

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

# **DISERTAČNÍ PRÁCE**

**MUDr. Mikuláš Skála**

**2023**

**Doktorský studijní program  
Vnitřní nemoci**

**PostCOVID postižení se zaměřením na respirační systém**

**PostCOVID impairment with a focus on the respiratory  
system**

**MUDr. Mikuláš Skála**

**Školitel: doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.**

**Hradec Králové 2023**

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

V Hradci Králové, 1.8.2023

MUDr. Mikuláš Skála

Na tomto místě bych chtěl poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Vladimíru Koblížkovi, Ph.D., za odborné vedení mé disertační práce, cenné rady a vždy přátelský přístup po celou dobu mého doktorského studia.

Děkuji všem svým spolupracovníkům a váženým kolegům, kteří se podíleli na provedené studii. Jmenovitě děkuji MUDr. Michalu Kopeckému, MUDr. Liboru Nevoránkovi, MUDr. Martinu Hyršlovi, MUDr. Evě Kočové Ph.D., MUDr. Michalu Homoláčovi, prof. MUDr. Viktoru Chrobokovi Ph.D., prof. MUDr. Pavlu Boštíkovi Ph.D., doc. MUDr. Stanislavu Plíškovi Ph.D., MUDr. Petru Prášilovi Ph.D., MUDr. Petru Šmahelovi Ph.D., MUDr. Miroslavu Fajfroví Ph.D., MUDr. Tereze Junkové a Mgr. Doře Truncové.

Děkuji RNDr. Michalu Svobodovi za statistickou analýzu dat.

Děkuji i všem ostatním kolegům z Plicní kliniky FN Hradec Králové za vstřícnost a přátelskou spolupráci.

Největší dík patří mé rodině za podporu a toleranci mého nadměrného pracovního zatížení po celou dobu studia.

# Obsah

<b>1. Seznam zkratek</b> .....	8
<b>2. Abstrakt</b> .....	11
<b>3. Abstract</b> .....	13
<b>4. Úvod do problematiky</b> .....	15
4.1 Covid-19 onemocnění .....	15
4.2 Pandemie ve světě a v České republice.....	18
4.3 Virus SARS-CoV-2.....	21
4.4 Imunitní reakce organismu na infekci SARS-CoV-2 .....	24
4.5 Léčba COVID-19 .....	25
4.6 Následky COVID-19 obecně.....	27
4.7 Podobná onemocnění a jejich dlouhodobé následky .....	32
4.8 Dopady COVID-19 na respirační systém.....	34
4.9 Mimoplicní následky COVID-19 .....	36
4.9.1 Následky COVID-19 na kardiovaskulární systém .....	36
4.9.2 Následky COVID-19 na renální systém .....	38
4.9.3 Neurologické a psychiatrické následky COVID-19 .....	39
4.9.4 Dermatologické následky COVID-19.....	41
4.9.5 Následky COVID-19 na imunitní systém .....	42
4.9.6 Následky COVID-19 na gastrointestinální a hepatobiliární systém .....	43
<b>5. Cíle disertační práce</b> .....	46
<b>6. Metody</b> .....	47
6.1 Design studie sledování postcovidových následků .....	47
6.1.1 Vstupní a vylučující kritéria .....	49
6.1.2 Kohorty pacientů .....	49
6.2 Metody klinických vyšetření.....	51
6.2.1 Strukturovaný pohovor s pacientem.....	51
6.2.2 Funkční vyšetření plic (spirometrie, bodypletysmografie, měření plicní difúze) .....	52
6.2.3 6-minutový zátěžový test chůzí (6MWT).....	52
6.2.4 HRCT plic.....	52
6.2.5 Čichový test pomocí parfémovaných fixů .....	53
6.2.6 EKG .....	53
6.3 Dotazníkové šetření.....	53
6.4 Laboratorní metody.....	54
6.5 Statistické metody zpracování dat .....	54

<b>7. Výsledky</b> .....	55
7.1 Studie postcovidových následků v Královéhradeckém kraji .....	55
7.1.2 První fáze studie (1. vlna pandemie COVID-19) .....	55
7.1.1.1. Charakteristika souboru (1. vlna pandemie COVID-19 – kohorty A3, A2).....	56
7.1.2. 2. fáze studie (2. vlna pandemie COVID-19).....	59
7.1.2.1. Charakteristika souboru (2. vlna pandemie COVID-19 – kohorty A1, A2-2) .....	60
7.1.3 Výskyt symptomů v akutní fázi onemocnění COVID-19 .....	63
7.1.3.1. 1. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A3, A2) .....	63
7.1.3.2. 2. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A1, A2-2).....	65
7.1.4 Prospektivní vývoj symptomů v průběhu ročního sledování .....	69
7.1.4.1 1. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A2, A3) .....	69
7.1.4.1.1 Prospektivní vývoj respiračních symptomů (kohorty A2, A3) .....	69
7.1.4.1.2 Srovnání vývoje respiračních symptomů mezi kohortami A2 a A3 .....	69
7.1.4.1.3 Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů během 1.vlny pandemie .....	72
7.1.4.2 2. vlna pandemie COVID-19.....	73
7.1.4.2.1 Prospektivní vývoj respiračních symptomů (kohorty A2-2, A1).....	73
7.1.4.2.2 Srovnání vývoje respiračních symptomů mezi kohortami .....	74
7.1.4.2.3 Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů (kohorty A2-2, A1).....	77
7.1.5 Vývoj plicních funkcí u nemocných z 1. i 2. vlny pandemie.....	78
7.1.5.1 Srovnání vývoje vybraných parametrů funkčního vyšetření plic za 3 a za 12 měsíců po diagnóze akutního COVID-19 .....	78
7.1.6 Vývoj výsledku a hodnocení 6-minutového zátěžového testu chůzí (6MWT) .....	80
7.1.7 Srovnání pacientů dle přítomnosti plicních komorbidit.....	82
7.1.7.1 Porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit .....	84
7.1.7.2 Porovnání výsledků 6-minutového testu chůzí (6MWT) u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit .....	87
7.1.8 Prospektivní vývoj vybraných laboratorních parametrů .....	88
7.2 Návrh klasifikace post-covidového postižení .....	91
7.2.1 Popis klasifikace, její užití a aplikace do reálné praxe .....	92
7.2.2 Aplikace klasifikace na kohorty pacientů ze studie sledování dlouhodobých následků	93
7.2.2.1 Rozdělení pacientů dle klasifikace a porovnání mezi ambulantními a hospitalizovanými .....	93
7.2.2.2 Porovnání výsledků funkčního vyšetření plic (a dalších charakteristik) u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D .....	96
7.2.2.3 Porovnání výskytu plicních komorbidit u jednotlivých kategorií dle klasifikace ....	103

7.2.2.4	Porovnání výsledků vybraných laboratorních parametrů u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D .....	104
<b>8.</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>108</b>
<b>9.</b>	<b>Závěry disertační práce .....</b>	<b>115</b>
<b>10.</b>	<b>Seznam literatury .....</b>	<b>116</b>

## 1. Seznam zkratek

6MWD	vzdálenost, kterou jedinec ujde během 6-minutového zátěžového testu chůzí
6MWT	6-minutový zátěžový test chůzí
ACE2	angiotenzin-konvertující enzym 2
ATS	American Thoracic Society, Americká hrudní společnost
BMI	body mass index
CCI	Charlsonové komorbidní index
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CT	počítačová tomografie
DDOT	dlouhodobá domácí oxygenoterapie
DPP4	dipeptidyl-dipeptidázový receptor 4
ECDC	Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí
ECMO	mimotělní membránová oxygenace
EKG	elektrokardiografie
EMA	Evropská léková agentura
ERS	European Respiratory Society, Evropská respirační společnost
FBG-	fibrinogen
F	ženy
FDA	Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FEV1	usilovný výdechový objem za 1 sekundu
FNHK	Fakultní nemocnice v Hradci Králové
FVC	usilovná vitální kapacita plic
GGO	opacita mléčného skla
GI	gastrointestinální
hCoV	lidský koronavirus
HFNO	vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením
IgA	imunoglobulin A



IL	interleukin
INF	interferon
JIP	jednotka intenzivní péče
M	muži
mAb	monoklonální protilátka
MDA5	melanoma differentiation-associated protein 5
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
NET	neutrofilní extracelulární past
NICE	Britský Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu
NIV	neinvazivní ventilace
NT-proBNP	N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B ( ),
PCR	polymerázová řetězová reakce
PRR	Pattern recognition receptory
RBD	proteinová doména vázajících receptor
RIG-I	retinoic acid-inducible gene I
RNA	ribonukleová kyselina
RV	reziduální objem plic
RV	reziduální plicní objem
RV	reziduální plicní objem
S_ALB	sérový albuminu
SD	směrodatná odchylka
S_CK	sérová kreatinkináza
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
S-CRP	sérový C-reaktivní protein
S-TnT	sérový troponin T
TLC	celková plicní kapacita plic
TLco	difúzní kapacita plic pro CO
TNF- $\alpha$	faktor nádorové nekrózy $\alpha$

UPV	umělá plicní ventilace
USA	Spojené státy americké
VC	vitální kapacita plic
VOC	varianta hodná pozornosti
VOI	varianta hodná zájmu
VUM	varianty sledované
WHO	Světová zdravotnická organizace

## 2. Abstrakt

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program: Vnitřní lékařství

Kandidát: MUDr. Mikuláš Skála

Školitel: doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

Název disertační práce: **PostCOVID postižení se zaměřením na respirační systém**

Infekční virové onemocnění COVID-19, způsobené koronavirem SARS-CoV-2, vyústilo v letech 2020-21 v celosvětovou pandemii s dramatickými zdravotními i socioekonomickými dopady. SARS-CoV-2 dominantně postihuje respirační trakt infikovaného jedince, avšak může napadnout i další orgánové systémy lidského těla. I když většina infikovaných pacientů má průběh asymptomatický či mírný, může mít onemocnění COVID-19 těžký a prolongovaný průběh a u části pacientů i dlouhodobé následky. Cílem předložené disertační práce bylo detailně popsat dopad onemocnění COVID-19 na relevantním vzorku populace z Královehradeckého kraje, a to jak u pacientů s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 (léčení ambulantně), tak i u pacientů s průběhem těžkým (s nutností hospitalizace).

Do studie byli zahrnuti pacienti ambulantně léčení či hospitalizovaní s COVID-19 v 1. a 2. vlně pandemie v České republice. Byly sledovány respirační i mimoplicní symptomy, vývoj plicních funkcí, radiologické změny a vybrané laboratorní parametry po 3, 6 a 12 měsících od začátku onemocnění COVID-19. Na základě shromážděných dat a jejich analýz byla detailně popsána časová evoluce respiračních symptomů a objektivních známek poškození struktury a funkce plic provázejících post-akutní fázi onemocnění COVID-19. Přestože u většiny pacientů respirační i mimoplicní symptomy během sledovaného období vymizely, u některých jedinců přetrvávaly i po roce od onemocnění. Persistence i četnost většiny symptomů byla vyšší u hospitalizovaných pacientů. Zvláště starší pacienti s vysokým Charlsonové komorbidním indexem a těžkým průběhem akutního onemocnění představují potenciální rizikové skupiny s ohledem na vznik post-covidového postižení. Významným zjištěním však bylo, že i u pacientů s lehkým průběhem onemocnění se může rozvinout post-covid syndrom, jehož symptomy mohou přetrvávat i víc jak rok po onemocnění. Analýza výsledků laboratorních vyšetření

ukázala korelaci některých laboratorních parametrů (např. hladiny sérového albuminu, N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B) s klinickým vývojem symptomů a jejich přetrváváním v čase. V rámci naší studie jsme navrhli originální klinickou klasifikaci (A-B-C-D/E) tíže post-covid postižení na základě ambulantního vyšetření pacienta pneumologem s využitím běžně dostupných metod. Tuto klasifikaci jsme ověřili a aplikovali ji v podmínkách rutinní praxe. U vybraných pacientů s postcovidovými respiračními symptomy a plicním postižením v Centru post-covidové péče FN Hradec Králové úspěšně využíváme cílenou respirační rehabilitaci k zmírnění následků COVID-19. Část výsledků disertační práce již byla publikována v časopisech *Virology Journal* a *Acta Medicinæ* a část je připravována k publikování. Další výsledky vycházející z provedené studie, jež ale nejsou obsahem této práce, byly již publikovány v několika dalších časopisech.

