37	0,00	14,00	4,00	3,00 – 5,92	W = 0,9267 P = 0,0178

**Tabulka 37: Mann-Whitney test – skóre COVID-19 a průběh COVID-19.**

Mann-Whitney test	
Průměrné pořadí souboru skóre COVID-19 – mírný průběh	69,3701
Průměrné pořadí souboru skóre COVID-19 – závažný průběh	127,5676
Mann-Whitney U	682,00
Testovaná statistika Z	-6,736
P hodnota pro oboustranný test	< 0,0001



**Graf 22: Krabicový graf – skóre COVID-19 a průběh COVID-19.**

Dalším cílem bylo sestavení ROC křivky a stanovení vhodné cut-off hodnoty pro skóre COVID-19 pomocí ROC analýzy závislosti skóre COVID-19 na závažnosti průběhu COVID-19. K této analýze byla použita data od souboru 127 pacientů s mírným průběhem a od souboru 37 pacientů se závažným průběhem COVID-19 jako v předchozím testu. Jako  $H_0$  byla

definována hypotéza, že se AUC pro skóre COVID-19 rovná 0,5 (skóre COVID-19 nemá schopnost rozlišit průběh COVID-19 na mírný a závažný).

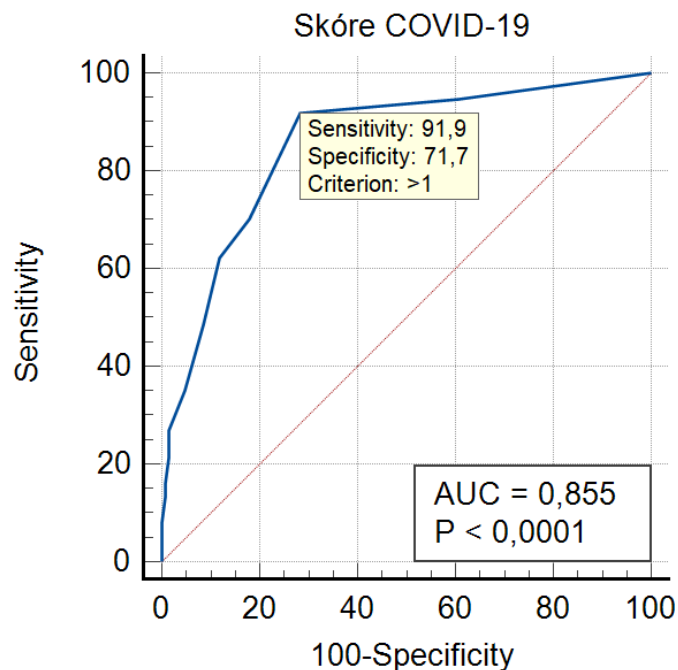
Charakteristiky ROC křivky pro skóre COVID-19 a průběh COVID-19 ukazuje tabulka č. 38. Hodnota P vyšla pro ROC analýzu pod 0,0001, což znamená, že skóre COVID-19 má prognostický význam pro COVID-19 a lze podle něj rozlišit pacienty s mírným a závažným průběhem onemocnění. Velikost AUC pro ROC křivku 0,855 navíc udává, že skóre COVID-19 má dobrou schopnost klasifikovat průběh COVID-19 na mírný a závažný. ROC křivku pro skóre COVID-19 a průběh COVID-19 zobrazuje graf č. 23.

Na základě Youdenova indexu 0,6355 byla stanovena pro skóre COVID-19 ve vztahu k průběhu COVID-19 optimální cut-off hodnota  $>1$ , pro kterou byly vypočteny statistické údaje senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota. Tyto údaje jsou uvedené v tabulce č. 39.

Podle zvolené cut-off hodnoty pro skóre COVID-19 byl datový soubor s výsledky skóre COVID-19 rozdělen na dvě skupiny. Všechny hodnoty skóre COVID-19  $\leq 1$  byly označeny jako nízké a všechny hodnoty  $>1$  byly označeny jako vysoké. Vzájemný vztah mezi hodnotami skóre COVID-19 a průběhem COVID-19 znázorňuje kontingenční tabulka č. 40. Tato tabulka ukazuje, že z celkového počtu 127 pacientů s mírným průběhem onemocnění mělo 91 pacientů nízké hodnoty skóre COVID-19 a 36 pacientů vysoké skóre COVID-19. Ve skupině 37 pacientů se závažným průběhem COVID-19 mělo vysoké hodnoty skóre COVID-19 34 pacientů a nízké hodnoty 3 pacienti.

**Tabulka 38: Charakteristiky ROC křivky – skóre COVID-19 a průběh COVID-19.**

Plocha pod ROC křivkou (AUC)	
AUC	0,855
95% CI pro AUC	0,791 – 0,905
P hodnota pro ROC analýzu	$< 0,0001$



**Graf 23: ROC křivka – skóre COVID-19 a průběh COVID-19.**

**Tabulka 39: Statistické údaje pro cut-off hodnotu skóre COVID-19 stanovené ve vztahu k průběhu COVID-19.**

Cut-off hodnota	Youdenův index	Senzitivita [%]	Specifická [%]	Pozitivní prediktivní hodnota [%]	Negativní prediktivní hodnota [%]
> 1	0,6355	91,89	71,65	44,8	97,2

**Tabulka 40: Kontingenční tabulka – vztah mezi skóre COVID-19 a průběhem COVID-19.**

Skóre COVID-19	Průběh COVID-19		
	Mírný	Závažný	Celkem
Nízké	91	3	94
Vysoké	36	34	70
Celkem	127	37	164

## 5. DISKUSE

V této diplomové práci byla provedena statistická analýza celkem 15 laboratorních parametrů – 10 hematologických parametrů (WBC, Lymf, Neu, Eo, IG, Delta-He, DDI, FBG, NLR a skóre COVID-19) a 5 biochemických parametrů (CRP, PCT, IL-6, ferritin a troponin T), jejímž účelem bylo zhodnocení, zda se hodnoty těchto parametrů liší u pacientů s mírným a závažným průběhem COVID-19. Pro analýzu byly vybrány takové parametry, které se dynamicky mění v úvodu COVID-19 a které zaujaly v praxi.

Vyšetřovaný soubor obsahoval celkem 180 pacientů, kteří byli podle potřeby oxygenoterapie rozděleni do skupiny s mírným průběhem COVID-19 nebo do skupiny se závažným průběhem. Soubor s mírným průběhem COVID-19 bez nutnosti kyslíkové podpory zahrnoval 136 pacientů a soubor se závažným průběhem onemocnění vyžadující oxygenoterapii zahrnoval 44 pacientů. Vzhledem k tomu, že data byla měřena v rutinním provozu laboratoří, neměli všichni pacienti indikované vyšetření všech sledovaných parametrů, a tudíž bylo ke statistickému vyhodnocení dat k dispozici méně výsledků, než byl celkový počet pacientů. To se týká koagulačních parametrů a biochemických markerů, vyšetření KO a DIF bylo u všech pacientů kompletní.

Z celkového počtu 136 pacientů s mírným průběhem COVID-19 jich bylo 60 hospitalizováno. Většina hospitalizovaných pacientů (54) měla komorbidity, z nichž se nejčastěji vyskytovaly arteriální hypertenze (u 81,5 % pacientů), diabetes mellitus (u 40,7 % pacientů), ischemická choroba srdeční (u 29,6 % pacientů), asthma bronchiale (u 22,2 % pacientů), obezita (u 18,5 % pacientů) a nádorové onemocnění (u 18,5 % pacientů). Průměrná doba hospitalizace pacientů s mírným průběhem byla 13 dní.

Všichni pacienti se závažným průběhem COVID-19 (44) měli alespoň jednu komorbiditu. Mezi nejčastější komorbidity patřily arteriální hypertenze (u 52,3 % pacientů), diabetes mellitus (u 43,2 % pacientů), obezita (u 34,1 % pacientů) a ischemická choroba srdeční (u 22,7 % pacientů). Většina pacientů se závažným průběhem (34) měla těžké komorbidity. Průměrná doba hospitalizace byla u pacientů se závažným průběhem 22,5 dne. Z celkového počtu 44 pacientů se závažným průběhem jich 18 (40,9 %) zemřelo, což ovlivnilo průměrnou dobu hospitalizace. Průměrný věk zemřelých pacientů byl 76 let (nejmladší zemřelý pacient byl ve věku 64 let a nejstarší ve věku 92 let).

U všech sledovaných parametrů byla analyzována jejich závislost na závažnosti průběhu COVID-19 pomocí Mann-Whitney testu. Větší pozornost byla věnována parametrům NLR a skóre COVID-19, u kterých byla navíc provedena ROC analýza pro určení optimální cut-off hodnoty pro tyto parametry.

Analýza parametru WBC zjistila, že se hodnoty WBC liší u skupin pacientů s mírným a závažným průběhem COVID-19 a že jsou tyto hodnoty vyšší u pacientů se závažným průběhem než s mírným. Nicméně literatura neposkytuje jednotné tvrzení o počtu bílých krvinek v souvislosti s průběhem COVID-19 (uvádí se normální, vysoké i nízké hodnoty WBC). I přesto, že u našich dvou souborů pacientů s různým průběhem COVID-19 byla statisticky významná odlišnost, lze usuzovat, že hodnoty WBC jsou u pacientů s COVID-19 spíše variabilní.<sup>3,5,25,37,118-120</sup>

Hodnoty Lymf u pacientů se závažným průběhem COVID-19 byly statisticky významně nižší než u pacientů s mírným průběhem. Z celkového počtu pacientů se závažným průběhem jich 72,7 % mělo hodnoty Lymf nižší než fyziologické rozmezí. Tento výsledek se shoduje s literaturou, která uvádí častý výskyt lymfopenie u pacientů se závažným průběhem onemocnění COVID-19. Lymfopenie může být způsobená buď přímou infekcí lymfocytů SARS-CoV-2 nebo apoptózou indukovanou prozánětlivými cytokiny.<sup>3-5,21,25,37-39,118-120</sup>

Pro parametr Neu bylo vyhodnoceno, že skupina se závažným průběhem má vyšší hodnoty Neu než skupina s mírným průběhem onemocnění. Hodnoty Neu byly u 47,7 % pacientů se závažným průběhem vyšší než fyziologické rozmezí. Přítomnost neutrofilie u pacientů se závažným průběhem COVID-19 potvrzují i další studie a literatura. Ke vzniku neutrofilie může dojít v důsledku excesivního zánětu nebo sekundární bakteriální infekce.<sup>4,21,25,37-39,118-120</sup>

Analýza Eo ukázala, že pacienti se závažným průběhem onemocnění mají hodnoty Eo nižší než pacienti s mírným průběhem. Nález eozinopenie u pacientů se závažným průběhem COVID-19 uvádí i odborné články.<sup>5,21,25,37,119,120</sup>