### 3. Abstract

Charles University

Faculty of Medicine in Hradec Králové

Study Program: Internal medicine

Candidate: MUDr. Mikuláš Skála

Supervisor: Assoc. Prof. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

Title of Dissertation Thesis: **PostCOVID impairment with a focus on the respiratory system**

The infectious disease COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, resulted in a global pandemic in 2020-21 with dramatic health and socioeconomic impacts. SARS-CoV-2 dominantly affects the respiratory tract of an infected individual, but it can also attack other organ systems of the human body. Although most infected patients have an asymptomatic or mild course, the disease of COVID-19 can have a severe, prolonged course and, in some patients, long-term consequences. The aim of the dissertation thesis was to describe in detail the impact of the disease COVID-19 on a relevant sample of the population from the Hradec Králové region, both in patients with a mild course of the disease COVID-19 (treated on an outpatient basis) and in patients with a severe course (requiring hospitalization).

Patients treated on an outpatient basis or hospitalized with COVID-19 in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> waves of the pandemic in the Czech Republic were included in the study. Respiratory and extrapulmonary symptoms, development of lung functions, radiological changes and selected laboratory parameters were monitored after 3, 6 and 12 months from the onset of the COVID-19 disease. Based on the collected data and their analysis, the temporal evolution of respiratory symptoms and objective signs of lung structure and function damage accompanying the post-acute phases of COVID-19 was described in detail. Although in most patients respiratory and extrapulmonary symptoms disappeared during the observed period, in some individuals they persisted even after a year after illness. The persistence and frequency of most symptoms was higher in hospitalized patients. In particular, elder patients with a high Charlson comorbidity index and a severe course of an acute illness represent potential risk groups with regard to the emergence of post-covid disability. However, a significant finding was that even patients with a mild course of the disease can develop post-

covid syndrome, the symptoms of which can persist even more than a year after the disease. Analysis of the results of laboratory tests showed a correlation of some laboratory parameters (e.g. serum albumin levels, N-terminal prohormone natriuretic peptide B) with the clinical development of symptoms and their persistence over time. As part of our study, we proposed an original clinical classification (A-B-C-D/E) of the severity of post-covid disability based on an examination of the patient by a pulmonologist using commonly available methods. We have verified this classification and apply it in the conditions of routine practice. For selected patients with post-covid respiratory symptoms and lung impairment, in the Center for Post-Covid Care of the Hradec Králové FN, we successfully use targeted respiratory rehabilitation to mitigate the consequences of COVID-19. Part of the results of the dissertation thesis has already been published in Virology Journal and Acta Medicinæ, and part is being prepared for publication. Other results based on the conducted study, which were not included in dissertation thesis, have already been published in several other journals.

## 4. Úvod do problematiky

### 4.1 Covid-19 onemocnění

Onemocnění COVID-19 je infekční onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus), které se objevilo na konci roku 2019 v čínském městě Wu-chan (Wuchan), v provincii Chu-pej (Hubei) a následně se rychle rozšířilo v celosvětovou pandemii (1, 2). Onemocnění je přenášeno ve formě kapének z dýchacích cest nakaženého jedince (1). Nakažlivost onemocnění, podobně jako u jiných virových respiračních nemocí, je velmi vysoká. Základní reprodukční číslo, někdy též označováno jako index nakažlivosti ( $R_0$ ), se pohybuje mezi 1,4–3,9 (3). Pro srovnání u tzv. španělské chřipky (1918-1920) je  $R_0$  udáváno v rozpětí 1,4–2,8 (4), pro tzv. prasečí chřipku (2009-2010) 1,4–1,6 (5), pro běžnou sezónní chřipku 0,9–2,1 (5), MERS 0,3–0,8 (6) a SARS 2–5 (7). Inkubační doba onemocnění COVID-19 je podle recentní metaanalýzy (8) průměrně 6,5 dne při zahrnutí všech variant viru SARS-CoV-2 (rozmezí 1,8 až 18,8). Pro jednotlivé varianty je inkubační doba následující: Alfa 5,0 dnů, Beta 4,5 dne, Beta/Gama 5,1 dne, Delta 4,4 dne, Omikron 3,4 dne.

Infekce může probíhat asymptomaticky. Dle velké metaanalýzy 95 čínských a amerických studií (zahrnuto více než 30 miliónů pozitivně testovaných jedinců) probíhá infekce asymptomaticky ve 40,5 % případů (9).

Pokud se symptomy rozvinou, tak onemocnění může mít značně variabilní průběh. Nejčastěji se projevuje kašlem, bolestmi v krku, únavou, horečkou, bolestmi hlavy, svalů, kloubů, ztrátou čichu a chuti nebo zažívacími obtížemi a průjmem. V některých případech mohou být i kožní projevy. V těžších případech se přidávají bolesti na hrudi a dušnost v důsledku rozvoje pneumonie. Stav může progredovat až do rozvoje syndromu akutní respirační tísně a multiorgánového selhání s nutností komplexní péče na jednotce intenzivní péče (JIP) a vysokým rizikem úmrtí (1).

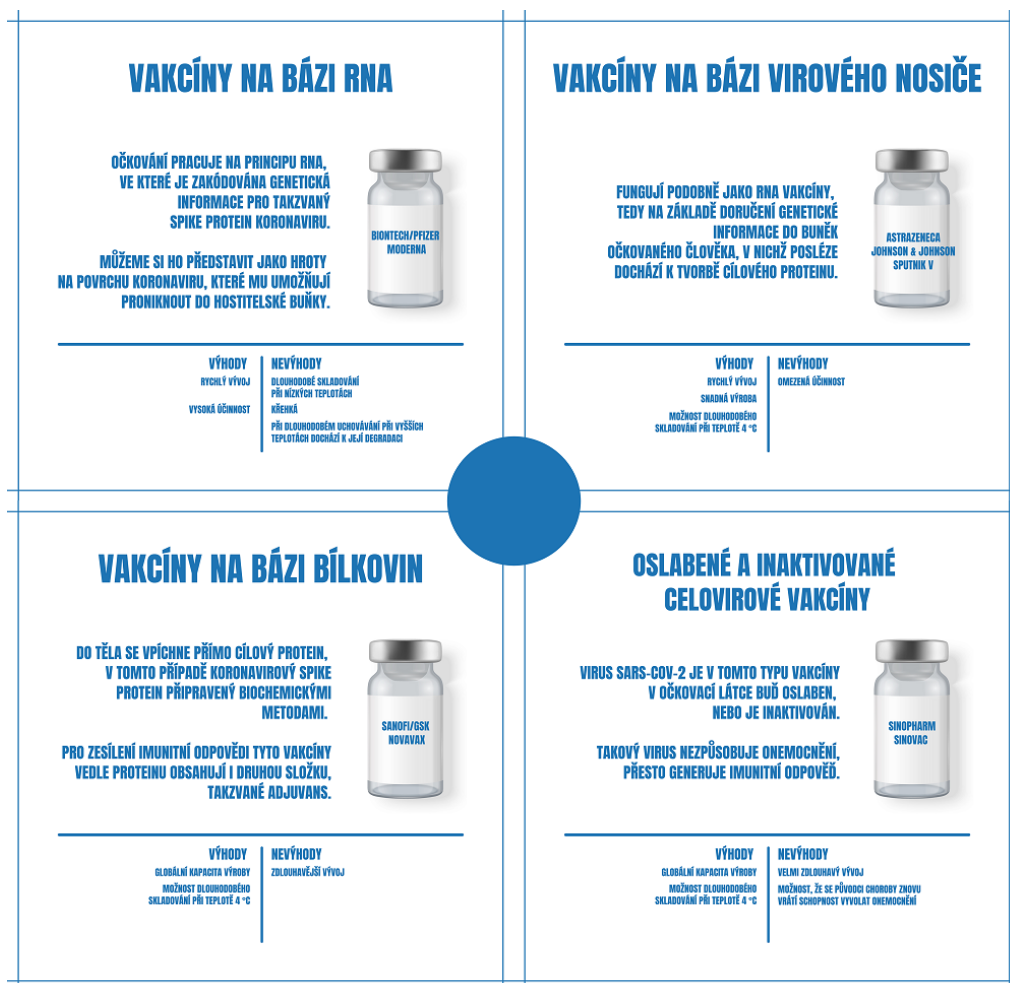
Závažným průběhem onemocněním jsou ohroženi lidé všech věkových kategorií. Riziko se však významně zvyšuje u osob starších 65 let a u osob se závažným kardiovaskulárním onemocněním, chronickým onemocněním ledvin, chronickou obstrukční plicní nemocí, diabetem, neurokognitivními poruchami a obezitou (10).

Více než 80 % pacientů se symptomatickým onemocněním má lehký průběh nemoci. Klinicky závažná pneumonie s nutností hospitalizace se rozvíjí asi u 15 % pacientů, 5 % nemocných vyžaduje intenzivní péči na JIP (11). Těžký průběh nemoci může postihnout i mladé, jinak zdravé jedince. Celková smrtnost se při klinicky vyjádřeném onemocnění odhaduje na 2,3 % (11). Vyšší mortalita je u pacientů s významnými komorbiditami a vyšším věkem. Podle čínských dat došlo k 80 % úmrtí na COVID-19 u pacientů ve věku  $\geq 65$  let (11). Zatímco mortalita onemocnění je u osob do 19 let udávána 0,1 %, u pacientů nad 80 let dosahuje až 14,8 % (12)

Dle dat z velké americké studie z roku 2022, do které bylo zahrnuto 21 nemocnic, byly rozdíly v závažnosti onemocnění závislé na jednotlivých variantách viru. Riziko úmrtí při nutnosti hospitalizace bylo nejvyšší pro variantu Delta (zemřelo 11,8 % z hospitalizovaných), menší pro variantu Omikron (9,1 %) a nejméně pro Alfa variantu (8,1 %). Tyto výsledky byly získány na populaci neočkovaných osob (13).

Od prosince 2020 je k dispozici několik variant očkování proti onemocnění COVID-19. Data z řady velkých studií jednoznačně dokládají pozitivní efekt očkování na výrazné snížení rizika těžkého průběhu onemocnění a snížení mortality, a to zejména u osob s primárně vysokým rizikem progresu do závažného průběhu onemocnění (13, 14). Vzhledem k závažnosti pandemie a rozsáhlým dopadům na zdravotnické systémy mnoha zemí, stejně tak jako výrazné ekonomické a sociální důsledky globálního rozsahu, byl standardní vývoj vakcín velmi urychlen. Tohoto cíle bylo dosaženo především masivními investicemi do výzkumu a vývoje očkovacích látek, ale i nebývale rozsáhlým sdílením získaných poznatků napříč vědeckou komunitou. Již od počátku pracovala řada farmaceutických firem na vývoji několika různých typů očkovacích látek. První vakcína, která získala nouzové povolení od amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropské lékové agentury (EMA), byla od firmy Pfizer-BioNTech. Záhy následovalo povolení druhé vakcíny, a to od firmy Moderna (15). Obě vakcíny jsou založené na technologii RNA (16). Kromě této technologie se u později dostupných očkovacích látek využily také postupy na bázi virového nosiče, na bázi bílkoviny anebo pomocí oslabeného či inaktivovaného viru – viz obrázek 1 (17).





Obrázek 1 Přehled typů očkovacích látek na COVID-19 (17)

Účinnost a bezpečnost jednotlivých očkovacích látek byla ověřena mnoho randomizovanými kontrolovanými studiemi. Dle velké analýzy publikované v Cochrane Database of Systematic Reviews, která zahrnovala více než 40 dílčích studií, bylo prokázáno, že ve srovnání s placebem většina dostupných vakcín snižuje nebo pravděpodobně snižuje riziko onemocnění COVID-19 a jako vysoce jistý byl označen fakt, že vakcíny významně snižují riziko těžkého průběhu onemocnění a riziko úmrtí (14). Zároveň nebyl shledán signifikantní rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků v porovnání s placebem (14). Výzkum i nadále pokračuje, ke dni 30.5.2023 byla v databázi COVID-MNA registrováno více než 700 klinických studií zabývajících se očkováním na COVID-19. Databáze je neustále aktualizována a dostupná na [www.covid-nma.com](http://www.covid-nma.com).

## 4.2 Pandemie ve světě a v České republice

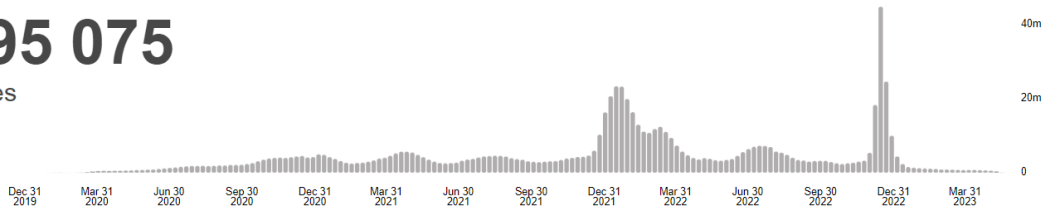
První případy pacientů se zápallem plic v té době neznámé etiologie se objevily v prosinci 2019 v čínském městě Wu-chan (Wuchan), v provincii Chu-pej (Hubei) (1). Wu-chan s 11 milióny obyvatel je nejlidnatější město ve střední Číně a patří k hlavním dopravním uzlům Číny. Nákaza se začala šířit velmi rychle a to jak v Číně, tak následně i v celém světě hlavně kvůli globálnímu dopravnímu propojení. Izolovat původce onemocnění se podařilo 7. ledna 2020. Nový kmen koronaviru byl původně označen *2019-nCoV* a až později byl název upraven na *SARS-CoV-2*. Do konce ledna 2020 bylo onemocnění potvrzeno v 18 státech světa a 30. ledna byl Světovou zdravotnickou organizací (WHO) vyhlášen globální stav zdravotní nouze. Do Evropy se nákaza rozšířila v lednu 2020 přes Itálii a Francii, první případ byl zaznamenán 24. ledna 2020 v Bordeaux, následně v Miláně. V České republice byla nákaza poprvé potvrzena 1. března. Od 13. března 2020 byla již WHO jako hlavní ohnisko nákazy označena Evropa. Ke dni 17.3.2020 byl minimálně 1 potvrzený případ onemocnění COVID-19 ve všech Evropských státech. Na Americký kontinent se nákaza rozšířila také v lednu 2020. Oficiální první případ v Severní Americe hlásily USA 20. ledna 2020, z Jižní Ameriky byl první případ potvrzen v Ekvádoru 29.1.2020. V Africe první případ hlásilo Maroko 2.3.2020. V Austrálii byla nákaza u prvního pacienta zjištěna již 25. ledna 2020. Za celou dobu pandemie bylo ke dni 30.5.2023 evidováno více 766 miliónů potvrzených případů nákazy a téměř 7 miliónů úmrtí. Stav globální zdravotní nouze byl WHO ukončen 5.5.2023 (18). Globální vývoj počtu potvrzených případů onemocnění COVID-19 a hlášených úmrtí na COVID-19 ve světě je znázorněn na obrázku 2, detailnější vývoj dle jednotlivých regionů pak na obrázku 3 a 4.

## Global Situation

Daily  Weekly

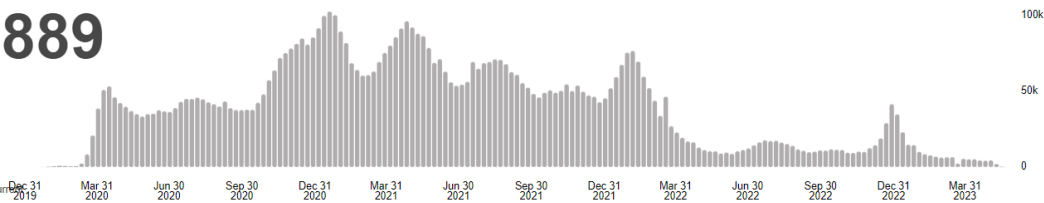
# 766 895 075

confirmed cases



# 6 935 889

deaths



Source: World Health Organization

Data may be incomplete for the current day or week.

Obrázek 2 Počet potvrzených případů COVID-19 a úmrtí v souvislosti s COVID-19. Ke dni 30.5.2023 <https://covid19.who.int/>

## Situation by WHO Region

Daily  Weekly

Cases  Deaths

Count

Europe 276 390 270 confirmed

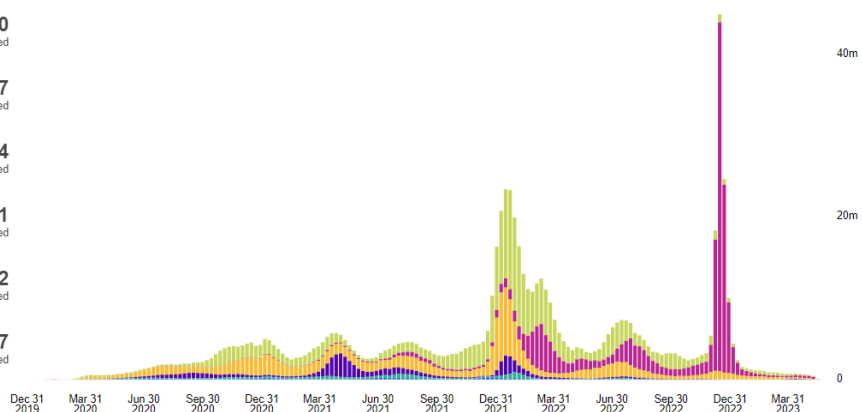
Western Pacific 203 669 467 confirmed

Americas 192 775 054 confirmed

South-East Asia 61 155 081 confirmed

Eastern Mediterranean 23 374 172 confirmed

Africa 9 530 267 confirmed

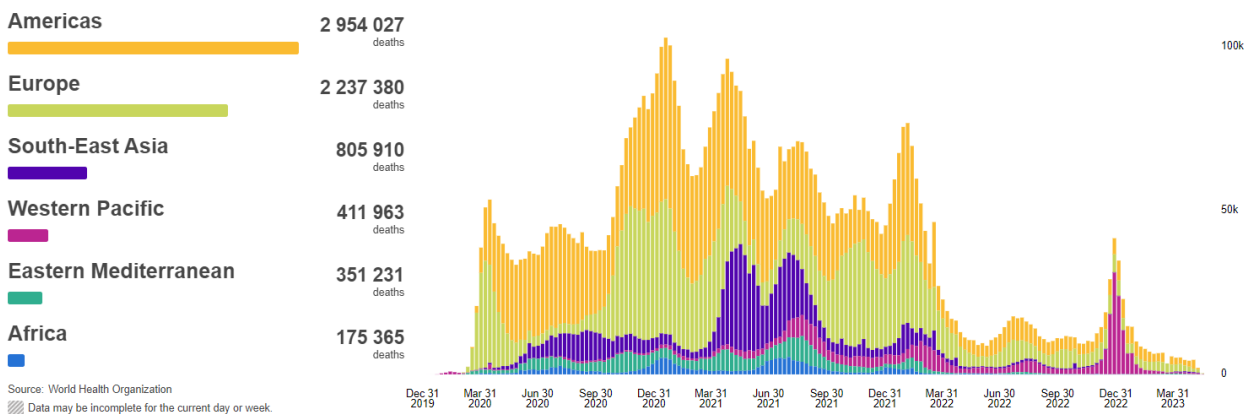


Source: World Health Organization

Data may be incomplete for the current day or week.

Obrázek 3 Počet potvrzených případů COVID-19 dle jednotlivých světových regionů. Ke dni 30.5.2023, <https://covid19.who.int/>

## Situation by WHO Region



*Obrázek 4 Počet úmrtí v souvislosti s COVID-19 dle jednotlivých světových regionů. Ke dni 30.5.2023, <https://covid19.who.int/>*

V české republice měla prvotní vlna pandemie poměrně mírný průběh. První případy byly zaznamenány u lidí, kteří se vrátili z pobytu v severní Itálii. V dalších dnech postupně začalo převládat komunitní šíření. Za první měsíc (od 1. do 31. března) bylo potvrzeno 3257 případů nákazy a 31 pacientů s touto nákazou zemřelo. V této fázi pandemie byla přijímána razantní hygienická a protiepidemická opatření. Byly zavřeny školy, omezen přeshraniční pohyb osob a 12.3.2020 byl vládou České republiky vyhlášen nouzový stav. Následně byly zavírány restaurace, obchody a byla zavedena povinnost nošení ochranných pomůcek zakrývajících ústa a nos. I díky těmto poměrně razantním opatřením se postup pandemie na území České republiky podařilo poměrně rychle zpomalit a začátkem května již začal převyšovat počet uzdravených pacientů nad pacienty s aktivním onemocněním (19).

První vlna pandemie trvala v Česku zhruba 3 měsíce a za tuto dobu bylo celkově na našem území potvrzeno necelých 12 tisíc případů onemocnění COVID-19, z toho v našem Královhradeckém kraji bylo evidováno jen 187 případů (20). Česká republika patřila v prvotních měsících pandemie k nejméně zasaženým oblastem světa a zprvu přísná restriktivní opatření vlády byla záhy rozvolňována nebo úplně rušena (19).

Počty nově nakažených začaly v Česku prudce stoupat znovu v polovině září roku 2020, kdy denní přírůstek nových případů byl zhruba 2000 nakažených. Vzhledem k tehdejší politické situaci byla v té době restriktivní opatření přijímána již jen velmi opatrně a se značným zpožděním oproti rychle postupující druhé vlně pandemie. V průběhu listopadu 2020 až ledna

2021 dosáhly denní přírůstky nových případů až na 18 tisíc a Česká republika se v této době v relativních číslech řadila naopak k nejhůře postiženým státům světa (19).

Od ledna 2021, kdy doposud dominantní původní variantu SARS-CoV-2 (označovanou B.1.258) vystřídal kmen Alfa, bylo v České republice zahájeno očkování prvními dostupnými vakcínami od firem Pfizer–BioNTech a Moderna, následované vakcínami AstraZeneca a Johnson & Johnson (16).

Po zlepšení situace v letních měsících 2021, kdy se i u nás dostává do popředí varianta SARS-CoV-2 Delta, dochází k opětovnému zhoršení situace v říjnu 2021 a následně v lednu 2022, kdy celosvětově začíná převládat vysoce nakažlivá varianta Omikron, jejichž subvarianty přetrvávají dodnes. Nejvyšší denní přírůstek nových případů byl v České republice zaznamenán 1. února 2022, a to více než 67 tisíc nově nakažených za 24 hodin. Od té doby, s výjimkou občasných zakolísání, počty nakažených setrvale klesají. Celkově bylo v České republice ke dni 30.5.2023 zaznamenáno více než 4,6 miliónů nálezů virem SARS-CoV-2 a více než 42 tisíc úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19 (20).

#### 4.3 Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2, který je původcem onemocnění COVID-19, byl poprvé izolován koncem roku 2019. Jedná se o nový druh lidského koronaviru. Do té doby bylo známo nejméně sedm dalších humánních koronavirů, které patří do velké rodiny tzv. obalených RNA virů. Poprvé byly koronaviry objeveny v 60. letech minulého století jako původci vyvolávající primárně onemocnění respiračního a trávicího traktu lidí, ptáků a savců. Koronaviry se dělí na 4 rody (Alfa, Beta, Gama, Delta). Infekce u savců jsou převážně způsobeny rody Alfa a Beta. V případě nákazy člověka probíhá onemocnění většinou mírně. Nejběžněji se vyskytuje nákaza koronavirem rodu Alfa (HCoV-229E a HCoV-NL63) nebo Beta (HCoV-OC43 a HCoV-HKU1). Závažnější průběhy onemocnění měly v minulosti nákazy způsobené Beta-koronavirem SARS-CoV (v roce 2002) a následně v roce 2012 Beta-koronavirem MERS-CoV. Nově se k nim v roce 2019 přidal SARS-CoV-2, jehož šíření přerostlo v celosvětovou pandemii (21). Genetická sekvence SARS-CoV-2 se ze 70 % shoduje s genetickou informací viru SARS-CoV (22).

Mechanismus vstupu viru do buněk hostitele je stejný jak u SARS-CoV, tak SARS-CoV-2. Jedná se o vazbu viru na angiotenzin-konvertující enzym 2 (ACE2) prostřednictvím proteinové domény vázajících receptor (RBD) 33-35. Tato vazba je u jiných koronavirů odlišná např. virus MERS-CoV se váže na dipeptidyl-dipeptidázový (DPP4) receptor. Genomická analýza také ukázala, že genom MERS-CoV je shodný pouze z 50 % s genomem SARS-CoV-2. Genom SARS-CoV-2 je výrazně více podobný koronavirům izolovaných z netopýrů, a to i u těch z České republiky, kde podobnost genomu dosahuje až 96 % (23).