U skupiny se závažným průběhem onemocnění nabýval parametr IG vyšších hodnot než u skupiny s mírným průběhem. U 54,5 % pacientů se závažným průběhem byly naměřeny hodnoty IG vyšší než fyziologické rozmezí. Vyšší hodnoty IG jsou známkou zvýšené aktivity kostní dřeně, k jejíž stimulaci dochází v důsledku probíhajícího zánětu a zvýšené spotřeby zralých neutrofilů. Naměření vyšších hodnot IG u skupiny se závažným průběhem se shoduje se studiemi od Linssena et al. a od Georgakopoulou et al.<sup>4,121</sup> Parametr IG je součástí výpočtu skóre COVID-19.<sup>4</sup>

Skupina se závažným průběhem se vyznačovala nižšími hodnotami Delta-He než skupina s mírným průběhem COVID-19, což také uvádí již zmíněná studie od Linssena et al.<sup>4</sup> Negativní hodnoty Delta-He říkají, že retikulocyty obsahují méně hemoglobinu než erytrocyty. Porucha hemoglobinizace retikulocytů může být spojená s anémií z chronických onemocnění, k jejímuž rozvoji dochází v určitém časovém odstupu od propuknutí základního onemocnění. Parametr Delta-He je rovněž zahrnut do výpočtu skóre COVID-19.<sup>4</sup>



Pro koagulační parametry DDI a FBG bylo vyhodnoceno, že oba tyto parametry jsou vyšší u souboru pacientů se závažným průběhem onemocnění. Všichni pacienti se závažným průběhem, u kterých byly DDI změřeny (42), měli hodnoty DDI vyšší než fyziologické rozmezí. Zvýšené hodnoty DDI mohou být projevem nejen probíhajícího zánětu, ale také hyperkoagulačního stavu vzniklého v souvislosti s COVID-19. Ze 39 pacientů se závažným průběhem indikovaných k vyšetření FBG jich 92,3 % mělo FBG vyšší, než je fyziologická mez. FBG je zvýšený jako pozitivní reaktant akutní fáze. Pokud se u pacienta rozvine diseminovaná intravaskulární koagulace, mohou být hodnoty FBG sniženy kvůli spotřebě FBG a jeho přeměně na fibrin. Hyperfibrinogemie může vést k trombotickým komplikacím. Odborná literatura potvrzuje zvýšení DDI a FBG u závažného průběhu COVID-19.<sup>3,5,21,25,37-39,118,119</sup>

Všechny biochemické parametry CRP, PCT, IL-6, ferritin a troponin T dosahovaly vyšších hodnot u souboru pacientů se závažným průběhem COVID-19 než u souboru s mírným průběhem. U všech pacientů se závažným průběhem (44) bylo změřeno CRP vyšší než referenční interval. PCT bylo vyšší než referenční interval u 43,9 % pacientů z celkového počtu pacientů se závažným průběhem indikovaných k vyšetření PCT (41). Hodnoty IL-6 byly naměřené vyšší než referenční interval u 96,9 % pacientů z celkového počtu 32 pacientů se závažným průběhem. Ferritin byl vyšší než referenční interval u 86,1 % pacientů z celkového počtu 36 pacientů se závažným průběhem. Hodnoty troponinu T byly naměřené vyšší než referenční interval u 81,8 % pacientů z celkového počtu 33 pacientů se závažným průběhem. CRP, PCT a ferritin jsou zvýšené jako pozitivní reaktanty akutní fáze. Zvýšený PCT může také značit přítomnost sekundární bakteriální infekce. IL-6 se významně podílí na rozvoji cytokinové bouře, proto může být u pacientů se závažným průběhem COVID-19 zvýšený. Vyšší hodnoty těchto biochemických markerů se shodují s výsledky řady dalších studií. Nevýhodou parametru CRP je nižší specifita a u parametrů PCT, IL-6, ferritinu a troponinu T to jsou vyšší finanční náklady na jejich vyšetření, delší doba odezvy a menší dostupnost.<sup>3,5,21,25,37-39,118,119</sup>

Data k analýze závislosti změny NLR na průběhu COVID-19 pocházela od 44 pacientů se závažným průběhem a 136 pacientů s mírným průběhem. Mann-Whitney test pro parametr NLR vyhodnotil, že u skupiny pacientů se závažným průběhem jsou hodnoty NLR vyšší než u skupiny s mírným průběhem COVID-19. Zvýšené hodnoty NLR u pacientů se závažným COVID-19 se shodují s údaji v odborné literatuře. Parametr NLR se obecně uvádí jako zánětlivý marker a indikátor systémového zánětu, proto jeho vyšetření může podat informaci o budoucím průběhu onemocnění COVID-19. Výhodou NLR je jeho dobrá dostupnost (snadný výpočet z DIF) a nízké náklady na jeho vyšetření. Byl tedy zahrnut do výpočtu skóre COVID-19.<sup>4,21,25,37,38,119,120</sup>

U parametru NLR byla provedena ROC analýza, která zjistila dobrou schopnost NLR rozlišit pacienty s mírným a závažným průběhem ( $P < 0,0001$ , AUC 0,844). Jako nejvhodnější

cut-off hodnota byla zvolena hodnota  $>5,7$  (Youdenův index 0,5755). Pro tuto cut-off hodnotu byla určena senzitivita 81,82 %, specificita 75,74 % pozitivní prediktivní hodnota 45,7 % a negativní prediktivní hodnota 94,3 %. Podle stanovené cut-off hodnoty lze tedy předpokládat, že pacienti s hodnotou  $NLR \leq 5,7$  budou mít vysoce suspektně mírný průběh COVID-19 a pacienti s hodnotou  $NLR > 5,7$  závažný průběh onemocnění. Výsledky dalších studií však uvádí různé cut-off hodnoty pro parametr  $NLR$  k predikci závažnosti průběhu COVID-19. Tyto cut-off hodnoty se pohybují v intervalu 3,3 – 7,25. Určení jednotné optimální cut-off hodnoty  $NLR$  pro predikci průběhu onemocnění COVID-19 tedy vyžaduje další výzkum.<sup>122-125</sup>

Stanovení cut-off hodnoty pro  $NLR$  k předpovědi závažnosti průběhu COVID-19 bylo provedeno v hematologické laboratoři IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové na stejném analyzátoru také v roce 2020. V této studii vyšla optimální cut-off hodnota pro  $NLR > 4$ . Vyšetřovaný soubor zahrnoval pouze pacienty přijaté do nemocnice (celkem 205 pacientů), z nichž většina měla závažný průběh COVID-19 (156 pacientů). Z důvodu převahy pacientů s mírným průběhem (136 pacientů) v našem vyšetřovaném souboru 180 pacientů mohla být hranice pro predikci závažného průběhu COVID-19 u  $NLR$  posunuta výše, tedy na 5,7.<sup>126</sup>

Ke statistickému vyhodnocení závislosti změny skóre COVID-19 na průběhu COVID-19 byly výsledky získány od 37 pacientů se závažným průběhem COVID-19 a od 127 pacientů s mírným průběhem. Z vyšetřovaného souboru celkem 180 pacientů jich bylo 16 vyloučeno (mezi nimi i dvouleté dítě), protože u nich analyzátor nedokázal skóre COVID-19 stanovit. Důvodem byla přítomnost reaktivních lymfocytů a posun granulocytů k méně zralým formám, což se projevilo vydáním abnormálního scattergramu. Analýza skóre COVID-19 pomocí Mann-Whitney testu zjistila, že skupina se závažným průběhem má hodnoty skóre COVID-19 statisticky významně vyšší než skupina s mírným průběhem onemocnění (Viz graf 22).

Dále byla provedena ROC analýza skóre COVID-19, která ukázala, že skóre COVID-19 má dobrou schopnost klasifikovat průběh COVID-19 na mírný a závažný ( $P < 0,0001$ , AUC 0,855). Podle Youdenova indexu 0,6355 byla stanovena optimální cut-off hodnota pro skóre COVID-19  $> 1$ . Pro tuto cut-off hodnotu byla vypočtena senzitivita 91,89 % specificita 71,65 % pozitivní prediktivní hodnota 44,8 % a vysoká negativní prediktivní hodnota 97,2 %. Podle stanovené cut-off hodnoty lze tedy předpokládat, že pacienti s hodnotami skóre 0 a 1 budou mít vysoce suspektně mírný průběh onemocnění a pacienti s hodnotami skóre COVID-19  $\geq 2$  budou mít závažný průběh COVID-19. Studie od Linssena et al., jejíž výběrový soubor zahrnoval celkem 923 pacientů (556 pacientů s mírným průběhem a 367 pacientů se závažným průběhem) uvádí pro skóre COVID-19 cut-off hodnotu  $> 3$ . Rozdíl oproti námi stanovené cut-off hodnotě může být dán menší velikostí našeho vyšetřovaného souboru.<sup>4</sup>

Skóre COVID-19 se z testovaných laboratorních parametrů ukázalo jako vhodný, snadno interpretovatelný prognostický marker pro onemocnění COVID-19 díky kombinaci několika hematologických parametrů, které se dynamicky mění především v úvodu onemocnění COVID-19. Jeho velkou výhodou je snadná dostupnost z rutinního vyšetření KO, DIF a RTC v režimu 24/7 a rychlost (cca 15 - 20 minut od příjmu vzorku laboratoří), větší robustnost oproti jednotlivě měřeným parametrům, možnost standardizace měření a v neposlední řadě i cenová dostupnost. Prognostické COVID-19 skóre lze využít nejen k predikci následného vývoje onemocnění, ale je potřeba zmínit, že jeho vývoj nezávisí na přidružených komorbiditách pacienta (Linszen et al.).<sup>4</sup>

## 6. ZÁVĚR

U onemocnění COVID-19 jsou z běžně dostupných hematologických vyšetření typickými nálezy lymfopenie, neutrofilie, eozinopenie, zvýšený počet nezralých granulocytů (posun doleva), zvýšený poměr NLR, zvýšení D-dimerů a fibrinogenu. Z biochemických parametrů bývá typicky zvýšený běžně dostupný C-reaktivní protein, dále prokalcitonin a ferritin, všechny jako pozitivní reaktanty akutní fáze, a interleukin 6. Jejich souhrnná interpretace s ohledem na prognózu COVID-19 je však v běžné klinické praxi složitá z důvodu nedostatečné výpovědní hodnoty samostatných markerů a jejich biologické variability. Proto se v současné době pro spolehlivou předpověď závažnosti průběhu onemocnění COVID-19 jeví jako robustnější skórovací systémy, které poskytnou jednu cut-off hodnotu vypočtenou z více vhodných vstupních parametrů. Příkladem je prognostické skóre COVID-19 vyvinuté společností Sysmex Europe GmbH, jehož výpočet se skládá z hematologických parametrů NLR, IGLR, RE-MONO/M, AS-LYMPH/L, DELTA-He, NRBC, HGB, HYPO-He, PLT a IPF#. Zahrnutím těchto deseti parametrů, které vesměs rychle reagují na rozvoj infekce a dynamicky se mění na počátku onemocnění, do výpočtu skóre se komplexně zohlední vliv více proměnných na průběh onemocnění najednou a skóre COVID-19 tak dokáže spolehlivěji a nezávisle na rizikových faktorech predikovat průběh COVID-19. Velkou výhodou skóre COVID-19 oproti jiným skóre je fakt, že všechny parametry potřebné k jeho výpočtu se získají změřením KO, DIF a RTC, které představují běžně dostupná, rychlá, levná a vysoce standardizovaná rutinní vyšetření krve. Vyšetření skóre COVID-19 je dostupné pouze na analyzátoch společnosti Sysmex řady XN, které jsou však v České republice v současnosti široce využívány. V budoucnu by tak skóre COVID-19 mohlo ulehčit a urychlit rozhodování kliniků o podniknutí příslušných intervencí u pacientů s COVID-19 na základě posouzení jedné komplexní hodnoty, která spolehlivě a časně identifikuje pacienty s mírným či závažným průběhem tohoto onemocnění.<sup>4</sup>