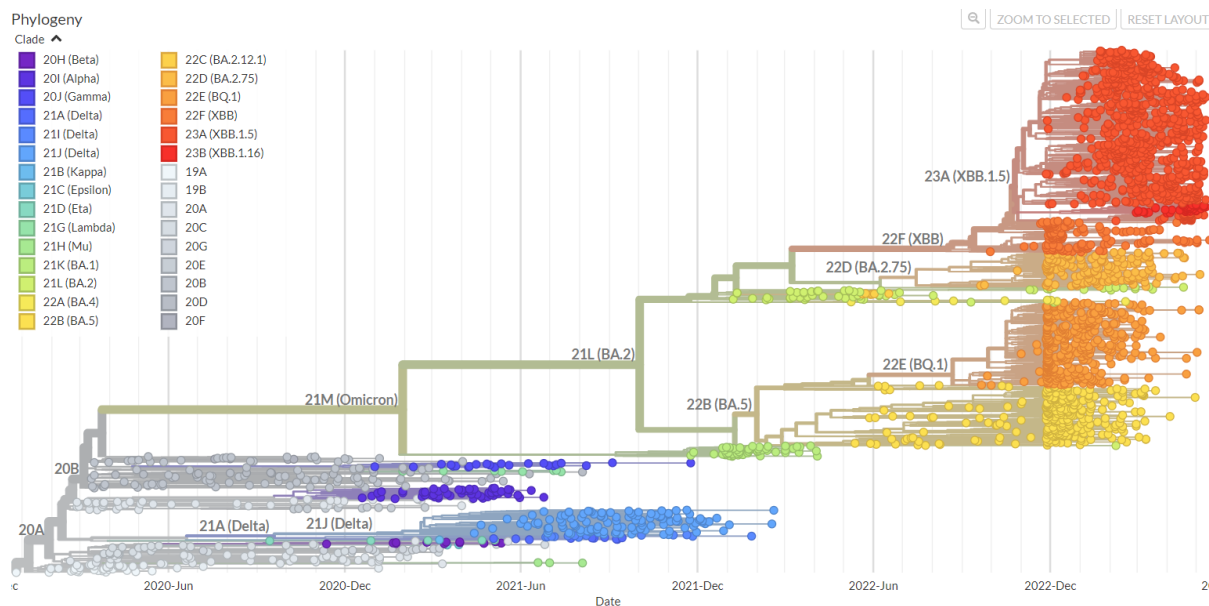
Netopýr z rodu *Rhinolopus affinis, sinicus* nebo *ferrumequinum* (žijící v Číně) je také považován za pravděpodobný původní zdroj lidského SARS-CoV-2. Proti teorii o přímém přenosu netopýřího viru na člověka poukazuje významná odlišnost obou virů v několika zásadních aminokyselinách důležitých pro vazbu viru na lidské buňky. Proto se častěji uvádí teorie přenosu přes mezipostitele, kterým je zvažován luskoun (*Photolida*). Maso luskounů je stejně jako maso netopýří v Číně konzumováno anebo používáno v lidové medicíně. Genom koronaviru luskounů se shoduje s lidskou variantou právě v oné sekvenci odpovědné za vazbu na lidské buňky. Humánní varianta tedy mohla vzniknout rekombinací koronaviru z netopýra a luskouna (23).

Virion koronaviru SARS-CoV-2 je složen ze čtyř strukturálních proteinů. Obal je složen z fosfolipidové dvojvrstvy, pod níž je nukleokapsidový protein N, na nějž se váže RNA viru. Dále jsou v obalu přítomny proteiny E a M. Za vazbu na hostitelskou buňku je odpovědný takzvaný spike-protein (S- protein), který se skládá do trimerních hrotů vyčnívajících na povrchu virionu. Těmito hroty se váže na již zmíněný ACE2 exprimovaný na povrchu cílových lidských buněk. Obal viru obklopuje tzv. nukleokapsidu, která má šroubovicovou symetrii a je tvořena fosfoproteinem N, který se spojuje s RNA. Koronaviry obecně mají jedny z největších genomů z RNA virů. Genom tvoří jednovláknová nesegmentovaná RNA pozitivní polarity a může dosahovat velikosti až 31 kb. Obdobně jako jiné RNA viry má také genom SARS-CoV-2 vysokou míru mutací a to řádově 25 mutací za rok. Navíc se virus dokáže velmi rychle přizpůsobovat měnícím se podmínkám díky vysoké schopnosti rekombinace (24).

Ne každá mutace ale vede k zásadní změně varianty viru. Podle dopadu na vývoj pandemie se varianty viru dělí dle klasifikace Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) na varianty hodné pozornosti (VOC), kam spadají varianty s ověřenou vyšší mírou přenositelnosti, způsobující těžší průběh nemoci, se sníženým efektem dosavadních

léčebných možností či očkování nebo zhoršenou možností diagnostické detekce. Druhou skupinou jsou varianty hodné zájmu (VOI), kam řadíme varianty, u kterých můžeme předpokládat změnu vazby viru na buňku, imunitní únik nebo sníženou účinnost léčby. Poslední jsou varianty sledované (VUM), u nichž zatím chybí dostatek informací o jejich klinickém významu.

V průběhu pandemie se od původního originálního kmene viru SARS-CoV-2 vyvinuli klinicky významné varianty označené varianta Alfa (B.1.1.7, poprvé izolována ve Velké Británii), poté varianty Beta (B.1351, izolovaná prvně v Jihoafrické republice) a Gama (P.1, původem z Brazílie), které však měly v rámci pandemie v Evropě méně významný dopad, následované významnou variantou Delta (B.1.617.2, z Indie), kterou postupně od konce roku 2021 začala vytlačovat varianta Omikron (B.1.1.529), aby se v průběhu roku 2022 stala celosvětově dominantní variantou (podrobně znázorněno na obrázku 5). S velkou pravděpodobností byla tato rychlá dominance způsobena nezvykle velkým počtem mutací v oblasti S-proteinu, které vedly k částečnému úniku imunitnímu systému hostitele a k úniku protilátkám indukovaných předchozími variantami SARS-Cov-2 a ke snížení efektivity již zavedeného očkování stran přenosu nákazy. Efektivnost vakcinace na snížení rizika těžkého průběhu onemocnění a snížení mortality byla ale zachována (25).



Obrázek 5 Vývoj mutací SARS-CoV-2. Převzato z <https://nextstrain.org/ncov/global?!=clock>

#### 4.4 Imunitní reakce organismu na infekci SARS-CoV-2

Po vstupu viru SARS-CoV-2 do buňky dochází rychlé aktivaci vrozené imunitní reakce organismu, po které následuje zapojení se adaptivního imunitního systému (26). V rámci vrozené imunitní odpovědi jsou zapojeny NK buňky, makrofágy, monocyty, dendritické buňky a neutrofilny, které jsou aktivovány a rychle produkují zánětlivé cytokiny (interferony typu I). Následně jsou aktivovány B a T lymfocyty. Vrozený imunitní systém je primárně aktivován na základě detekce viru pomocí tzv *Pattern recognition* receptorů (PRR). PRR jsou receptory schopné detekovat určité molekuly typicky se vyskytující u patogenů anebo molekuly související s buněčným poškozením (27). Následně je spuštěna zánětlivá reakce, která má za cíl zamezit replikaci viru, destruovat virus jako takový a zároveň se podílí na urychlení tvorby adaptivní imunity (28). PRR receptory se dělí do několika rodin. Vzhledem k tomu, že SARS-CoV-2 je jednovláknový RNA virus, může být detekován pomocí PRR receptorů typu MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) a RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*) (29). Tyto receptory se v případě závažného onemocnění COVID-19 podílejí na jak na expresi interferonů (IFN), tak také prozánětlivých cytokinů, jako jsou faktor nádorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a interleukiny IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-12, a IL-17 (30). Obzvláště vystupňovaná exprese TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$  může vést až život ohrožujícímu hyperzánětlivému stavu označovanému jako cytokinová bouře. Recentní review z *Nature Immunology* (31) zdůrazňuje souvislost multiorgánovým poškozením u pacientů s těžkým průběhem infekce SARS-CoV-2 a nadměrným uvolňováním cytokinů. Zvýšená hladina IL-6 v akutní fázi onemocnění se ukázala jako dobrý prediktor rozvoje respiračního selhání u pacientů s COVID-19 (32).



## 4.5 Léčba COVID-19

I přes zavedené očkování proti COVID-19 nadále u části lidí onemocnění může progredovat až do těžkého průběhu s nutností hospitalizace a s rizikem úmrtí (33). Nadále také přetrvává část populace nenačkovaná, nebo mají očkování nekompletní či podstoupili pouze první, případně druhou dávku vakcíny, ale již nepodstoupili aplikaci posilujících dávek. V České republice bylo ke dni 3.6.2023 s dokončeným základním očkováním 64,4 % obyvatel. První posilující dávkou obdrželo 40,8 % obyvatel, ale druhou posilující dávkou již pouze 7,5 % (34). Dalším již zmíněným faktorem rozvoje těžkého průběhu onemocnění jsou významné komorbidity, imunosuprese a vyšší věk (10).

Vzhledem k výše zmíněnému je i nadále v některých případech nutná cílená léčba onemocnění COVID-19. V současné době jsou k dispozici některá antivirotika, imunomodulátory a neutralizační protilátky (35).

Léčba symptomatického onemocnění COVID-19 se liší dle závažnosti průběhu onemocnění a rizika další progresse onemocnění, s čím souvisí i tíže komorbidit daného pacienta (36). Stran závažnosti průběhu rozlišujeme průběh „lehký“, při kterém pacient udává chřipkové příznaky, dále „středně těžký“, kdy se již rozvíjí obraz virového zápalu plic, na rentgenovém nebo CT zobrazení vidíme typické obláčkovitá zastření, respektive infiltráty a pacient má poruchu oxygenace, která ale není ještě natolik závažná, aby nebyla korigovatelná nízkoprůtokovou oxygenoterapií. V případě, že pacient potřebuje vyšší průtok kyslíku než 10-15 L/minutu a je tedy nezbytné užití vysokoprůtokové nazální oxygenoterapie (HFNO) anebo neinvazivní plicní ventilace (NIV) hodnotíme stav průběh jako „těžký“. Termín „kritický stav“ je určen pro průběh onemocnění vyžadující umělou plicní ventilaci (UPV) nebo mimotělní membránovou oxygenace (ECMO) (37).

U pacientů s lehkým průběhem onemocnění byl prokázán efekt antivirové terapie molnupiravirem a nirmatrelvir-ritonavirem. V době převahy varianty SARS-CoV-2, byly provedeny 2 významné randomizované klinické studie (MOVE-OUT a EPIC-HR), které hodnotily účinnost perorálních antivirotik molnupiraviru a nirmatrelvir-ritonaviru podávaných pacientů s lehkým ambulantním průběhem onemocnění. Výsledky ukázaly, že při zahájení léčby do 5 dnů od nástupu příznaků, se snížil počet pacientů s nutností hospitalizace o 30 % a

celkové snížení rizika úmrtí bylo 89 % (38) (39). Účinnost těchto antivirotik byla následně potvrzena i pacientů nakažených variantou SARS-CoV-2 Omikron a pacientů po prodělaném očkování (40) (41). Další terapeutickou možností u lehké formy onemocnění COVID-19 je intravenózní podávání remdesiviru. Efekt 3denní léčby zahájené do 7 dnů od objevení se příznaků onemocnění byl prokázán ve studii PINETREE. Snížení rizika progresse onemocnění a rizika úmrtí bylo v populaci neočkovaných rizikových pacientů o 87 % (42). Třetí terapeutickou možností u pacientů s lehkým průběhem bylo časně podání monoklonálních protilátek. Randomizované studie hodnotící efekt sotrovimab a tixagevimab-cilgavimab prokázaly snížení rizika progresse onemocnění, nutnosti hospitalizace i úmrtí přibližně o 50–80 % (43) (44). Reálná studie ukázala, že v populaci se 40 % proočkovaností snížily mAb hospitalizaci a mortalitu o 52, respektive 89 %, v době, kdy kolovaly alfa a delta varianty (45). V retrospektivní kohortové studii pacientů léčených ambulantně byl také prokázán efekt bebtelovimabu (46). Bohužel, v současné době není dostupný žádný preparát s monoklonálními protilátkami účinnými proti variantě SARS-CoV-2 Omikron (47).

U pacientů se lehkým a středně těžkým průběhem, kteří byli hospitalizováni, byly provedeny studie (v Hongkongu a Japonsku) prokazující účinnost nirmatrelvir-ritonaviru a molnupiraviru u pacientů nad 60 let. Ve srovnání s odpovídajícími kontrolami byly molnupiravir a nirmatrelvir-ritonavir konzistentně spojeny s o 40–55 % nižším rizikem klinického zhoršení. Kromě toho byl molnupiravir spojen s 52–69 % a nirmatrelvir-ritonavir o 66–90 % nižším rizikem úmrtí (48) (49) (50). Stran Remdesiviru bylo na 2 retrospektivních kohortových studiích z USA doloženo snížení rizika úmrtí o 12–20 % (51) (52).

Pacienti se středně těžkým a těžkým průběhem v retrospektivní studii z Polska ve věku na 80 let užívající molnupiravir měli signifikantně nižší úmrtnost (14,6 vs. 35,2 %,  $P=0,016$ ) (53). Remdesivir snížil mortalitu a progresi k ventilaci u hospitalizovaných pacientů vyžadujících nízkoprůtokovou oxygenoterapii, ale klinické přínosy u kohorty pacientů vyžadující HFNO, NIV, UPV pozorovány nebyly (54).

Použití imunomodulačních léků při léčbě středně těžkého a těžkého průběhu onemocnění COVID-19 bylo rozsáhle přezkoumáno (55). Současná doporučení podporují u těchto pacientů užití kortikosteroidů (dexamethason, methylprednisolon), inhibitorů interleukinu-6 (tocilizumab) a inhibitorů Janus kinázy (baricitinib) (56).