## 7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

+ssRNA	jednovláknová RNA s pozitivní polaritou (positive-sense single-stranded RNA)
3CLpro	proteáza podobná chymotrypsinu (chymotrypsin-like protease)
ACE	angiotenzin konvertující enzym
APC	antigen prezentující buňka (antigen-presenting cell)
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový test
ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
AS-LYMPH/L	procento lymfocytů syntetizující protilátky z celkového počtu lymfocytů (antibody-synthesising lymphocytes as % of lymphocytes)
ATP	adenosintrifosfát
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
BAU	jednotky vazebných protilátek (binding antibody unit)
BCR	B-buněčný receptor (B-cell receptor)
BSL	stupeň biologické bezpečnosti (biosafety level)
cDNA	komplementární deoxyribonukleová kyselina
CI	interval spolehlivosti (confidence interval)
CLIA	chemiluminiscenční imunoanalýza (chemiluminescence immunoassay)
COVID-19	koronavirové onemocnění 2019 (Coronavirus disease 2019)
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
C <sub>T</sub>	pořadí cyklu, při kterém fluorescenční signál překročil definovanou hraniční hodnotu (cycle threshold)
CYP	cytochrom P450
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČVS	Česká vakcinologická společnosti
DAMP	molekulární vzory spojené s poškozením (damage associated molecular pattern)
DDI	D-dimery
DELTA-He	rozdíl ve středním obsahu hemoglobinu mezi retikulocyty a erytrocyty (difference in reticulocyte and red blood cell haemoglobin content)
DIF	diferenciální rozpočet leukocytů
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
E protein	obalový (envelope) protein

ECDC	Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (European Centre for Disease Prevention and Control)
ECLIA	elektrochemiluminiscenční imunoanalýza (electrochemiluminescence immunoassay)
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace (extracorporeal membrane oxygenation)
ELISA	enzymová imunoanalýza s enzymem vázaným na imunosorbent (enzyme-linked immunosorbent assay)
Eo	absolutní počet eozinofilů
ERGIC	intermediální kompartment mezi endoplazmatickým retikulem a Golgiho aparátem (endoplasmic reticulum–Golgi intermediate compartment)
Fc fragment	krystalizovatelný fragment
FDP	fibrin degradační produkty
FFP	filtrační obličejová maska (filtering facepiece)
FBG	fibrinogen
FEU	fibrinogen ekvivalentní jednotky (fibrinogen equivalent units)
FSC	přední rozptyl (forward scatter)
G-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů (granulocyte-colony stimulating factor)
H <sub>0</sub>	nulová hypotéza
HCT	hematokrit (hematocrit)
HFNO	vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie (high flow nasal oxygen therapy)
HGB	hemoglobin
HLA	lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens)
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography)
HYPO-He	procento hypochromních erytrocytů z celkového počtu erytrocytů (% of red blood cells that are hypochromic)
IFITM	transmembránové proteiny indukované interferonem (interferon-induced transmembrane proteins)
IFN	interferon
IG	absolutní počet nezralých granulocytů (immature granulocyte count)
Ig	imunoglobulin
IGLR	poměr počtu nezralých granulocytů k počtu lymfocytů (immature granulocyte-to-lymphocyte ratio)

IL	interleukin
IPF#	absolutní počet nezralých trombocytů (immature platelet fraction count)
IPU	jednotka zpracovávající data (information-processing unit)
ISE	iontově selektivní elektroda (ion-selective electrode)
IU	mezinárodní jednotka (international unit)
JAK	Janusova kináza (The Janus Kinase)
JIP	jednotka intenzivní péče
K <sub>3</sub> EDTA	tridraselná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové
KO	krevní obraz
LED	elektroluminiscenční dioda (light-emitting diode)
LFIA	imunoanalýza s laterálním tokem (lateral flow immunoassay)
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
Lymf	absolutní počet lymfocytů
M protein	membránový protein
MCH	střední množství hemoglobinu v jednom erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin)
MCHC	průměrná koncentrace hemoglobinu v erytrocytární mase (mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV	střední objem erytrocytu (mean corpuscular volume)
MERS-CoV	koronavirus způsobující blízkovýchodní respirační syndrom (Middle East respiratory syndrome coronavirus)
mRNA	messengerová ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)
N protein	nukleokapsidový protein
Neu	absolutní počet neutrofilů
NF-κB	nukleární faktor kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NHC	β-D-N4-hydroxycytidin
NIV	neinvazivní ventilace (non-invasive ventilation)
NLR	poměr počtu neutrofilů k počtu lymfocytů (neutrophil-to-lymphocyte ratio)
NRBC	počet normoblastů (nucleated red blood cell count)
NSP	nestrukturální protein
NT-proBNP	N-terminální natriuretický peptid typu B (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
OOP	osobní ochranné pomůcky

ORF	otevřený čtecí rámeček (open reading frame)
PAMP	molekulární struktury spojené s patogeny (pathogen associated molecular pattern)
pCO <sub>2</sub>	parciální tlak oxidu uhličitého
PLpro	proteáza podobná papainu (papain-like protease)
PLT	počet trombocytů (platelet count)
pO <sub>2</sub>	parciální tlak kyslíku
POCT	testování v místě péče o pacienta (point of care testing)
PRR	receptor rozpoznávající molekulární vzory (pattern recognition receptor)
PT	protrombinový test
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
RaTG13	koronavirus z netopýra druhu <i>Rhinolophus affinis</i> nalezeného v oblasti Tongguan v roce 2013
RBC	počet erytrocytů (red blood cell count)
RBD	receptor vázající doména (receptor-binding domain)
RdRp	RNA-dependentní RNA polymeráza
RDW	šíře distribuce erytrocytů (red cell distribution width)
RE-MONO/M	procento reaktivních monocytů z celkového počtu monocytů (reactive monocytes as % of monocytes)
RIG-I	gen I indukovatelný kyselinou retinovou (retinoic acid-inducible gene)
RLU	relativní jednotky světla (relative light units)
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
ROC křivka	křivka vyjadřující schopnost diagnostického testu rozlišit zdravé a nemocné pacienty na základě senzitivity a specificity testu (receiver operating characteristic curve)
rRT-PCR	polymerázová řetězová reakce v reálném čase spojená s reverzní transkripcí (real-time reverse transcription polymerase chain reaction)
RTC, RET	počet retikulocytů
RTG	rentgen
S protein	spike („hrotový“) protein
SARS-CoV-2	koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem (Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus)
SLS	sodiumlaurylsulfát
SpO <sub>2</sub>	saturace hemoglobinu kyslíkem
SFL	boční fluorescence (side fluorescence)



SSC	boční rozptyl (side scatter)
STAT	signální transduktory a aktivátory transkripce (Signal Transducers and Activators of Transcription)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TCR	T-buněčný receptor (T-cell receptor)
Th lymfocyt	CD4+ pomocný (helper) T lymfocyt
TLR	receptor typu Toll (Toll-like receptor)
TMPRSS2	transmembránová serinová proteáza 2 (transmembrane protease serine-2)
TNF	tumor nekrotizující faktor
VOC	varianty vzbuzující obavy (variants of concern)
VOI	varianty hodné zájmu (variants of interest)
VUM	sledované varianty (variants under monitoring)
WBC	počet leukocytů (white blood cell count)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

## 8. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Struktura a uspořádání genomu viru SARS-CoV-2. <sup>6</sup> .....	13
Obrázek 2: Replikační cyklus SARS-CoV-2. <sup>17</sup> .....	15
Obrázek 3: Princip rRT-PCR testu. <sup>17</sup> .....	23
Obrázek 4: Princip LFIA metody – antigenní test. <sup>9</sup> .....	25
Obrázek 5: Princip ELISA metody a CLIA metody. <sup>9</sup> .....	27
Obrázek 6: Princip LFIA metody – vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2. <sup>9</sup> .....	28
Obrázek 7: Anomálie leukocytů v periferní krvi u pacientů s COVID-19. <sup>38</sup> .....	30
Obrázek 8: CT plic pacienta s pokročilým stádiem onemocnění COVID-19. <sup>43</sup> .....	33
Obrázek 9: Imunitní reakce vyvolaná vakcinací proti COVID-19 a její průběh při postvakcinační infekci. <sup>72</sup> .....	44
Obrázek 10: Technika podání intramuskulární injekce. <sup>91</sup> .....	46

## 9. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Parametry skóre COVID-19. <sup>4</sup> .....	31
Tabulka 2: Charakteristika vyšetřovaného souboru. ....	47
Tabulka 3: Seznam reagensů používaných na analyzátořech Sysmex XN-10. <sup>102</sup> .....	49
Tabulka 4: Fyziologická rozmezí pro rutinně vyšetřované laboratorní parametry. <sup>117</sup> .....	53
Tabulka 5: Popisná statistika a test normality – WBC [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19. ....	54
Tabulka 6: Mann-Whitney test – WBC a průběh COVID-19.....	54
Tabulka 7: Popisná statistika a test normality – Lymf [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19. ....	56
Tabulka 8: Mann-Whitney test – Lymf a průběh COVID-19.....	56
Tabulka 9: Popisná statistika a test normality – Neu [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19. ....	57
Tabulka 10: Mann-Whitney test – Neu a průběh COVID-19.....	57
Tabulka 11: Popisná statistika a test normality – Eo [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19.....	58
Tabulka 12: Mann-Whitney test – Eo a průběh COVID-19.....	59
Tabulka 13: Popisná statistika a test normality – IG [ $\times 10^9/l$ ] a průběh COVID-19. ....	60
Tabulka 14: Mann-Whitney test – IG a průběh COVID-19. ....	60
Tabulka 15: Popisná statistika a test normality – Delta-He [pg] a průběh COVID-19.....	61
Tabulka 16: Mann-Whitney test – Delta-He a průběh COVID-19. ....	61
Tabulka 17: Popisná statistika a test normality – DDI [mg/l FEU] a průběh COVID-19. ....	63
Tabulka 18: Mann-Whitney test – DDI a průběh COVID-19.....	63
Tabulka 19: Popisná statistika a test normality – FBG [g/l] a průběh COVID-19.....	64
Tabulka 20: Mann-Whitney test – FBG a průběh COVID-19. ....	64
Tabulka 21: Popisná statistika a test normality – CRP [mg/l] a průběh COVID-19.....	66
Tabulka 22: Mann-Whitney test – CRP a průběh COVID-19. ....	66
Tabulka 23: Popisná statistika a test normality – PCT [ $\mu g/l$ ] a průběh COVID-19. ....	67
Tabulka 24: Mann-Whitney test – PCT a průběh COVID-19. ....	67
Tabulka 25: Popisná statistika a test normality – IL-6 [ng/l] a průběh COVID-19. ....	68
Tabulka 26: Mann-Whitney test – IL-6 a průběh COVID-19.....	69
Tabulka 27: Popisná statistika a test normality – ferritin [ $\mu g/l$ ] a průběh COVID-19.....	70
Tabulka 28: Mann-Whitney test – ferritin a průběh COVID-19. ....	70
Tabulka 29: Popisná statistika a test normality – troponin T [ng/l] a průběh COVID-19. ....	71
Tabulka 30: Mann-Whitney test – troponin T a průběh COVID-19. ....	71
Tabulka 31: Popisná statistika a test normality – NLR a průběh COVID-19. ....	72
Tabulka 32: Mann-Whitney test – NLR a průběh COVID-19. ....	73
Tabulka 33: Charakteristiky ROC křivky – NLR a průběh COVID-19.....	74
Tabulka 34: Statistické údaje pro cut-off hodnotu NLR stanovené ve vztahu k průběhu COVID-19.....	75
Tabulka 35: Kontingenční tabulka – vztah mezi NLR a průběhem COVID-19. ....	75
Tabulka 36: Popisná statistika a test normality – skóre COVID-19 a průběh COVID-19.....	76
Tabulka 37: Mann-Whitney test – skóre COVID-19 a průběh COVID-19.....	76
Tabulka 38: Charakteristiky ROC křivky – skóre COVID-19 a průběh COVID-19. ....	77
Tabulka 39: Statistické údaje pro cut-off hodnotu skóre COVID-19 stanovené ve vztahu k průběhu COVID-19.....	78
Tabulka 40: Kontingenční tabulka – vztah mezi skóre COVID-19 a průběhem COVID-19....	78

## 10. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Krabicový graf – WBC a průběh COVID-19. ....	55
Graf 2: Krabicový graf – Lymf a průběh COVID-19. ....	56
Graf 3: Krabicový graf – Lymf a průběh COVID-19 (upravený). ....	56
Graf 4: Krabicový graf – Neu a průběh COVID-19.....	58
Graf 5: Krabicový graf – Eo a průběh COVID-19. ....	59
Graf 6: Krabicový graf – Eo a průběh COVID-19 (upravený). ....	59
Graf 7: Krabicový graf – IG a průběh COVID-19.....	60
Graf 8: Krabicový graf – IG a průběh COVID-19 (upravený).....	60
Graf 9: Krabicový graf – Delta-He a průběh COVID-19.....	62
Graf 10: Krabicový graf – DDI a průběh COVID-19. ....	63
Graf 11: Krabicový graf – DDI a průběh COVID-19 (upravený). ....	63
Graf 12: Krabicový graf – FBG a průběh COVID-19.....	65
Graf 13: Krabicový graf – CRP a průběh COVID-19.....	66
Graf 14: Krabicový graf – PCT a průběh COVID-19. ....	68
Graf 15: Krabicový graf – PCT a průběh COVID-19 (upravený).....	68
Graf 16: Krabicový graf – IL-6 a průběh COVID-19. ....	69
Graf 17: Krabicový graf – ferritin a průběh COVID-19.....	70
Graf 18: Krabicový graf – troponin T a průběh COVID-19.....	72
Graf 19: Krabicový graf – troponin T a průběh COVID-19 (upravený).....	72
Graf 20: Krabicový graf – NLR a průběh COVID-19.....	73
Graf 21: ROC křivka – NLR a průběh COVID-19. ....	74
Graf 22: Krabicový graf – skóre COVID-19 a průběh COVID-19. ....	76
Graf 23: ROC křivka – skóre COVID-19 a průběh COVID-19. ....	78

## 11. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Státní zdravotní ústav. Základní informace o onemocnění novým koronavirem - covid-19 (coronavirus disease 2019), 8. aktualizace [online]. 2021; s. 1-23. [cit. 2022-11-04]. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Coronavirus/Zakladni\\_info/zakladni\\_informace\\_covid\\_8\\_aktualizace\\_prosinec\\_2021.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Coronavirus/Zakladni_info/zakladni_informace_covid_8_aktualizace_prosinec_2021.pdf).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Basics of COVID-19 [online]. 2021 [cit. 2022-11-04]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html>.
3. Dlouhý P, Štefan, M, Chrdle, A. COVID-19: Diagnostika, léčba a prevence. Praha: Maxdorf; 2022. 272 s. ISBN 978-80-7345-735-8.
4. Linssen J, Ermens A, Berrevoets M, et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife*. 2020; 9; s. 1-28. ISSN 2050-084X.
5. Stejskal F, Hubáček P, Šedivá A, et al. Nový koronavirus SARS-CoV-2 a onemocnění covid-19. *Farmakoterapeutická revue*. 2020; 5(1); s. 1-96. ISSN 2533 6878.
6. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021; 10(2); s. 1-29. ISSN 2073-4409.
7. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med*. 2020; 18(1); s. 1-9. ISSN 1479-5876.
8. Triggler CR, Bansal D, Ding H, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021; 12; s. 1-23. ISSN 1664-3224.
9. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34(3); s. 1-63. ISSN 1098-6618.
10. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551; s. 1-9. ISSN 1096-0341.
11. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(3); s. 141-154. ISSN 1740-1534

12. Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. Covid-19: od diagnózy k terapii. *Acta medicae*. 2020; 9(16); s. 68-80. ISSN 1805-398X.
13. Národní zdravotnický informační portál. COVID-19: varianty koronaviru [online]. 2022 [cit. 2022-11-26]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1084-covid-19-nove-varianty-koronaviru>.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 9 March 2023 [online]. 2023 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
15. Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1); s. 1-32. ISSN 2095-9907.
16. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021; 41(6); s. 1037-1051. ISSN 2523-899X.
17. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021; 23(1); s. 1-14. ISSN 1550-7416.
18. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021; 28(1); s. 1-18. ISSN 1423-0127.
19. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19(7); s. 877-888. ISSN 1744-8336.
20. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, et al. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 2021; 74(1); s. 168-184. ISSN 0168-8278.
21. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(12); s. 2009-2016. ISSN 1437-4331.
22. Krejsek J. Imunopatogeneze infekce koronavirem SARS-CoV-2, s důrazem na roztroušenou sklerózu. *Neurol praxi*. 2021; 22(3); s. 236-241. ISSN 1213-1814.

23. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021; 93(4); s. 1-12. ISSN 1365-3083.
24. Beneš J, Nováková D. Patogeneze covid-19: principy virové infekce a imunitní odpovědi. *Interv Akut Kardiol.* 2021; 20(2); s. 73-77. ISSN 1213-807X.
25. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76(2); s. 428-455. ISSN 1398-9995.
26. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399(10326); s. 757-768. ISSN 0140-6736.
27. Lékařská fakulta Hradec Králové. COVID 19 VE FAKULTNÍ NEMOCNICI HRADEC KRÁLOVÉ (záznam mezioborového semináře ze dne 25.6.2021). YouTube. [online]. 2021 [cit. 2022-12-10]. Dostupné z: <https://www.youtube.com/watch?v=QA0gBk2XSPY>.
28. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020; 368; s. 1-2. ISSN 1756-1833.
29. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021; 16(1); s. 38-47. ISSN 1557-1890.
30. Yuce M, Filiztekin E, Ozkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021; 172; s. 1-15. ISSN 0956-5663.
31. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, et al. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021; 105(2); s. 441-455. ISSN 0175-7598.
32. Dudová S, Hájek R. Využití metody real-time PCR (kvantitativní PCR, PCR v reálném čase) v hematologii a studiu mnohočetného myelomu. *Klin Onkol Aps Brno: Česká lékařská společnost J E Purkyně.* 2008; 21, S1; s. 220-222. ISSN 0862-495X.
33. Kohmer N, Toptan T, Pallas C, et al. The Comparative Clinical Performance of Four SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests and Their Correlation to Infectivity In Vitro. *J Clin Med.* 2021; 10(2); s. 1-11. ISSN 2077-0383.
34. Leber W, Lammel O, Siebenhofer A, et al. Comparing the diagnostic accuracy of point-of-care lateral flow antigen testing for SARS-CoV-2 with RT-PCR in primary care (REAP-2). *EClinicalMedicine.* 2021; 38 s. 1-7. ISSN 2589-5370.

35. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 538; s. 226-230. ISSN 1090-2104.
36. Friedecký B, Kratochvíla, J. Analyty klinické biochemie a hematologie u COVID-19. *Klin Biochem Metab.* 2021; 29(50); s. 25-30. ISSN 1210-7921.
37. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, et al. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2021; 104(4); s. 1188-1201. ISSN 0002-9637.
38. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42; s. 11-18. ISSN 1751-553X.
39. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(7); s. 834-847. ISSN 1096-8652.
40. Sysmex. COVID-19: How can routine diagnostic parameters support in clinical decision making? 2020 [cit. 2023-02-12]. Dostupné z: <https://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/infectious-diseases/covid-19.html>.
41. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond).* 2021; 27(2); s. 682-687. ISSN 1532-2831.
42. Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci.* 2020; 45(1); s. 1-20. ISSN 0250-5991.
43. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med.* 2020; 125(7); s. 636-646. ISSN 0033-8362
44. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2021; 21(2); s. 167-179. ISSN 1591-9528.
45. Hiemer I. Centrum Očkování a cestovní medicíny Avenir. Covid-19 v klinické praxi postižení plic, možnosti oxygenoterapie [online]. [cit. 2023-02-27]. Dostupné z: <https://odbornost.avenir.cz/cz/covid-19-v-klinicke-praxi-postizeni-plic,-moznosti-oxygenoterapie>.
46. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Veklury [online]. 2023 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0249656>.



47. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Paxlovid [online]. 2023 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255450>.

48. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Lagevrio [online]. 2023 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=9999901>.

49. Mezioborové stanovisko k použití antivirotik v léčbě a prevenci progresu covidu-19. Vydáno 14. 7. 2022 (SIL, SVL, SPL, ČPFS, ČIS, ČOSKF ČLS JEP) [online]. 2022 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/koronavirus/>.

50. Basu D, Chavda VP, Mehta AA. Therapeutics for COVID-19 and post COVID-19 complications: An update. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022; 3; s. 1-16. ISSN 2590-2571.

51. Atluri K, Aimlin I, Arora S. Current Effective Therapeutics in Management of COVID-19. *J Clin Med.* 2022; 11(13); s. 1-15. ISSN 2077-0383.

52. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, et al. COVID-19 Therapeutics: Use, Mechanism of Action, and Toxicity (Xenobiotics). *J Med Toxicol.* 2023; 19(1); s. 26-36. ISSN 1556-9039.

53. Chinta S, Rodriguez-Guerra M, Shaban M, et al. COVID-19 therapy and vaccination: a clinical narrative review. *Drugs Context.* 2023; 12; s. 1-11. ISSN 1745-1981.

54. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(2); s. 1-8. ISSN 1872-7913.