## 4.6 Následky COVID-19 obecně

Stejně jak mohou být příznaky akutního onemocnění COVID-19 heterogenní a závažnost onemocnění značně rozdílná (od asymptomatického a až po těžký průběh s multiorgánovým selháním a rizikem úmrtí), je i velmi značná variabilita v postakutní fázi a v charakteru a závažnosti možných dlouhodobých následků po onemocnění (57) (57).

Vzhledem k této variabilitě symptomů a průběhu, stále ještě není definice syndromu po prodělaném onemocnění COVID-19 zcela ustálená. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) je tento stav definován jako „Soubor příznaků vyskytující se nejméně tři měsíce po pravděpodobné nebo potvrzené infekci SARS-CoV-2. Příznaky musí trvat alespoň dva měsíce a nelze je vysvětlit alternativní diagnózou. Příznaky mohou být nově vzniklé po zotavení z akutní infekce SARS-CoV-2 nebo mohou přetrvávat po počáteční fázi nemoci. Příznaky mohou kolísat nebo recidivovat“ (58). Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí Spojených Států Amerických používá termín „Post-covid conditions“ (tedy stav po COVID-19) jako jednotné označení pro následky, které jsou přítomny více jak 4 týdny po začátku onemocnění COVID-19. Definice se týká jak prodlouženého trvání příznaků akutního onemocnění, tak i nové nebo vracející se post akutní obtíže (PASC) (59). Britský Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (NICE) definuje post-covid syndrom jako „známky a příznaky, které se vyvinou během nebo po infekci v souladu s COVID-19, trvají déle než 12 týdnů a nejsou vysvětleny alternativní diagnózou“ (60). Tato instituce označuje období mezi 4. a 12. týdnem, v případě přetrvávajících obtíží, jako „Ongoing symptomatic COVID-19“, tedy „pokračující symptomatické onemocnění COVID-19“. Termíny Ongoing COVID-19 a Post-covid syndrom souhrnně zastřešuje označením „Long COVID-19“ (60). Při zjišťování prevalence postcovidových následků či post-covidového syndromu je tedy zcela zásadní rozlišovat, dle které definice autoři dané studie postupovali.

Post-COVID syndrom může být kontinuální nebo recidivující či remitující a u pacientů může přetrvávat jeden nebo více příznaků akutního COVID nebo objevení se nových příznaků. Většina pacientů s post-COVID syndromem jsou již negativní na přítomnost viru SARS-CoV-2 (61).

V současné době je popsáno více než 100 možných příznaků a postižen může být téměř jakýkoliv systém v těle. Řada těchto symptomů může mít zásadní vliv na kvalitu života a může vést k významnému snížení zvládnutí fyzické zátěže a omezení možných aktivit pacientů (62).

U dospělých pacientů má post-COVID syndrom značně odlišnou podobu i prevalenci v porovnání s pacienty dětského a adolescentního věku (62). Přetrvávající následky po COVID-19 jsou u dětí a dospívajících méně časté, a to pravděpodobně, jak kvůli nižší frekvenci infekce SARS-CoV-2, tak i nižšímu dopadu samotné infekce na jedince v této věkové skupině. Nejčastějšími příznaky po COVID-19 u dětí a dospívajících jsou únava, nesoustředěnost a bolesti svalů. Může se také vyskytovat prolongovaný kašel, neurologické nebo kardiovaskulárními symptomy (63). Problematika post-COVID syndromu u dětí nebyla zaměřením této práce, a proto ani nebude v této práci dále podrobněji diskutována.

Nejčastějšími symptomy u dospělých pacientů s post-COVID syndromem jsou: únava (23 %), poruchy paměti (14 %), dušnost (13 %), úzkost nebo deprese (11 %, 13 %), anosmie (11 %), porucha spánku (11 %) a bolesti kloubů (10 %). Tato data jsou z metaanalýzy zahrnující více jak 1,7 milionů pacientů, bez rozlišení tíže akutního onemocnění (64). Z jiné velké americké metaanalýzy, ve které bylo zahrnuto 50 studií a jejíž výsledky byly publikovány v časopise *The Journal of Infectious Diseases* v roce 2022 (64), vyplývá, že po 4 týdnech od začátku onemocnění udává symptomy a následky onemocnění COVID-19 průměrně 43 % pacientů. V kohortě pacientů s těžším průběhem akutního onemocnění COVID-19, a tedy nutností hospitalizace, to bylo 54 % pacientů, u lehčího ambulantního průběhu jen 34 % pacientů. Po 3 měsících od akutního onemocnění (tedy výskyt post-covidového syndromu, dle definice NICE) byla globální prevalence 32 %. Tato data byla zjištěna ze studií provedených v počátku pandemie, publikovaných do začátku roku 2022. Z novější britské analýzy, ve které pacienti sami hodnotili přítomnost přetrvávajících obtíží 12 a více týdnů po onemocnění COVID-19 způsobené virovou variantou Omikron, vyplývá prevalence postcovidového syndromu mezi 4–5 %, bez ohledu na tíži průběhu akutního onemocnění (62).

Metaanalýza s použitím modelu náhodných účinků pomocí softwaru MetaXL odhadla prevalenci 55 dlouhodobých účinků u pacientů ve věku 17–87 let. Zahrnuté studie definovaly post-COVID v rozsahu od 14 do 110 dnů po virové infekci a ukázaly že u 80 % pacientů infikovaných SARS-CoV-2 se vyvinul jeden nebo více dlouhodobých příznaků. Pět nejčastějšími

příznaky byla únava (58 %), bolest hlavy (44 %), porucha pozornosti (27 %), vypadávání vlasů (25 %) a dušnost (24 %) (65).

Studie z Itálie uvádí, že 87 % pacientů, kteří se byli propuštěni z nemocnice po prodělaném onemocnění COVID-19, udávali přetrvávání alespoň jednoho symptomů i po 60 dnech. Horečka nebo rysy akutního onemocnění u těchto pacientů nebyly pozorovány. Běžně hlášené problémy byly únava (53,1 %), zhoršená kvalita života (44,1 %), dyspnoe (43,4 %), bolesti kloubů (27,3 %) a bolesti na hrudi (21,7 %). V menší míře kašel, kožní vyrážky, palpitace, bolest hlavy a průjem. Pacienti také pociťovali neschopnost vykonávat rutinní denní činnosti, trpěli poruchami duševního zdraví, jako je úzkost, deprese a posttraumatické stavy (66).

Další studie z Velké Británie, ve které byli prospektivně sledováni pacienti po hospitalizaci z důvodu COVID-19 a byli následně systematicky vyšetřeni po 12 týdnech, uvádí přítomnost nižší tolerance námahy, dušnost, a nadměrnou únavu u 74 % pacientů (67).

Dle americké telefonické studie (probíhající ve 13 amerických státech) udávalo 43 % pacientů přetrvávající dušnost, 35 % únavu a 29 % kašel po 4 týdnech od pozitivního PCR testu na SARS-CoV-2 (bez rozlišení tíže akutního onemocnění, vč. asymptotického průběhu). Celkem 35 % dotázaných se do 4 týdnů od onemocnění COVID-19 nedokázali pro trvající symptomy vrátit zpět do práce. Problém byl závažnější u starších věkových skupin (26 % u pacientů 18 až 34 let, 32 % u pacientů ve 35 až 49 letech a 47 % u pacientů ve věku 50 let a více) a mezi pacienty s komorbiditami (28 % u pacientů s nulovou nebo jednou komorbiditou, 46 % u pacientů se dvěma a 57 % ve skupině pacientů se třemi a více souběžnými onemocněními). U pacientů s obezitou (BMI>30) a duševními poruchami byla více než dvojnásobná pravděpodobnost, že se nevrátí po odeznění akutního onemocnění COVID-19 do práce (68).

Z výše několika uvedených studií je jednoznačně patrné, že onemocnění COVID-19 dokáže způsobit dlouhotrvající obtíže (64) (62) (65) (66) (67) (68), a to jak u pacientů s těžkým až kritickým průběhem, tak i u pacientů, kteří měli mírný průběh akutního onemocnění (65).

Dlouhodobé sledování pacientů zotavených z COVID-19 napomohlo identifikovat některé faktory, které zvyšují riziko rozvoje post-COVID syndromu. Například riziko post-COVID syndromu je u žen dvakrát pravděpodobnější než u mužů. Rizikovým faktorem je také zvyšující se věk (69) a přítomnost komorbidit (70).

Mechanismů vedoucích k rozvoji post-COVID syndromu je celá řada, některé z nich jistě nejsou ani v současné době plně prozkoumány a možná některé zatím nebyly ani identifikovány. Z toho, co je známo, tak v důsledku prodělání onemocnění COVID-19 obecně může dojít k jak k přímému poškození jednotlivých orgánů, tak k přetrvávání chronického zánětu nebo imunitní odpovědi, dále pak perzistenci viru v těle, reinfekci či relapsu. Další příčinou postcovidových obtíží může být i nespecifický efekt samotné hospitalizace, syndrom post intenzivní péče, komplikace s komorbiditami nebo nežádoucí účinky užívaných léků (71) (72). Psychologické problémy jako posttraumatický stres také přispívají k rozvoji post-COVID syndromu (73).

Přesné mechanismy vedoucí k dlouhodobým komplikacím onemocnění COVID-19 nejsou zatím zcela známy. Některé patofyziologické děje v průběhu infekce virem SARS-CoV-2 mohou alespoň částečně tyto následky vysvětlit. Prvním způsobem je přímé virové poškození buněk dané tkáně. Vzhledem k tomu, že je znám mechanismus vstupu viru SARS-CoV-2 do lidské buňky cestou vazby na angiotensin-konvertující enzym 2 (ACE2) přes virový spike-protein exprimovaný na povrchu virionu, lze vysvětlit orgánově specifické příznaky, a to jak akutního onemocnění, tak pozdních následků, dle specifického výskytu receptoru ACE2. Ten je v těle exprimován dominantně v epiteliálních buňkách dýchacích cest, nazálních pohárkových buňkách, buňkách gastrointestinálního traktu, dále také v buňkách ledvin, srdce a cév.

Další mechanismy související s rozvojem a manifestací post-COVID syndromu mohou zahrnovat 1) virovou perzistenci po počáteční infekci hostitelských buněk SARS-CoV-2, 2) poškození buněk v důsledku přetrvávajícího hyperzánětu, 3) imunologické aberace způsobené molekulárními mimikry, šířením epitopu nebo superantigenu a 4) hemostatické změny, převážně charakterizované koagulačními abnormalitami (74) (75).

Virová perzistence a abnormality v adaptivní imunitě včetně autoimunity jsou považovány za významné příčiny post-COVID syndromu. Několik výzkumných skupin popsalo plicní a gastrointestinální rezervoáry viru SARS-CoV-2, které přetrvávaly u pacientů až čtyři měsíce po prodělání akutního onemocnění COVID-19 (76) (77). Navíc v nedávné pitevní studii na 44 pacientech byla perzistentní SARS-CoV-2 RNA detekována mimo dýchací trakt na mnoha jiných anatomických místech, včetně mozku, až 230 dní po nástupu příznaků COVID-19 (78). Pro rozvoj a manifestaci post-COVID syndromu byl navržen model virové perzistence založený na zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů, která je důsledkem perzistence viru SARS-CoV-2

nebo jedné z jeho molekulárních složek (např. S-proteinu) (79). Virová perzistence také spouští dlouhodobou stimulaci adaptivního imunitního systému, čímž aktivuje autoreaktivní T lymfocyty prostřednictvím buněk prezentujících antigen. Například abnormality zprostředkované T buňkami u post-COVID syndromu se mohou projevit autoimunitní dysfunkcí štítné žlázy (80). Stejně tak přetrvávající aktivace B lymfocytů a následná produkce autoprotilátek, které jsou detekovány u více než 50 % pacientů s post-COVID stavem, mohou vyvolat různé autoimunitní poruchy (81). Naopak u více než 40 % pacientů s post-COVID syndromem nejsou detekovatelné žádné protilátky proti SARS-CoV-2. Tito jedinci jsou však schopni vykazovat odpovědi T-buněk specifické pro SARS-CoV-2 (82).