55. Mezioborové stanovisko k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi covidu-19. Vydáno 4. 1. 2022 (SIL, ČPFS, SPL, SVL, ČIS, ČSAKI, SOT, ČSARIM, ČSIM, ČNS) [online]. 2022 [cit. 2023-02-24]. Dostupné z: <https://infektologie.cz/Covid2019/MezioboroveMAB0122.pdf>.

56. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Xevudy [online]. 2023 [cit. 2023-02-24]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255388>.

57. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Evusheld [online]. 2023 [cit. 2023-02-24]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255522>.

58. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Ronapreve [online]. 2023 [cit. 2023-02-24]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255266>, <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255265>.

59. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Regkirona [online]. 2023 [cit. 2023-02-24]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255267>.
60. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace o povolení používání neregistrovaných léčivých přípravků Bamlanivimab a Etesevimab [online]. 2022 [cit. 2023-02-25]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-leciveho-2>.
61. Aleem A, Samad ABA, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) [online]. 2022 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>.
62. Mezioborové stanovisko k použití imunomodulátorů v léčbě covidu-19. Vydáno 10. 1. 2022 (SIL, ČPFS, ČSAKI, ČSARIM, ČIS, ČLS JEP) [online]. 2022 [cit. 2023-02-27]. Dostupné z: <https://infektologie.cz/DPCovid21/MeziobImunomod0122.pdf>.
63. Stanovisko České angiologické společnosti ČLS JEP k profylaxi vzniku tromboembolické nemoci (TEN), tj. žilní trombózy a plicní embolie u nemocných s COVID-19 [online]. 2021 [cit. 2023-03-01]. Dostupné z: <https://www.cisweb.cz/blog/stanovisko-k-tromboprofylaxi-u-nemocnych-s-covid-19>.
64. Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021; 46(3); s. 1-19. ISSN 1535-6280.
65. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020; 508; s. 254-266. ISSN 0009-8981.
66. Ministerstvo zdravotnictví. COVID portál. Druhy ochrany [online]. 2022 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://covid.gov.cz/situace/rouscky-respiratory/druhy-ochrany>.
67. Ministerstvo zdravotnictví. COVID portál. Izolace a karanténa [online]. 2023 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://covid.gov.cz/situace/onemocneni-covid-19/izolace-karantena>.
68. Ministerstvo zdravotnictví. COVID portál. Vstup do ČR [online]. 2022 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://covid.gov.cz/situace/zahranici/vstup-do-cr>.
69. Ministerstvo zdravotnictví. Otázky a odpovědi ke konci screeningového testování ve školách a firmách [online]. 2022 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/02/FAQ-konec-preventivniho-screeningoveho-testovani-ve-skolach-a-firmach.pdf>.

70. Učená společnost České republiky. Roman Chlábek: Vakcíny proti covid-19: Přehled jejich účinnosti a bezpečnosti. YouTube [online]. 2021 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.youtube.com/watch?v=hM5-dnfv4YI>.
71. Medecins Sans Frontieres. 7.6 Vaccine effectiveness [online]. [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/mme/english/7-6-vaccine-effectiveness-32408146.html?language\\_content\\_entity=en](https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/mme/english/7-6-vaccine-effectiveness-32408146.html?language_content_entity=en).
72. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 2022; 54(1); s. 524-540. ISSN 0785-3890.
73. Ústav biochemie a mikrobiologie. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. Jak fungují vakcíny proti Covid-19? Infografiky [online]. 2021 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.vscht.cz/popularizace/mohlo-by-vas-zajimat/jak-funguji-vakciny-proti-covid-19/infografiky#mRNA>.
74. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol*. 2022; 32(4); s. 1-16. ISSN 1052-9276.
75. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021; 397(10275); s. 642-643. ISSN 0140-6736.
76. Ministerstvo zdravotnictví. COVID portál. Informace o vakcínách dostupných v ČR [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://covid.gov.cz/situace/vakciny/informace-o-vakcinach-dostupnych-v-cr>.
77. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) k očkování proti onemocnění covid-19 [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/koronavirus/>.
78. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Comirnaty [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250256>.
79. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Spikevax [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250303>.
80. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Vaxzevria [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250387>.

81. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. JCOVDEN [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250450>.
82. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Nuvaxovid [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0255411>.
83. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. VidPrevtyln Beta [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0270714>.
84. European Medicines Agency. Comirnaty (mRNA vakcína [s modifikovanými nukleosidy] proti onemocnění COVID-19) [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_cs.pdf).
85. European Medicines Agency. Spikevax (mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 [modifikovaný nukleosid]) [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_cs.pdf).
86. European Medicines Agency. Nuvaxovid (COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted)) [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview_en.pdf).
87. European Medicines Agency. Vaxzevria (vakcína proti onemocnění COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinantní])) [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_cs.pdf).
88. European Medicines Agency. VidPrevtyln Beta (SARS-CoV-2 prefusion Spike delta TM protein, recombinant (B.1.351 strain)) [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vidprevtyln-beta-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vidprevtyln-beta-epar-medicine-overview_en.pdf).
89. European Medicines Agency. Jcovden (COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant])) [online]. 2023 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview_en.pdf).

90. Národní institut pro zvládnání pandemie, sekce imunologická a vakcinologická. Kontraindikace očkování proti onemocnění covid-19 [online]. 2021 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/koronavirus/?startPagingPosition=12>.
91. Ministerstvo zdravotnictví. Organizace očkování [online]. 2021 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/01/Dodatek-2-P%C5%99%C3%ADlohy-1-%E2%80%93-Organizace-o%C4%8Dkov%C3%A1n%C3%AD.pdf>.
92. Bezdíčková L. Nežádoucí účinky po očkování proti covid-19: informace pro pacienty [online]. 2021 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: [https://www.svl.cz/files/files/Zpravy/COVID19/Nezadouci-ucinky-po-ockovani-proti-covid-19\\_informace-pro-pacienty\\_1\\_8\\_\\_LB.pdf](https://www.svl.cz/files/files/Zpravy/COVID19/Nezadouci-ucinky-po-ockovani-proti-covid-19_informace-pro-pacienty_1_8__LB.pdf).
93. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Nežádoucí účinky vakcín proti covid-19 [online]. 2022 [cit. 2023-03-09]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-vakcin-proti-covid-19-sukl-bude-pravidelne>.
94. Česká hematologická společnost ČLS JEP. Doporučení laboratorní sekce České hematologické společnosti ČLS JEP: Preanalytika v hematologické laboratoři. Verze 1. Platnost od 18. 6. 2021. s. 1-13 [online]. 2021. [cit. 2023-04-23]. Dostupné z: [https://labsekce.hematology.cz/wp-content/uploads/2021/08/Doporuzeni\\_LS\\_CHS\\_CLS\\_JEP-Preanalytika\\_v\\_hematologicke\\_laboratori\\_v01.pdf](https://labsekce.hematology.cz/wp-content/uploads/2021/08/Doporuzeni_LS_CHS_CLS_JEP-Preanalytika_v_hematologicke_laboratori_v01.pdf).
95. Špírková J. Laboratorní příručka: Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. 3-66-0003. Verze č. 7. Platnost od 1. 4. 2022. s. 1-69.
96. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Metoda - C-reaktivní protein (CRP) [online]. c2009 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-c-reaktivni-protein-crp.html>.
97. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Metoda - Prokalcitonin [online]. c2009 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-prokalcitonin.html>.
98. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Metoda - Interleukin 6 [online]. c2009 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-interleukin-6.html>.
99. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Metoda - Ferritin [online]. c2009 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-ferritin.html>.

100. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Metoda - Myoglobin [online]. c2009 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-myoglobin.html>.
101. Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Metoda - Troponin-T [online]. c2009 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-troponin-t.html>.
102. Pešková E. SOPT č. 112 - Návod na obsluhu, kontrolu a údržbu hematologické linky Sysmex XN-3000 s DI-60: Laboratoř IV. interní hematologické kliniky. Fakultní nemocnice Hradec Králové. Verze č. 1. Platnost od 1. 9. 2017. s. 1-16.
103. Sysmex. Fluorescenční průtoková cytometrie [online]. [cit. 2023-04-02]. Dostupné z: <https://www.sysmex.cz/vzdelavani/technologie/technologie-mereni/fluorescencni-prutokova-cytometrie.html>.
104. Sysmex. Hydrodynamická fokusace [online]. [cit. 2023-04-02]. Dostupné z: <https://www.sysmex.cz/vzdelavani/technologie/technologie-mereni/hydrodynamicka-fokusace.html>.
105. Sysmex. SLS detection method [online]. [cit. 2023-04-02]. Dostupné z: <https://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/technologies/sls-detection-method.html>.
106. Diagnostica Stago, Inc. Hemostasis Catalogue [online]. 2019 [cit. 2023-04-03]. Dostupné z: [https://www.stago-us.com/sites/stago\\_us/files/2022-12/2019\\_USProduct\\_Catalog\\_lowres.pdf](https://www.stago-us.com/sites/stago_us/files/2022-12/2019_USProduct_Catalog_lowres.pdf).
107. Sadílek P. SOPV č. 006 - D-dimery: Laboratoř IV. interní hematologické kliniky. Fakultní nemocnice Hradec Králové. Verze č. 8. Platnost od 1. 9. 2017. s. 1-9.
108. Sadílek P. SOPV č. 004 - Fibrinogen: Laboratoř IV. interní hematologické kliniky. Fakultní nemocnice Hradec Králové. Verze č. 10. Platnost od 17. 6. 2021. s. 1-8.
109. Roche Diagnostics. Cobas® 8000 modulární analyzátor - Technické parametry inteligentního a výkonného řešení laboratoře [online]. c2010 [cit. 2023-04-03]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/106692991-Cobas-8000-modularni-analyzator-technicke-parametry-inteligentniho-a-vykonneho-reseni-laboratore.html>.
110. Roche Diagnostics. Příbalový leták: CRP4, Tina-quant C-Reactive Protein IV. 2022-08. V 3.0 Česky. s. 1-4.

111. Roche Diagnostics. Příbalový leták: FERR4, Tina-quant Ferritin 4. generace. 2022-09. V 8.0 Česky. s. 1-4.
112. Roche Diagnostics. Příbalový leták: Elecsys BRAHMS PCT - Prokalcitonin. 2021-12. V 2.0 Česky. s. 1-7.
113. Roche Diagnostics. Příbalový leták: Elecsys IL-6 - Interleukin 6. 2021-11. V 2.0 Česky. s. 1-4.
114. Roche Diagnostics. Příbalový leták: Elecsys Troponin T hs STAT - Troponin T. 2021-09. V 2.0 Česky. s. 1-11.
115. Roche Diagnostics. Příbalový leták: Elecsys Myoglobin STAT - Myoglobin. 2021-11. V 23.0 Česky. s. 1-4.
116. GraphPad Prism. Box and whiskers graphs [online]. [cit. 2023-04-23].  
Dostupné z: <https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/user-guide/box-and-whiskers.htm>.
117. Pešková E. Laboratorní příručka: Laboratoř IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Verze č. 16. Platnost od 10. 4. 2023. s. 1-37.
118. Yuan X, Huang W, Ye B, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol.* 2020; 112(4); s. 553-559. ISSN 0925-5710.
119. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144(12); s. 1465-1474. ISSN 1543-2165.
120. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb).* 2021; 31(3); s. 1-13. ISSN 1330-0962.
121. Georgakopoulou VE, Makrodimitri S, Triantafyllou M, et al. Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARS-CoV-2 infection. *Mol Med Rep.* 2022; 26(1); s. 1-5. ISSN 1791-2997.
122. Jain R, Gopal A, Pathak BK, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Their Role as Predictors of Disease Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Lab Physicians.* 2021; 13(1); s. 58-63. ISSN 0974-2727.

123. Xia W, Tan Y, Hu S, et al. Predictive Value of Systemic Immune-Inflammation index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Severe COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28 s. 1-7. ISSN 1076-0296.

124. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021; 42 s. 60-69. ISSN 0735-6757.

125. Sayah W, Berkane I, Guermache I, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine.* 2021; 141 s. 1-8. ISSN 1043-4666.

126. Vrbacky F, Fatorova I, Blazek M, et al. Intensive Care Infection Score (ICIS) is elevated in patients with moderate and severe COVID-19 in the early stages of disease. *J Infect Public Health.* 2022; 15(5); s. 533-538. ISSN 1876-0341



## 12. PŘÍLOHY

Příloha 1: Tabulka primárních dat.

Datum	Věk	Pohlaví	Covid od	WBC	Delta-He	Neu	Lymf	NLR	Eo	IG	Skóre COVID-19	DDI	FBG	CRP	PCT	IL-6	Ferritin	Troponin	Závažný COVID-19*
26.10.2021	44	F	26.10.2021	3,87	3,2	2,28	0,93	2,45	0,04	0,01	0			23,9					0
27.10.2021	69	M	28.10.2021	4,27	2,0	3,11	0,75	4,15	0,00	0,02	0	0,6	5,44	78,9	0,71	139,3			0
28.10.2021	90	F	27.10.2021	3,29	2,5	2,50	0,63	3,97	0,00	0,03	nelze stan.							26	0
28.10.2021	92	F	22.10.2021	1,77	5,6	1,38	0,35	3,94	0,00	0,02	nelze stan.	1,54		112,2		46,4		26	1
28.10.2021	78	F		10,92	4,0	8,05	0,96	8,39	0,03	0,47	6			35,7					0
29.10.2021	49	M		5,09	1,3	3,57	1,00	3,57	0,01	0,02	1	0,29	4,54	16,2	0,09				0
1.11.2021	35	M	1.11.2021	7,74	2,2	5,50	1,36	4,04	0,00	0,1	0	0,35	3,36	3,3	0,06				0
1.11.2021	65	F	1.11.2021	19,83	1,3	17,18	1,53	11,23	0,01	0,44	8	1,78	12,27	198,1	1,11	151,1	3 964,1	30	1
1.11.2021	85	F	1.11.2021	12,29	-3,4	11,01	0,47	23,43	0,00	0,25	14	10,15	6,04	218,2	0,69	139,5	701,8		1
1.11.2021	23	F	2.11.2021	2,41	2,5	1,32	0,78	1,69		0,01	0	0,35	2,83	4,1	0,05	4,0		<3	0
3.11.2021	86	F	2.11.2021	6,70	1,5	4,98	1,14	4,37	0,04	0,08	1			79,1	0,12	101,1			0
3.11.2021	37	M	25.10.2021	14,55	4,1	11,42	1,34	8,52	0,01	0,94	6	0,28	2,98	2,0	0,08	< 1,5		4	0
3.11.2021	48	M		6,89	4,3	3,22	2,44	1,32	0,46	0,06	0	0,24	2,55	0,4	0,07			8	0
3.11.2021	59	F	7.10.2021	8,69	3,5	4,90	2,43	2,02	0,40	0,07	0	0,53	4,11	4,7	0,02			7	0
3.11.2021	36	F		5,70	-0,3	3,86	1,21	3,19	0,11	0,02	1	1,28	4,77	29,7	< 0,02				0
5.11.2021	51	M		4,46	3,5	2,77	0,82	3,38	0,01	0,02	1	0,38	4,02	4,0	0,08	10,7		6	0
5.11.2021	29	M	5.11.2021	5,11	3,5	2,68	1,54	1,74	0,03	0,03	0	0,37	2,87	11,4	0,12				0
5.11.2021	81	M	5.11.2021	12,72	0,5	10,60	0,93	11,40	0,00	0,07	4	3,83	6,24	141,2	6,89	223,5		474	0
7.11.2021	77	M		5,19	-1,8	3,68	0,87	4,23	0,01	0,02	2	0,84	4,60	87,4	0,13	67,3	702,5	73	0
7.11.2021	2	M	7.11.2021	13,38	2,8	6,99	4,74	1,47	0,32	0,05	nelze stan.			2,8	0,14				0
9.11.2021	81	M	9.11.2021	7,18	4,7	5,20	0,62	8,39	0,03	0,26	5	0,76	5,02	47,3	0,16	102,0	1 025,2	50	0
9.11.2021	43	F	9.11.2021	8,38	3,3	5,84	1,34	4,36	0,13	0,02	0	0,45	2,75	2,1	0,03	8,0		4	0
9.11.2021	45	M		5,94	1,0	4,42	1,14	3,88	0,01	0,06	1	0,83	6,34	123,9	0,73	84,8		10	0
9.11.2021	78	M	9.11.2021	22,82	-5,2	2,80	18,91	0,15	0,01	0,05	nelze stan.	2,18	4,18	72,0	0,71	75,0		30	0
9.11.2021	69	M	8.11.2021	5,07	2,1	4,54	0,41	11,07	0,00	0,03	2	1,86	6,24	45,8	0,28	48,7	1 773,4	28	1
10.11.2021	67	F	10.11.2021	7,41	-2,3	6,07	0,25	24,28	0,01	0,74	nelze stan.	0,52	5,60	280,1	2,72		899,2		1
11.11.2021	75	M		5,41	1,1	4,64	0,29	16,00	0,00	0,01	2	1,27	4,54	26,1	0,06		527,3	32	1
11.11.2021	58	F		4,06	2,6	2,33	1,30	1,79	0,00	0,01	0	0,31	3,92	1,6	0,03	16,8		6	0
11.11.2021	30	M	8.11.2021	6,46	0,6	4,49	1,21	3,71	0,00	0,02	2	0,21	3,22	27,0	0,1				0
12.11.2021	87	M		8,09	-1,4	5,92	0,88	6,73	0,01	0,14	4	20,00	6,50	108,1	0,1		719,6		1
12.11.2021	64	F	12.11.2021	6,04	1,1	3,65	1,73	2,11	0,03	0,01	1	0,51	4,76	17,6	0,05				0
15.11.2021	79	F	15.11.2021	10,50	5,1	9,78	0,51	19,18	0,00	0,06	4	1,60	4,95	60,0		51,8	1 400,6		1
15.11.2021	82	M		8,12	-1,3	4,61	1,89	2,44	0,00	0,08	1	0,61	5,68	54,9	0,27	45,3		65	0
15.11.2021	78	F		9,78	-2,3	8,21	0,57	14,40	0,01	0,22	10	20,00	5,68	179,5	0,10	94,2	433,2	33	0
15.11.2021	75	M	15.11.2021	7,49	0,5	6,16	0,74	8,32	0,00	0,14	4	0,46	5,77	151,6	0,07	67,1	1 627,9	22	0
15.11.2021	87	F	15.11.2021	3,81	-2,6	2,78	0,82	3,39	0,00	0,01	3	1,26	4,15	47,0	0,06	31,8	227,3	18	0
15.11.2021	81	M		4,46	3,4	3,15	0,54	5,83	0,14	0,03	nelze stan.	3,94	3,56	9,8	0,76	12,6	309,2	427	1
15.11.2021	31	M	9.11.2021	5,57	0,2	4,48	0,70	6,40	0,00	0,03	3	1,06		107,4	0,36	99,3	1 866,9	7	1
15.11.2021	73	F	10.11.2021	6,48	1,6	4,45	1,28	3,48	0,20	0,02	1	0,86	6,34	87,7	0,20	39,3		12	0
16.11.2021	87	M	16.11.2021	5,16	4,0	4,21	0,44	9,57	0,00	0,02	1	0,33	3,05	17,1	0,08	71,1	174,2	27	0
16.11.2021	49	M	6.11.2021	9,42	2,8	7,33	0,95	7,72	0,09	0,15	3	0,85	8,31	88,4	0,09	37,3		25	0
16.11.2021	60	M		3,68	0,6	2,42	0,86	2,81	0,00	0	1	0,81	5,37	20,5	0,07	27,2		6	0
16.11.2021	60	M		7,26	-5,7	6,38	0,38	16,79	0,01	0,04	12	0,77	5,95	144,8	0,23	204,9	698,4	11	1
16.11.2021	22	F	12.11.2021	6,53	0,2	5,91	0,38	15,55	0,00	0,02	3	1,18	4,20	72,5	0,08	151,9	189,8	3	0
17.11.2021	75	M		8,62	2,3	7,61	0,78	9,76	0,00	0,07	3			101,8	0,69	215,9			1
18.11.2021	80	F	18.11.2021	5,87	-0,6	4,50	0,79	5,70	0,15	0,02	1	2,09	4,29	3,9	0,06	12,6		29	0
18.11.2021	29	F	18.11.2021	8,45	1,1	7,19	0,76	9,46	0,00	0,13	5	1,47	6,45	59,5	0,55	36,6		6	0
18.11.2021	61	M		11,76	1,9	4,80	4,72	1,02	0,91	0,04	nelze stan.	0,83	4,71	2,2	0,06	6,5		12	0
18.11.2021	58	M	18.11.2021	6,23	0,1	3,30	2,16	1,53	0,02	0,02	1	0,86	5,95	100,0	0,08	21,3	2 580,0	10	0