Kombinace vrozené imunity, zánětu, endoteliální dysfunkce a protrombogenního stavu je základem prvotní reakce organismu na infekci. Po invazi mohou mikroorganismy aktivovat neutrofile, monocyty, tkáňové makrofágy a endoteliální buňky, čímž spouští produkci a uvolňování prozánětlivých cytokinů a stimulují serinové proteázy koagulační kaskády. Zánět a aktivace hemostázy jsou průvodními reakcemi obrany hostitele na zabránění napadení patogeny. Dochází tak ke komplexním procesům a interakcím mezi buněčnými a humorálními složkami, někdy označované jako „imunotrombóza“ nebo „trombo-zánět“ (83). Patogenem indukovaná ztráta normálních funkcí antitrombotických a protizánětlivých endoteliálních buněk například způsobuje dysregulaci koagulace, aktivaci krevních destiček, produkci leukocytů a uvolnění komplementového systému v mikrovaskulárním řečišti a vede k mikrotrombózám s následnou tkáňovou hypoxií (84). Po aktivaci napadenými mikroorganismy neutrofile vypuzují svůj kondenzovaný jaderný chromatin a tvoří intravaskulární neutrofilní extracelulární pasti (NET). NET jsou síťovité struktury složené z DNA, histonů a granulových proteáz pocházejících z neutrofilů, které mohou zabíjet bakterie (85). Tvorba NET (NETosis) je evoluční mechanismus k zachycení invadovaných patogenů a omezení jejich systémového šíření zadržováním (86). Tvorba NET a imunitní trombóza se také podílejí na obraně hostitele proti virovým onemocněním, včetně SARS-CoV-2 (87) (88). Tento mechanismus NETózy byl v předešlých letech popsán, jak zásadní spolufaktor rozvoje řady klinických stavů, včetně akutních nebo chronických zánětlivých a autoimunitních poruch, aterosklerózy, trombokluzivních onemocnění žilního i arteriálního řečiště, ischemického poškození, tkáňové fibrózy související s věkem, diabetem, rakovinou a maligními hematologickými poruchami (83). Tyto trombo-zánětlivé procesy mohou mít tedy vážné

následky i v případě onemocnění COVID-19. Sekrece proteolytických enzymů a uvolňování reaktivních forem kyslíku může poškodit endoteliální buňky, narušit jejich trombo rezistenci, a tím podpořit trombogenezi (84). Infekce endoteliálních buněk po vstupu SARS-CoV-2 přes ACE receptor způsobuje endoteliopatii a tyto změny opět podporují vznik trombóz, často na úrovni mikrocirkulace (89).

Abnormality koagulace pozorované u COVID-19 jsou v souladu se systémovou poruchou, odrážející zánětlivé změny vyvolané infekcí („reakce akutní fáze“) a hyperzánětlivé reakce (90). Není prokázáno, že by virus SARS-CoV-2 měl sám o sobě vnitřní prokoagulační účinky (91). V akutní fázi onemocnění jsou typickými laboratorními nálezy zvýšené hladiny fibrinogenu, D-dimeru a degradačních produktů fibrinu/fibrinogenu, které všechny mohou korelovat se závažností onemocnění a prognózou a mohou do určité míry přetrvávat i v období po akutní fázi onemocnění a spolupodílet se na klinickém obrazu post-COVID syndromu (90).

#### 4.7 Podobná onemocnění a jejich dlouhodobé následky

Lidské koronaviry (hCoV) lze rozdělit na málo patogenní a vysoce patogenní. Koronaviry s nízkou patogenitou infikují horní cesty dýchací a způsobují mírné respirační onemocnění podobné nachlazení. Naproti tomu vysoce patogenní koronaviry, jako je SARS-CoV-1, MERS a SARS-CoV-2 infikují převážně dolní dýchací cesty a způsobují zápal plic. Detailní popis a srovnání všech tří vysoce patogenních koronavirů lze najít v přehledném článku (92).

S vysokou podobností těchto koronavirů souvisí i podobný průběh infekce a její následky. Stejně jako u SARS-CoV-2 je nejzávažnějším důsledkem infekce SARS a MERS těžká pneumonie způsobená rychlou replikací viru, masivní infiltrací zánětlivých buněk a zvýšenými prozánětlivými cytokinovými/chemokinovými odpověďmi vedoucími k akutnímu poškození plic a syndromu akutní respirační tísně (93).

Při porovnání výsledků longitudinálního testu plicních funkcí a počítačové tomografie (CT) u pacientů zotavujících se ze SARS, MERS a Covid-19 bylo zjištěno přetrvávající snížení difuzní kapacity po 6, respektive 12 měsících. Po infekci SARS, MERS dochází k parenchymálnímu poškození plic, které se však postupně zlepšovalo. Po infekci COVID-19 výsledky CT naznačují přetrvávající poškození parenchymu plic (94)



Je známo, že i onemocnění SARS nebo MERS mělo u některých pacientů dlouhodobé následky. Kromě zjevného poškození plic bylo popsáno široké spektrum dysfunkcí v různých orgánových systémech jako je kardiovaskulární, gastrointestinální, hematologický a nervový (95). Poškození kardiovaskulárního systému včetně akutního srdečního selhání, arytmií a trombotických komplikací byly u pacientů, kteří prodělali SARS nebo MERS, méně časté než u pacientů s COVID-19 (96).

U některých pacientů, kteří prodělali SARS nebo MERS, došlo k poškození jater. Mechanismus poškození jater těmito koronaviry není zcela zřejmý. Příčinou může virová hepatitida, systémová zánětlivá reakce, změny v mikrobiomu nebo hepatotoxicita podávaných léčiv. Hlášené jaterní anomálie byly převážně mírné až středně závažné a zahrnovaly zvýšené hodnoty aminotransferáz, hypoalbuminémii a prodloužení protrombinového času. Histopatologie kolísala mezi nespecifickým zánětem, mírnou steatózou, kongescí a masivní nekrózou (97).

Studie porovnávající důsledky koronavirových infekcí SARS, MERS a Covid-19 u těhotných žen, ukázala jako nejnebezpečnější MERS, protože u matky vyvolává vysoký krevní tlak, preeklampsii, zápal plic, akutní selhání ledvin a mnohočetné orgánové selhání a vede k předčasným porodům a v ojedinělých případech i k úmrtí matek a/nebo plodů. Zdá, že SARS a Covid-19 měli pro průběh těhotenství méně závažné důsledky (98).

Při porovnávání dlouhodobých následků prodělání různých koronavirových infekcí je třeba mít na zřeteli, že pacientů s diagnostikovaným SARS či MERS je mnohonásobně méně než pacientů s COVID-19. Navíc v minulých letech, když jedinými závažnými lidskými koronavirovými infekcemi byly MERS a SARS, nebyly dlouhodobé následky těchto infekcí příliš důsledně monitorovány a tudíž v mnoha případech nebyly přetrvávající či nově se vyskytující obtíže pacientů dávány do souvislosti s prodělanou koronavirovou infekcí.

I u pacientů po prodělání bakteriální pneumonie jsou popisovány možné dlouhodobé následky, které jsou ale ve většině případů dávány do souvislosti s těžkým průběhem akutního onemocnění, bakteriemií, rozvojem ARDS a multiorgánovým selháváním, než do přímé souvislosti vlivu konkrétního patogenu (99).

## 4.8 Dopady COVID-19 na respirační systém

Přestože infekce virem SARS-CoV-2 může mít dopad prakticky na jakýkoliv systém v lidském těle a způsobit značně heterogenní dlouhodobé komplikace, zůstává onemocnění COVID-19 převážně respirační nemocí (100). A to jak v podobě mírně probíhající respirační virózy s chřipkovými příznaky, tak i těžkou virovou pneumonií vedoucí k těžké respirační insuficienci až s rozvojem syndromu akutní respirační tísně (101).

Virus SARS-CoV-2 se šířený aerosolem, který je vdechován do dýchacích cest a zde se váže na angiotenzin-konvertujícím enzym 2 (ACE2), který je exprimován v alveolárních buňkách typu I a II (102). Po navázání na ACE2 a následném vstupu viru do alveolárních buněk dochází k jejich poškození (103) Alveolární buňky fungují za normálních okolností tak, že syntetizují a vylučují surfaktant, metabolizují xenobiotika, pomáhají s transepiteliálním pohybem vody a regenerují alveolární epitel (104). Tyto funkce se za fyziologických podmínek významně podílejí na správné funkci plic. V případě snížení funkce alveolárních buněk dochází i ke zhoršení plicních funkcí jako takových. Klinicky se stav projevuje dechovými obtížemi, ale vzhledem k výrazné systémové zánětlivé odpovědi, i dalšími systémovými projevy (105). Charakteristickým znakem akutního onemocnění COVID-19 je vážné poškození endoteliálních buněk a alveolárních epiteliálních buněk v plicích. Intersticiální pneumonie je hlavní příčinou hospitalizace pacientů s COVID-19 (106).

Proto nepřekvapuje, že existuje mnoho dlouhodobých plicních následků a komplikací popsanych po infekci COVID-19 (65) (107). Následky mohou vzniknout jak po těžkém průběhu akutního onemocnění COVID-19, tak i po průběhu lehkém, ambulantním, ale i po asymptomatické infekci (108). Následky po onemocnění COVID-19 můžeme rozdělit na subjektivní obtíže pacienta (symptomy) a na objektivně prokázané poškození (patologické nálezy), a to jak plicních funkcí, tak struktury plicní tkáně (109). Nejčastějšími přetrvávajícími respiračními symptomy jsou dušnost (22-53 %), bolesti na hrudi (16-22 %) a kašel (16-19 %) (65, 66) (109).

Patologické nálezy se vyskytují častěji po středně těžkém a těžkém akutním průběhu onemocnění COVID-19. Při vyšetření plicních funkcí je nejčastějším nálezem snížení difúzní plicní kapacity (TLco), dále v menší míře také restriční ventilační porucha - snížená celková

plicní kapacita (TLC) a omezená vitální kapacita plic (VC) (110). Radiologické změny zahrnují nejčastěji opacity mléčného skla (GGO), lineární opacity a retikulace. Fibrotická přestavba plicního intersticia charakteru voštiny a trakční bronchiektázie jsou méně časté (110). Dle systematického review a meta-analýzy, publikované Atsuyuki Watanabe a kol. na konci roku 2022, mělo jeden rok po akutním onemocnění COVID-19 32,6 % pacientů reziduální patologické nálezy na CT plic (nejčastěji se jednalo o změny charakteru GGO, u 21,2 % pacientů). Patologické CT nálezy byly více frekventní ve skupině pacientů po těžkém průběhu akutního onemocnění COVID-19 v porovnání s průběhem lehkým a středně těžkým (37,7 % vs. 20,7 %). Celkově v průběhu ročního sledování byl patrný trend k reparaci plicní tkáně a regresi patologií pozorovaných na CT – při porovnání nálezů po 6 a po 12 měsících (52,9 % vs. 32,6 %) (111). Z přehledné review z roku 2022 hodnotící podrobně CT nálezy po onemocnění COVID-19 vyplývá, že 6 měsíců po infekci má na CT zobrazení 32 % pacientů GGO, 34 % lineární opacity, 15 % retikulace, 15 % má trakční bronchiektázie a bronchiolektázy a 1 % fibrotické změny charakteru voštiny (112). I všechny tyto jednotlivé nálezy byly méně přítomny po lehčím průběhu akutního onemocnění ve srovnání s průběhem těžkým (112).

Část pacientů po těžké průběhu onemocnění, s těžkým respiračním selháním na podkladě rozsáhlé virové pneumonie způsobené SARS-CoV-2, vyžaduje dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT) z důvodů přetrvávající manifestní respirační insuficience po propuštění z hospitalizace. (109). Dle Italské studie zaměřené na funkční následky po onemocnění COVID-19 (u hospitalizovaných pacientů) byla u části pacientů pozorována latentní respirační insuficience, verifikovaná pomocí šestiminutového chodeckého testu (6-MWT), i 6 měsíců od akutního onemocnění (113).

Je zajímavé, že některé studie uvádějí malou nebo žádnou korelaci mezi subjektivními obtížemi udávanými pacienty a objektivně prokázanými funkčními abnormalitami a CT patologiemi (114). Stejně tak ve studii se 134 pacienty byla po 6 měsících od akutního onemocnění udávána únava a/nebo dušnost 30 % pacientů, ale u většiny z nich nebyly tyto symptomy podloženy patologickými nálezy při funkčním vyšetření plic ani radiologicky (115). Spolupodíl celkové dekonidice a nesomatických příčin podílejících se na symptomatologii postcovidového syndromu není zatím zcela kvantifikován, ale vliv těchto aspektů na vytváření celkového klinického obrazu se předpokládá (112).

Terapeutické možnosti plicních následků onemocnění COVID-19, po vyloučení jiné příčiny obtíží, zahrnují v současnosti léčbu symptomatickou a intenzivní respirační fyzioterapii (110). U pacientů po COVID-19 vede fyzioterapie hrudníku, ve formě tréninku dýchacích svalů, tréninku bránice a protahovacího cvičení, k prokazatelnému zlepšení plicních funkcí (FVC, TLco). Fyzioterapie také pomáhá zlepšit celkovou kondici, zlepšuje kvalitu života a snižuje příznaky úzkosti a deprese (116). Doposud žádná farmaka nebyla schválena FDA (Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) ani EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) pro léčbu post-COVID syndromu.

Vakcíny proti COVID-19 snižují riziko těžkého průběhu onemocnění a riziko úmrtí, nicméně studie se neshodují na jejich ochranném účinku proti dlouhodobým následkům onemocnění COVID-19 (117). Je ale prokázáno, že vakcinace proti onemocnění COVID-19 částečně snižuje šanci na nákazu virem SARS-CoV-2, a tím tedy sekundárně redukuje i celkovou prevalenci postcovidového syndromu (118). U očkovaných pacientů, kteří se virem SARS-CoV-2 nakazí, studie ukazují, že očkování na vznik postcovidového syndromu, buďto nemá vliv žádný, anebo může riziko vzniku dlouhodobých následků snížit mírně (117).

## 4.9 Mimoplicní následky COVID-19

### 4.9.1 Následky COVID-19 na kardiovaskulární systém

Z řady studií je zřejmé, že SARS-CoV-2 je spojen se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních komplikací. Poškození kardiovaskulárního systému v souvislosti s SARS-CoV-2 lze rozdělit do tří různých skupin: akutní komplikace, pozdní komplikace a postvakcinační komplikace (119). Akutní i pozdní komplikace souvisí s primárním mechanismem infekce SARS-CoV-2, což je vazba virového povrchového S-proteinu na ACE2, který je nejen vysoce exprimován v plicích, ale je také široce distribuován v srdci, zejména v kardiomyocytech a pericytech (120). Vazba viru může ovlivnit funkci srdečních buněk a může vést ke kardiovaskulárním symptomům, které mohou být dlouhotrvající i přes zotavení z COVID-19. Mezi symptomy patří bolest na hrudi, bušení srdce, únava, dušnost, zrychlený tep a arytmie. Tyto příznaky mohou přetrvávat v důsledku poškození myokardu, srdečního zánětu nebo systémového poškození, které mohlo být způsobeno během infekce (121, 122).

Mnoho klinických studií prokázalo duální souvislost mezi COVID-19 a kardiovaskulárním onemocněním. Preexistující kardiovaskulární onemocnění nebo faktory zvyšující riziko kardiovaskulárního onemocnění (obezita, hypertenze, cukrovka atd.), zvyšují náchylnost k COVID-19 i riziko komplikovanějšího průběhu onemocnění a jsou spojené s vyšší mortalitou. Prodělaná infekce COVID-19 zase zhoršuje progresi kardiovaskulárních onemocnění, včetně poškození myokardu, arytmií, akutní myokarditidy, srdečního selhání a tromboembolie (120). Akutní kardiovaskulární komplikace infekce COVID-19 zahrnují myokarditidu, perikarditidu, akutní koronární syndrom, srdeční selhání, plicní hypertenzi, dysfunkci pravé komory a arytmií. Výsledky dlouhodobého sledování pacientů ukazují zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění a strukturálních změn i u pacientů uzdravených z infekce COVID-19. Tyto pozdní komplikace zahrnují zvýšený výskyt arytmií, srdečního selhání, akutního koronárního syndromu, dysfunkce pravé komory, fibrózy myokardu, hypertenze a diabetu mellitu (123). Post-COVID-19 kardiovaskulární komplikace se vyskytují u pacientů bez ohledu na věk a komorbidity, jako je hypertenze a diabetes; nicméně tito pacienti mají vysoké riziko vážných komplikací v akutní fázi onemocnění. U pacientů hospitalizovaných kvůli COVID-19 a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací měla významný efekt tromboprolaxe rivaroxabanem 10 mg/den po dobu 35 dnů (124).

Kardiovaskulární komplikace provázejí onemocnění COVID-19 i u těhotných pacientek. Fyziologické a kardiovaskulární změny v těhotenství predisponují těhotné pacientky s COVID-19 k závažnějším komplikacím než běžná populace. Kardiovaskulární komplikace COVID-19, které byly popsány v těhotenství, zahrnují poškození myokardu, kardiomyopatii, tromboembolii, preeklampsii a arytmií. Černošská nebo hispánská rasa, obezita, cukrovka, hypertenze a plicní onemocnění jsou rizikové faktory pro závažnější kardiovaskulární komplikace u těhotných a nepříznivé perinatální následky (125).

Očkování proti SARS-CoV-2 se prokázalo jako nejúčinnější opatření k potlačení pandemie. S rozšířenou aplikací vakcín byla hlášena řada nežádoucích účinků včetně nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém. Nejzávažnějším typem byla myokarditida, imunitní trombocytopenie a cerebrální sinusové žilní trombózy (126). Série případů myokarditidy nebo perikarditidy související s očkováním byla hlášena zejména u dospívajících a mladých dospělých. Z analýzy těchto případů vyplynulo, že muži jsou postiženi častěji než ženy, symptomy se objevují většinou během prvního týdne po očkování a klinický průběh byl ve

většině případů mírný (127). Je třeba zdůraznit, že riziko myokarditidy po očkování proti COVID-19 je mnohem nižší než po prodělané infekci SARS-CoV-2. Z rozsáhlé studie je zřejmé, že po očkování proti COVID-19 nedochází k zvýšení rizika infarktu myokardu nebo arytmie (128).

#### 4.9.2 Následky COVID-19 na renální systém

Poškození renálního systému způsobené COVID-19 zahrnují přímé renální tubulární poškození, cytokinovou bouři, zánět, trombózu, akutní tubulární nekrózu a přímé renální poškození. Mechanismy spojené s renální dysfunkcí jsou podobné ostatním virovým infekcím, včetně přímého poškození ledvin vazbou na ACE-2, vyvolání zánětu a trombózy (129).

Buněčný receptor pro vstup viru SARS-CoV-2, ACE2, je široce exprimován v proximálních epitelálních buňkách, vaskulárních endoteliálních buňkách a buňkách hladkého svalstva, kde podporuje integritu a funkci ledvin prostřednictvím enzymatické produkce angiotenzinu 1-7, který má vazodilatační, protizánětlivé, antifibrotické a diuretické/natriuretické účinky. Ztráta této aktivity představuje potenciální základ pro poškození ledvin, ke kterému dochází u pacientů s COVID-19. Několik studií u pacientů s COVID-19 odhalilo relativně vysoký výskyt akutního poškození ledvin. Zatímco poškození ledvin vyvolané SARS-CoV bylo přičítáno multiorgánovému selhání a syndromu uvolňování cytokinů, protože virus nebyl detekovatelný v renální tkáni infikovaných pacientů, antigeny SARS-CoV-2 byly detekovány v ledvinových tubulech. To naznačuje, že SARS-CoV-2 infikuje přímo lidský renální systém a může být příčinou akutního selhání ledvin s vysokou morbiditou (130).

Navíc pacienti postižení COVID-19 vykazují systémový zánětlivý stav, který má za následek poškození několika tkání, zejména srdce, ledvin a cév. Je dobře známo, že srdce a ledviny spolu úzce souvisejí, takže jakákoli změna jednoho z orgánů může vést k poškození druhého a způsobit takzvaný kardiorenální syndrom (131). Aktivace cytokinové bouře představuje renální patologii koronavirů odlišnou od ostatních převládajících virových infekcí (129).

Rozsáhlé studie ukazují, že výskyt akutního poškození ledvin u pacientů s COVID-19 může dosahovat až 25 %. V souvislosti s pandemií došlo rovněž ke zvýšenému výskytu chronického onemocnění ledvin (132). Populaci rizikových pacientů představují osoby staršího věku a osoby s obezitou (129). U řady pacientů, kteří měli zhoršenou funkci renálního systému již

před onemocněním COVID-19, došlo ke zhoršení onemocnění a zvýšení rizika nutnosti dialýzy. Současně pacienti s chronickým onemocněním ledvin, pacienti na chronické dialýze a příjemci transplantovaných ledvin mají výrazně vyšší riziko těžšího průběhu onemocnění COVID-19 a post-COVID syndromu (132, 133).

#### 4.9.3. Neurologické a psychiatrické následky COVID-19

Infekce SARS-CoV-2 může zahrnovat postihnout řadu orgánů a systémů, včetně centrálního a periferního nervového systému. Neurologické komplikace spojené s infekcí SARS-CoV-2 zahrnují encefalopatii, encefalitidu, meningitidu, akutní encefalomyelitidu, ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodu a trombózu cerebrálních žilních splavů. V případech postižení periferního nervového systému jsou pozorovány poruchy čichu a chuti, myopatie nebo známky a příznaky syndromu Guillain-Barre. Nejčastějšími akutními neurologickými komplikacemi, zejména během prvního roku epidemie, byly anosmie a poruchy chuti, které se podle některých studií vyskytly u více než 80 procent pacientů s COVID-19. Podíl pacientů se závažnějšími neurologickými projevy byl ve srovnání s celosvětovým počtem pacientů malý, přibližně 13 %. SARS-CoV-2 je nejen příčinou neurologických komplikací u dříve zdravých jedinců, ale přímo i nepřímo ovlivňuje průběh mnoha onemocnění nervového systému (134).

Řada studií prokázala neurologické a psychiatrické následky SARS-CoV-2, kterých může být široká škála od mírných účinků (např. únava) až po závažné události, jako je mrtvice. Neuropsychiatrické následky po COVID-19 zahrnují symptomy jako jsou bolesti hlavy, únava, myalgie, anosmie, dysgeuzie, poruchy spánku, problémy s koncentrací, posttraumatická stresová porucha, a deprese, které se mohou objevit jak v akutní fázi onemocnění COVID-19, tak i dlouho po zotavení. Mezi persistentní symptomy, popisované u pacientů s neuropsychiatrickými potížemi patří bolest hlavy (27,8 %), únava (26,7 %), myalgie (23,14 %), anosmie (22,8 %), dysgeuzie (12,1 %), poruchy spánku (63,1 %), zmatenost (32,6 %), potíže se soustředěním (22 %), posttraumatická stresová porucha (31 %), pocit deprese (20 %) a sebevražedné myšlenky (2 %) (135).

Z metaanalýzy provedené Badenochem a kol. (2022) vyplývají podobné prevalence následků: Nejčastějším neuropsychiatrickým důsledkem COVID-19 byla porucha spánku (27,4 %), únava (24,4 %), objektivní kognitivní porucha (20,2 %), úzkost (19,1 %) a posttraumatický stres (15,7

%). Některé neuropsychiatrické symptomy přetrvávaly velmi dlouho i po zotavení z COVID-19 např. nespavost, únava a úzkostné poruchy (136).

U pacientů hospitalizovaných pro infekci COVID-19 bylo dokumentováno mnoho neurologických projevů, jako je anosmie/ageuzie, bolesti hlavy, závratě, křeče a mrtvice. Některá postižení byla objektivizovaná při zobrazování mozku a páteře (137). Metaanalýza porovnávající prevalenci neurologických a neuropsychiatrických symptomů hlášených déle než 3, 6 a 9 měsíců po nástupu COVID-19 u hospitalizovaných vs. nehospitalizovaných pacientů, ukázala zajímavé výsledky: Pacienti hospitalizovaní pro akutní COVID-19 měli ve srovnání s nehospitalizovanými pacienty sníženou frekvenci anosmie, úzkosti, deprese, dysgeuzie, únavy, bolesti hlavy, myalgie a poruch spánku. Naopak přijetí do nemocnice bylo spojeno s vyšší frekvencí dlouhodobých problémů s pamětí (138).

Neurotropické pozadí koronavirů vedlo ke spekulacím, že neurologické komplikace jsou způsobeny přímou invazí SARS-CoV-2 do nervového systému prostřednictvím infekce periferních nervů nebo prostřednictvím systémového krevního oběhu. Na druhé straně se předpokládá, že aberantní imunitní reakce a respirační nedostatečnost spojená s COVID-19 nepřímo, avšak významně ovlivňují nervový systém. Devastující účinky cytokinové bouře, hypoxických stavů, koagulačních abnormalit a autoimunitních neuropatií na nervový systém byly popsány u jiných koronavirových infekcí stejně jako u COVID-19 (139). Je třeba rovněž vzít v úvahu, že některé léčiva, používaná při léčbě pacientů s COVID-19 mohou mít neurotoxické účinky (140). Novější studie naznačují, že v centrálním nervovém systému pacientů s COVID-19 dochází mimo jiné k narušení homeostázi kationtů kovů. Tyto kationty se podílejí na vývoji, metabolismu, redoxním přenosu a přenosu neurotransmiterů v CNS a jejich koncentrace jsou přísně regulovány pomocí iontových kanálů. Infekce COVID-19 způsobuje abnormální přepínání těchto kanálů, což následně vede k neurozánětu, oxidačnímu stresu a smrti neuronových buněk. Signální dráhy související s homeostázou kovů se proto zvažují jako slibné terapeutické cíle pro zmírnění neurologických následků vyvolaných COVID-19 (141).