Datum	Věk	Pohlaví	Covid od	WBC	Delta-He	Neu	Lymf	NLR	EO	IG	Skóre COVID-19	DDI	FBG	CRP	PCT	IL-6	Ferritin	Troponin	Závažný COVID-19*
18.11.2021	63	M	18.11.2021	8,16	-1,8	6,22	1,14	5,46	0,00	0,01	2	1,35	6,24	111,9	0,09	72,7		22	0
19.11.2021	54	M		2,98	-2,5	1,54	1,25	1,23	0,00	0,03	nelze stan.	1,57	6,34	49,4	0,09				0
19.11.2021	27	M	16.11.2021	5,11	0,1	3,60	1,09	3,30	0,00	0,05	1	0,55	5,77	36,0	0,05				0
19.11.2021	63	F	17.11.2021	4,98	-3,9	3,18	1,06	3,00	0,12	0,05	4	1,64	5,60	36,8	< 0,02	10,0	351,9	7	0
19.11.2021	58	M	19.11.2021	5,39	3,7	4,02	0,94	4,28	0,00	0,09	0	0,37	3,79	25,0	0,02	25,6	936,0	13	0
19.11.2021	68	F	19.11.2021	9,77	0,7	7,23	1,37	5,28	0,08	0,12	1	0,98	5,08	40,8	< 0,02	58,4		5	0
19.11.2021	71	M		8,66	3,3	6,69	0,91	7,35	0,08	0,07	1	0,79	5,86	40,7	0,04	35,6		4	0
19.11.2021	61	M	12.11.2021	4,44	2,1	2,97	1,23	2,41	0,00	0,02	0	1,35	4,20	17,7	0,20	14,4	3 416,7	10	0
19.11.2021	73	M	19.11.2021	12,34	4,1	11,17	0,71	15,73	0,00	0,23	5	0,83	7,60	163,4	1,30	85,5	1 799,4	21	1
22.11.2021	74	M	23.11.2021	1,72	0,0	0,59	0,71	0,83	0,00	0	1	0,71	3,48	8,2	0,03	10,2		13	0
22.11.2021	69	F	23.11.2021	6,63	1,9	4,74	1,21	3,92	0,00	0,04	0	0,33	4,60	24,7	0,05	28,3		8	0
22.11.2021	17	M	22.11.2021	8,35	2,9	6,16	1,55	3,97	0,01	0,02	0	0,32	2,93	0,5	< 0,02	3,0	224,4	7	0
22.11.2021	63	M	22.11.2021	3,76	1,3	1,15	1,89	0,61	0,00	0,01	0	0,75	3,98	6,4	0,10	10,1		23	0
22.11.2021	66	F	20.11.2021	8,96	-5,7	8,04	0,46	17,48	0,00	0,21	12	3,55	7,73	286,8	0,20	71,4	804,3	46	1
22.11.2021	9	M	15.11.2021	5,36	1,5	3,20	1,75	1,83	0,00	0,03	0			46,8					0
22.11.2021	85	F		9,77	6,3	6,14	2,29	2,68	0,13	0,13	0	1,97		12,7					0
23.11.2021	51	F	24.11.2021	6,21	0,3	4,73	1,01	4,68	0,00	0,01	1	0,46	6,04	151,5	0,06		294,5		0
23.11.2021	76	M	22.11.2021	9,11	3,9	7,06	1,18	5,98	0,08	0,03	0	0,88		5,9	0,03	88,4		12	0
23.11.2021	40	F	23.11.2021	3,69	-3,9	2,85	0,68	4,19	0,00	0,04	nelze stan.	1,38	5,08	102,9	0,07	79,0		3	1
23.11.2021	81	M	23.11.2021	11,19	4,0	9,16	0,90	10,18	0,01	0,08	4	1,53	5,68	65,1	0,23	130,1	3 586,9	105	1
23.11.2021	46	F		8,81	3,9	4,20	3,01	1,40	0,29	0,08	0	2,07	2,96	1,7	0,04				0
23.11.2021	84	F	23.11.2021	5,68	-0,8	3,47	1,82	1,91	0,01	0,03	2	1,11	5,02	40,6	1,21	77,6		28	1
23.11.2021	31	F	22.11.2021	3,99	1,8	2,67	1,05	2,54	0,00	0,04	0	0,74	5,29	19,7	0,05				0
23.11.2021	61	F	12.11.2021	7,57	4,2	4,14	2,48	1,67	0,07	0,06	0	0,90	4,06	0,7	< 0,02	2,4		9	0
24.11.2021	91	M	24.11.2021	4,23	1,3	2,15	1,03	2,09	0,00	0,01	0	0,66	3,07	18,0	0,14	68,5	21,0		0
24.11.2021	70	M		19,62	-1,8	17,23	0,67	25,72	0,00	1,56	nelze stan.	0,91	6,79	190,8	70,87	94,1	6 170,9	90	1
24.11.2021	51	M	13.11.2021	8,80	2,9	6,04	1,91	3,16	0,10	0,03	0	0,58	3,31	2,6					0
24.11.2021	35	F		4,28	1,7	2,62	1,24	2,11	0,01	0,01	0	0,37	2,98	1,0	< 0,02	3,1		<3	0
24.11.2021	86	M	25.11.2021	5,52	1,7	4,49	0,62	7,24	0,01	0,04	1	0,57	4,87	23,5	0,37	26,4	1 125,9	26	0
24.11.2021	39	F	24.11.2021	5,24	0,7	3,13	1,57	1,99	0,04	0,05	1	0,54	5,20	26,1	< 0,02				0
24.11.2021	43	M	24.11.2021	5,20	0,3	4,21	0,77	5,47	0,00	0,07	nelze stan.	0,79	6,77	120,8	0,07				0
24.11.2021	65	M		5,88	3,4	3,41	1,83	1,86	0,02	0,01	0	0,36	4,73	1,2	< 0,02	4,4		3	0
24.11.2021	31	M	18.11.2021	5,31	1,3	2,81	2,01	1,40	0,02	0,01	1	0,42		23,0	0,08				0
24.11.2021	45	F		4,06	1,4	1,58	1,79	0,88	0,03	0,03	1	0,32	3,00	0,8	< 0,02	2,6		8	0
24.11.2021	28	F		9,84	4,5	5,46	3,04	1,80	0,38	0,03	0			0,5					0
24.11.2021	33	F	12.11.2021	11,05	-0,3	9,63	0,76	12,67	0,00	0,14	5	3,10	7,90	314,4	1,10		942,6	50	1
25.11.2021	54	F	12.11.2021	6,18	3,9	4,23	1,15	3,68	0,07	0,08	0	0,52	5,90	13,5	< 0,02	11,8		5	0
25.11.2021	43	F		4,22	-1,9	1,76	1,63	1,08	0,02	0,03	2	0,55	5,66	17,9	0,02	19,7	345,4	3	0
25.11.2021	18	M	23.11.2021	5,03	1,2	3,33	0,98	3,40	0,00	0,07	2	2,07		45,7	0,35	25,7		11	0
25.11.2021	51	F	25.11.2021	8,49	4,3	6,35	1,26	5,04	0,04	0,08	0			3,8					0
26.11.2021	52	F	23.11.2021	3,76	1,5	2,71	0,81	3,35	0,00	0,01	0	0,58	4,06	3,6	0,03	7,3	194,1	4	0
26.11.2021	16	F	27.11.2021	4,01	1,6	2,24	1,43	1,57	0,01	0,01	0	0,82	5,14	30,3	0,05	14,7		6	0
26.11.2021	48	F	18.11.2021	5,85	1,8	4,92	0,60	8,20	0,00	0,04	5	2,64	5,58	47,4	0,06	42,5	1 828,2	7	0
26.11.2021	55	M	24.11.2021	7,68	2,6	5,61	1,15	4,88	0,04	0,01	0	0,38	5,75	31,1	0,04				0
26.11.2021	15	M		3,60	1,3	2,51	0,82	3,06	0,00	0,01	1	1,03	4,64	56,0	0,12	22,6		4	0
26.11.2021	72	F	26.11.2021	5,14	3,7	4,34	0,48	9,04	0,00	0,08	3	3,15	7,55	172,4	0,67	90,9	2 419,1	48	1
26.11.2021	79	F		13,70	3,1	11,10	1,31	8,47	0,02	0,21	4	6,98	5,14	40,0	0,07	102,2	1 353,5		0
26.11.2021	43	F	26.11.2021	12,05	0,1	10,57	0,63	16,78	0,00	0,28	9	8,41	2,07	37,0	0,08	27,8	1 224,9	11	1
26.11.2021	71	F	26.11.2021	3,98	3,1	2,40	1,04	2,31	0,11	0,02	0	0,76	4,82	3,8	0,04	7,0	111,6	13	0
26.11.2021	42	F		4,64	-0,4	3,21	1,02	3,15	0,01	0,02	1	1,19	6,11	7,0	0,03	21,5		<3	0
26.11.2021	49	F	26.11.2021	5,62	1,8	2,77	2,21	1,25	0,02	0,02	1	0,86	4,76	5,1	0,06				0
26.11.2021	38	F	21.11.2021	5,02	2,5	3,73	0,93	4,01	0,00	0,01	0	0,52	4,01	23,1	0,04				0
27.11.2021	54	M	23.11.2021	3,18	2,3	1,84	0,93	1,98	0,00	0	0	0,44	4,88	10,9	0,08		1 441,5	5	0
28.11.2021	64	M	21.11.2021	9,21	2,3	7,75	0,93	8,33	0,01	0,09	2	1,38	5,20	77,2	0,06	31,3	1 576,1	7	0

Datum	Věk	Pohlaví	Covid od	WBC	Delta-He	Neu	Lymf	NLR	Eo	IG	Skóre COVID-19	DDI	FBG	CRP	PCT	IL-6	Ferritin	Troponin	Závažný COVID-19*
29.11.2021	77	F	20.11.2021	17,73	-1,4	15,80	0,60	26,33	0,03	0,17	10	7,62	7,55	129,0	0,04	240,3	426,0	17	1
29.11.2021	69	M	27.11.2021	5,46	-1,2	3,65	1,16	3,15	0,09	0,01	2	0,45	6,53	83,9	0,11	42,2	403,2	13	0
29.11.2021	38	F		4,32	-0,8	2,77	1,28	2,16	0,00	0,03	nelze stan.	0,62	5,20	22,6	0,03				0
30.11.2021	19	F	21.11.2021	10,25	3,8	7,97	1,77	4,50	0,01	0,03	1	0,27	3,08	3,9	< 0,02		97,3		0
30.11.2021	64	M	1.12.2021	6,61	-1,6	5,98	0,37	16,16	0,00	0,07	2	1,88	5,92	108,7	0,63	28,8	658,9	103	1
30.11.2021	40	F	29.11.2021	6,93	1,3	5,73	0,62	9,24	0,07	0,01	1	0,51	4,19	19,3	0,04				0
30.11.2021	53	M	1.12.2021	9,44	-0,3	7,39	1,11	6,66	0,07	0,15	2	2,30	8,20	180,0	0,06	48,7		7	0
30.11.2021	46	M		6,53	2,8	3,37	2,24	1,50	0,16	0,03	0	0,33	3,08	0,6	< 0,02	1,8		6	0
30.11.2021	74	F	29.11.2021	4,76	-2,8	3,35	1,23	2,72	0,00	0,03	2	0,88	4,10	10,2	0,04	3,3	25,0		1
1.12.2021	42	F	1.12.2021	4,96	-0,7	3,51	0,86	4,08	0,05	0,06	1	0,78	4,48	4,0	< 0,02	2,2		4	0
1.12.2021	45	F	1.12.2021	5,08	3,4	3,29	1,35	2,44	0,00	0,01	0	0,35	4,01	12,8	0,06	18,2		<3	0
1.12.2021	43	M		4,19	1,5	2,25	1,65	1,36	0,00	0,01	1	0,45		12,5	0,09				0
2.12.2021	39	M		4,32	2,4	1,84	1,88	0,98	0,08	0,02	nelze stan.	0,33	3,74		< 0,02	< 1,5		<3	0
2.12.2021	32	F		2,11	1,6	0,96	0,89	1,08	0,00	0,01	0	0,36	3,04	1,9	< 0,02	< 1,5		<3	0
2.12.2021	80	F	2.12.2021	6,36	2,6	4,03	1,28	3,15	0,11	0,02	0	1,22	3,64	6,1	0,08	13,6		12	0
2.12.2021	45	F		8,99	4,1	6,21	1,78	3,49	0,06	0,06	0	0,45	2,68	0,2	< 0,02	1,8		<3	0
2.12.2021	50	F	25.11.2021	5,46	1,2	3,71	1,15	3,23	0,06	0,04	1	0,67	6,11	72,8	0,03	28,9		5	0
2.12.2021	59	F	29.11.2021	3,83	-1,5	2,95	0,69	4,28	0,00	0,06	nelze stan.	1,07	5,35	15,4	0,04	31,5		<3	0
2.12.2021	55	F	2.12.2021	5,14	2,8	2,08	2,29	0,91	0,01	0,03	0	0,70	3,78	2,3	0,08	50,5	109,1	19	0
2.12.2021	65	F	1.12.2021	5,34	3,0	3,85	0,93	4,14	0,10	0,03	0	2,73		26,1	0,08	23,4		8	0
3.12.2021	53	F		12,03	-1,6	9,56	1,72	5,56	0,03	0,08	2	0,67	7,85	261,6	0,16	27,2		7	0
3.12.2021	34	F	23.11.2021	29,03	3,4	27,07	0,70	38,67	0,00	0,24	6	1,38	3,47	54,8	4,08				0
3.12.2021	51	F		5,23	0,3	3,77	0,88	4,28	0,00	0,03	1	0,65	6,02	55,0	< 0,02	31,3		5	0
3.12.2021	61	F	4.12.2021	14,45	-2,7	11,67	1,13	10,33	0,11	0,06	5	1,57	7,40	85,6	0,27	43,0	534,6	20	0
3.12.2021	23	F		16,99	-3,8	14,92	0,80	18,65	0,00	0,09	8	2,19		341,3					0
5.12.2021	78	M		18,26	2,3	16,54	0,95	17,41	0,03	0,27	7	4,56	9,63	278,6	0,52	266,3	2 306,8	29	1
6.12.2021	52	F	6.12.2021	6,57	4,4	5,11	0,76	6,72	0,02	0,02	1	0,53	4,28	10,8	0,03	14,8		11	0
6.12.2021	43	F		3,74	1,9	1,64	1,73	0,95	0,03	0,01	0	0,55	5,50	15,9	< 0,02	5,3		3	0
6.12.2021	67	M	6.12.2021	4,70	-0,4	2,41	1,25	1,93	0,01	0,08	2	0,45	4,82	15,0	1,26	57,0	266,8	15	0
7.12.2021	35	F	1.12.2021	9,66	3,2	7,11	1,86	3,82	0,13	0,09	0	0,53	3,85	0,8	< 0,02	2,0		3	0
7.12.2021	78	F	8.12.2021	2,65	0,8	1,70	0,43	3,95	0,00	0,04	1			18,9					1
7.12.2021	49	M	29.11.2021	6,84	3,7	4,14	2,11	1,96	0,12	0,04	0	0,20	3,38	2,4	0,03	1,6		11	0
7.12.2021	10	M	3.12.2021	3,39	2,1	1,40	1,57	0,89	0,07	0,01	0	0,50	2,40	0,3	0,02	4,7		4	0
7.12.2021	26	M	3.12.2021	7,69	0,2	6,84	0,50	13,68	0,00	0,11	6	1,25	6,87	137,1	0,23	151,9		6	1
7.12.2021	53	F		8,36	4,0	5,18	1,76	2,94	0,15	0,03	0	1,59	5,50	27,1	0,07	17,9		5	0
7.12.2021	76	F	25.11.2021	7,56	1,6	5,47	1,26	4,34	0,09	0,03	2	2,45	7,76	83,3	0,05	29,8		18	0
7.12.2021	28	F	29.11.2021	6,96	1,3	5,12	1,25	4,10	0,01	0,1	1	2,00	6,53	61,4	0,04	22,1		5	0
7.12.2021	66	F	30.11.2021	9,14	1,0	4,96	3,54	1,40	0,05	0,02	1	0,62	4,10	1,7	< 0,02	4,5		7	0
7.12.2021	57	M	5.12.2021	7,88	3,3	5,43	1,21	4,49	0,01	0,08	2			29,6					0
8.12.2021	72	F		6,26	0,7	5,54	0,44	12,59	0,00	0,03	1	0,94	5,10	12,8	< 0,02	3,5		25	0
8.12.2021	31	M	4.12.2021	5,96	-1,0	4,27	1,05	4,07	0,01	0,02	1	0,43	5,42	90,7	0,14	31,6		8	0
8.12.2021	25	F	1.12.2021	4,31	3,1	2,93	1,10	2,66	0,01	0,01	0	0,39	4,10	4,5	0,05	9,3		<3	0
9.12.2021	41	F		6,23	2,8	5,04	0,93	5,42	0,00	0,04	0	0,69	4,70	169,4	0,13	114,8	709,5	6	1
9.12.2021	46	M		2,93	2,4	2,04	0,61	3,34	0,00	0,01	0	1,11	4,64	62,2	0,08	59,6		7	1
9.12.2021	58	M	29.11.2021	9,39	1,2	7,80	0,93	8,39	0,13	0,24	8	20,00	9,75	298,2	0,34	147,6	2 323,9	17	1
9.12.2021	65	F	9.12.2021	4,72	-3,4	3,83	0,64	5,98	0,00	0,02	5	0,91	6,21	82,9	0,22	165,2	1 701,1	32	1
9.12.2021	48	M	5.12.2021	7,25	3,6	4,47	2,03	2,20	0,23	0,01	1	0,34	3,86	0,6	< 0,02	1,7		6	0
9.12.2021	87	F	9.12.2021	5,59	1,8	4,54	0,54	8,41	0,00	0,03	1	0,78	5,35	26,1	0,57	37,6		36	0
9.12.2021	43	M	25.11.2021	6,91	2,9	3,65	2,18	1,67	0,25	0,03	1	0,43	3,44	1,7	0,03				0
9.12.2021	81	M	8.12.2021	4,51	3,0	2,37	0,81	2,93	0,00	0,02	0	0,49	2,79	5,3	0,05	7,0		20	0
10.12.2021	64	M	11.12.2021	6,77	1,6	5,47	0,47	11,64	0,03	0,13	3	1,58		180,1					0
12.12.2021	49	F	10.12.2021	9,52	0,3	7,99	0,96	8,32	0,00	0,08	4	1,36	5,14	75,6	0,61		1 742,0	9	1
12.12.2021	66	F	12.12.2021	10,23	-0,4	8,83	0,65	13,58	0,00	0,13	5	5,14	6,75	137,8	0,07		491,9		0
12.12.2021	67	M	11.12.2021	6,98	2,3	4,96	1,41	3,52	0,15	0,04	0	0,41	2,99	3,9	< 0,02	7,8	363,3		0
14.12.2021	73	M	13.12.2021	13,71	1,3	11,92	0,94	12,68	0,00	0,37	5	12,51	6,21	95,0	0,21	48,3		17	1

Datum	Věk	Pohlaví	Covid od	WBC	Delta-He	Neu	Lymf	NLR	EO	IG	Skóre COVID-19	DDI	FBG	CRP	PCT	IL-6	Feritin	Troponin	Závažný COVID-19*
15.12.2021	80	M	16.12.2021	13,02	-3,0	12,54	0,21	59,71	0,00	0,08	6	1,96	6,31	245,5	0,52		237,0		1
15.12.2021	73	M	7.12.2021	6,96	3,7	5,48	0,90	6,09	0,00	0,03	0	1,50	4,48	67,0	0,10	24,4	1 766,3	38	0
15.12.2021	73	F		8,63	3,0	7,02	0,88	7,98	0,02	0,13	3	20,00	3,86	6,4	0,05	30,9	308,4	45	0
17.12.2121	73	M	14.12.2021	9,79	1,1	8,45	0,75	11,27	0,00	0,13	7	5,29	6,53	198,2	0,85	130,9	1 843,6	215	1
21.12.2021	88	M	21.12.2021	11,50	-0,9	10,13	0,69	14,68	0,02	0,34	10	2,00	9,88	154,2	0,37	263,6	1 992,3	31	1
27.12.2021	66	M	30.12.2021	8,55	3,2	7,77	0,58	13,40	0,00	0,1	nelze stan.	3,43	7,15	132,4	0,50		1 437,4		1
27.12.2021	81	F	28.12.2021	11,48	2,1	9,94	0,71	14,00	0,00	0,09	3	0,98	4,94	126,8	1,14		193,2		0
28.12.2021	57	F	28.12.2021	7,14	0,0	4,55	1,81	2,51	0,04	0,06	6	0,46	3,82	5,7	0,04	139,7	47,6	8	0
1.1.2022	68	M	31.12.2021	5,72	-8,6	5,43	0,22	24,68	0,00	0,03	nelze stan.	1,82		306,8	8,03	385,6	226,9	110	1
5.1.2022	61	M		5,35	3,9	4,02	1,01	3,98	0,00	0,02	2	1,69	5,69	48,9	0,19	40,2	6 868,1	22	1
8.1.2022	83	M	8.1.2022	4,28	0,8	3,34	0,47	7,11	0,00	0,03	4	2,22	5,50	69,5	0,06		1 211,8		1
12.1.2022	36	F	11.1.2022	10,36	3,3	8,91	0,74	12,04	0,09	0,04	3	2,34	4,59	71,5	0,12	269,5	72,6	12	0
18.1.2022	86	F	17.1.2022	14,90	11,6	13,08	1,08	12,11	0,00	0,17	3	1,58	2,11	5,6	0,08		355,8		0
25.1.2022	77	F	24.1.2022	5,50	3,4	4,39	0,51	8,61	0,00	0,05	1	0,62	2,66	6,1	0,11	26,8	107,9	16	0
27.1.2022	63	M	27.1.2022	6,37	-0,7	4,26	1,52	2,80	0,00	0,02	1	2,37	4,88	124,1			942,4	168	0
28.1.2022	32	F	27.1.2022	6,80	-0,9	5,78	0,75	7,71	0,01	0,15	6	2,48	6,04	147,6	0,17	132,6	121,0	18	1
29.1.2022	44	M	28.1.2022	7,49	5,0	4,56	1,99	2,29	0,14	0,03	0	1,27	4,25	20,8	0,04		303,6		0
10.2.2022	79	M	1.2.2022	6,92	1,5	5,59	0,73	7,66	0,00	0,05	2	2,05	5,86	140,5					0
21.2.2022	72	F	11.2.2022	8,97	0,1	7,19	1,21	5,94	0,01	0,05	2	1,17	5,86	73,8	0,05		341,0	1103	1
24.2.2022	75	M	27.2.2022	2,26	0,4	1,83	0,27	6,78	0,00	0,03	2	3,67	5,22	63,1	0,82		5 573,9	316	1
1.3.2022	49	M	28.2.2022	11,42	0,9	10,29	0,78	13,19	0,00	0,06	5	1,03	7,03	55,5	0,05		961,6		1
10.3.2022	82	F	10.3.2022	7,42	3,5	4,99	1,83	2,73	0,04	0,06	1	19,49	2,73	6,7					0

\* 0 = mírný průběh, 1 = závažný průběh