Kromě velkého počtu studií neurologických a psychiatrických následků infekce COVID-19, existuje i řada studií zabývajících se nežádoucími účinky vakcín proti SARS-CoV-2 na nervový systém. Nejvýznamnějšími hlášenými komplikacemi jsou cerebrovaskulární poruchy včetně trombózy mozkových žilních splavů, přechodné ischemické ataky, intracerebrální krvácení,



ischemické mrtvice, první manifestace roztroušené sklerózy. Tyto komplikace byly zcela raritní a přímá souvislost je stále neprokázaná (142).

Do souvislosti s vakcinací proti COVID-19 byl dáván možný vyšší výskyt dalších závažných neurologických poruch (např. akutní encefalomyelotida, trombóza kortikálních sinusových žil, Bellova obrna, Guillain-Barre syndrom) i možný vyšší výskyt nežádoucích účinků běžných u jiných očkování (např. bolest hlavy, únava). Zhoršení již existujících neurologických poruch (jako je epilepsie, roztroušená skleróza) po vakcinaci jsou také předmětem výzkumu a určitého znepokojení, i když zatím nejsou k dispozici žádné přesvědčivé důkazy o přímé souvislosti (143).

#### 4.9.4 Dermatologické následky COVID-19

SARS-CoV-2 se kromě již známých orgánových systémů může projevit i na kůži. Bylo pozorováno padání vlasů a popsány další různé klinické kožní projevy spojené s COVID-19 (144). Kožní nálezy po COVID-19 byly klasifikovány do následujících kategorií: vezikulární (podobné planým neštovicím), papulovezikulární, makulopapulární a kopřivkové morfologie (145). Závažnějšími dermatologickými důsledky COVID-19 je rozvoj pustulárních dermatóz, včetně generalizované pustulární psoriázy a akutní generalizované exantematózní pustulózy (146)

Pandemie COVID-19 vyvolala významnou řadu dermatologických následků jak souvisejících přímo s infekcí, tak těch souvisejících s používáním osobních ochranných prostředků, s psychosociálními dopady nebo s očkováním (147). Zvažované mechanismy dermatologických projevů přímé infekce COVID-19 zahrnují zánětlivou odpověď na S-protein, nedostatek vitamínu D, aktivaci receptoru ACE2, změny hladiny androgenů a zvýšený psychický stres. Byla popsána invaze virového S-proteinu do dermis vazbou na ACE-2 v keratinocytech se sekundární imunologickou odpovědí (147).

Některé dermatologické projevy nemusí přímo souviset s onemocněním COVID-19, ale mohou být vyvolány změnami hygienických a kosmetických návyků (148). Dlouhodobé používání osobních ochranných prostředků může vést ke kontaktní dermatitidě. Z nahlášených případů byly původcem nejčastěji rukavice (37,5 %) a respirátory KN95/FFP (25 %). Prognóza byla

obecně dobrá, přičemž 62,5 % vykazovalo úplné vymizení do týdne po omezení používání ochranného prostředku (149, 150).

Řada dermatologických projevů byla hlášena po vakcinaci proti SARS-CoV-2. Nejčastěji byly pozorovány lokální reakce v místě vpichu, následovala vyrážka/nеспециfikovaná kožní erupce, kopřivkové vyrážky, angioedém, herpes zoster, morbiliformní/makulopapulární exantém a pityriasis rosea. Rovněž byly popsány vzplanutí již existujících dermatologických onemocnění. Kožní nežádoucí reakce po podání vakcíny SARS-CoV-2 se zdají být spíše vzácné, heterogenní, a většinou mírné (151).

#### 4.9.5 Následky COVID-19 na imunitní systém

Účinná imunitní odpověď hostitele na infekci SARS-CoV-2, která zahrnuje vrozenou i adaptivní imunitu, je zásadní pro řízení a eliminaci viru. Některé virové infekce, včetně COVID-19, jsou potenciálními spouštěči reaktivních a autoimunitních onemocnění tím, že indukují hypersenzitivní reakce typu II a IV. Řada následků infekce COVID-19 tak souvisí s nadbytkem prozánětlivých cytokinů, což vede k „cytokinové bouři“ a syndromu akutní respirační tísně. Významná imunitní dysregulace s poškozením orgánů pozorovaná u pacientů s těžkým až kritickým COVID-19 je považována za hlavní mechanismus vysvětlující vysoké hladiny autoprotilátek, které se také podílejí na závažnosti onemocnění a na potřebě intenzivní péče. Po infekci SARS-CoV-2 může hyperaktivita imunitního systému a produkce autoprotilátek vyústit v autoimunitní onemocnění, jako je autoimunitní hemolytická anémie, autoimunitní trombocytopenie, Guillain-Barreův syndrom, vaskulitida, roztroušená skleróza, protrombotický stav a difúzní koagulopatie (152, 153).

Bylo zjištěno, že COVID-19 indukuje autoimunitní hemolytickou anémii tvorbou autoprotilátek nebo přímo poškozením erytrocytů (přes CD147 nebo Band3 protein ) (154). Jiné studie ukázaly, že COVID-19 může způsobit autoimunitní onemocnění štítné žlázy nebo zhoršit základní onemocnění štítné žlázy, které bylo dosud v remisi. V důsledku COVID-19 infekce došlo v ojedinělých případech k rozvoji autoimunitní tyreoiditidy včetně Gravesovy choroby a Hashimotovy tyreoiditidy. Většinu (80 %) tvořily pacientky středního věku. Autoimunitní tyreoiditida byla diagnostikována buď současně, nebo 7-90 dní po infekci COVID-19 (155). U geneticky predisponovaných jedinců může COVID-19 vyvolat autoimunitní jaterní onemocnění

jako je autoimunitní hepatitida nebo primární biliární cholangitida (156, 157) nebo autoimunitní encefalitidu (158)

V poslední době jsou hlášeny nově vzniklé autoimunitní poruchy po očkování proti COVID-19 (např. imunitní trombotická trombocytopenie, autoimunitní onemocnění jater, Guillain-Barreův syndrom, IgA nefropatie, revmatoidní artritida a systémový lupus erythematodes). Zdá se, že molekulární mimikry, produkce konkrétních autoprotilátek a role určitých adjuvans vakcín přispívají k autoimunitním reakcím. Je však třeba objasnit, zda je souvislost mezi vakcínou COVID-19 a autoimunitními reakcemi náhodná nebo kauzální (159). V souvislosti s vakcinací proti COVID-19 bylo uváděno také několik případů autoimunitní encefalitidy (Samim et al., 2022). Rovněž byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy po očkování proti COVID-19 (160). Příčinná souvislost mezi vakcínami proti SARS-CoV-2 a autoimunitní hepatitidou se však jeví spíše jako náhodná (161).

#### 4.9.6 Následky COVID-19 na gastrointestinální a hepatobiliární systém

Infekce COVID-19 může mít gastrointestinální a hepatobiliární projevy. Tyto projevy jsou většinou mírné a přechodné, ale mohou být i závažné a persistentní. Gastrointestinální (GI) postižení je u pacientů s COVID-19 běžné a GI příznaky se mohou objevit dříve než respirační příznaky. S výjimkou přímých infekčních účinků jsou pacienti infikovaní SARS-CoV-2 ohroženi komplikacemi vyžadujícími gastroenterologickou léčbu. Průjem je nejčastějším GI příznakem u pacientů s COVID-19 a vyskytuje se až u poloviny z nich. Byly hlášeny další GI příznaky, jako je anorexie, diskomfort, nevolnost, bolest břicha, ztráta chuti a zvracení. GI příznaky jsou spojeny asi s horší prognózou akutního onemocnění COVID-19 (162). V GI traktu je nejčastějším a nejvýznamnějším důsledkem COVID-19 ischemická enterokolitida (163).

GI symptomy mohou být způsobeny přímou infekcí GI traktu SARS-CoV-2, systémovou imunitní aktivací nebo dysregulací homeostatických mechanismů (164). Existuje mnoho teorií týkajících se vývoje abdominálních symptomů, včetně vazby viru na ACE2, cytokinové bouře a poruch střevního mikrobiomu (165). ACE2 se nachází v lidských střevních epitelálních buňkách a epitelálních buňkách žlučovodů, a proto všechny orgány gastrointestinálního systému mohou být postiženy infekcí COVID-19 (166). Zánět, vaskulopatie, endoteliální dysfunkce a hyperkoagulační stav jsou považovány za patofyziologické faktory pro GI ischemii

(167). Je známo, že složení střevní mikrobioty ovlivňuje respirační onemocnění a respirační virová infekce může také ovlivnit střevní mikrobiotu. Střevní a plicní mikrobiota a jejich vztah (osa střeva-plíce) mohou působit jako modulátory zánětu. Modulace střevní mikrobioty infekcí COVID-19 může přispívat k GI projevům a následkům (168). Tato oblast je zatím velmi málo prozkoumána.

Závažnější GI postižení je spojeno s dlouhou hospitalizací, závažností onemocnění a nutností jednotky intenzivní péče. Léčba a sledování pacientů se zánětlivými onemocněními střev, cirhózou, hepatocelulárním karcinomem nebo transplantací jater byly během pandemie negativně ovlivněny. U pacientů s cirhózou, hepatocelulárním karcinomem, autoimunitními onemocněními nebo transplantací jater může být vyšší riziko závažného onemocnění COVID-19 (166). U některých pacientů s COVID-19 bylo zjištěno GI krvácení jako důsledek poškození sliznice duodena, žaludku, tlustého střeva a konečníku (169).

Poškození jater je u pacientů s COVID-19 relativně časté a pohybuje se od mírného a dočasného zvýšení jaterních enzymů až po těžké poškození jater, v ojedinělých případech dokonce akutní selhání jater. Patogeneze poškození jater není jasně definována; k poruše jater přispívá celé řada mechanismů, včetně přímého cytopatického virového účinku, cytokinové bouře, imunitně zprostředkované hepatitidy, hypoxického poškození a hepatotoxicity léčiv. U pacientů s chronickým onemocněním jater může být vyšší riziko rozvoje jak závažného onemocnění COVID-19, tak dalšího zhoršení stavu jater (170).

U těžkého průběhu onemocnění COVID-19 bylo pozorováno častější a závažnější poškození metabolické a syntetické funkce jater. Z klinického hlediska má poškození jater potenciál jako prognostický biomarker pro screening těžce postižených pacientů v časných stádiích onemocnění (171) (172).

K poškození jater u pacientů s COVID-19 může přispívat řada mechanismů, včetně poškození jater přímo způsobeného SARS-CoV-2, poškození jater vyvolaného léčiv, hypoxickou reperfuční dysfunkcí, imunitním stresem a cytokininovou bouří (173) (156). Řada léčiv, která byla podávána pacientům s COVID-19 může negativně ovlivňovat jaterní funkce. Zvláště rizikové z pohledu možné hepatotoxicity je kombinace a kumulace léčiv a jejich podávání v nadměrných dávkách. K těmto situacím docházelo zvláště v prvních letech pandemie u pacientů s těžkým průběhem onemocnění, kde prevalence akutního poškození jater byla odhadnuta na 23,7 % (174). Některé studie uvádí, že poškození jater u pacientů s COVID-19 je

může způsobeno léčivy podávanými v akutní fázi onemocnění COVID-19. U pacientů léčených remdesivirem, lopinavirem/ritonavirem a tocilizumabem, je poškození jater pravděpodobnější a bylo by vhodné monitorovat jaterní funkce (175).

Na základě rozsáhlé metaanalýzy je zřejmé, že poškození jater po očkování proti COVID-19 je velmi vzácné (176).

## 5. Cíle disertační práce

Cílem předložené disertační práce bylo detailně popsat dopad onemocnění COVID-19 na relevantním vzorku populace z Královehradeckého kraje, a to jak u pacientů s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 (léčení ambulantně), tak i u pacientů s průběhem těžkým (s nutností hospitalizace).

Díličími cíli pak bylo u pacientů po onemocnění COVID-19:

1. **Sledovat postižení respiračního traktu** a detailně popsat časovou evoluci respiračních symptomů a objektivních známek poškození struktury a funkce plic provádějících akutní a post-akutní fáze COVID-19
2. **Sledovat vývoj laboratorních parametrů** (C-reaktivní protein, Troponin T, NT-proBNP, množství celkových proteinů, albumin, fibrinogen, D-dimery) a následně provést korelaci uvedených parametrů s klinickým vývojem symptomů, jejich přetrváváním v čase a mírou a délkou trvání poškození funkce a struktury plic
3. **Porovnat evoluci post-covidových symptomů a plicního poškození** u kohorty hospitalizovaných a ambulantních pacientů v rámci jednoročního ambulantního sledování
4. **Identifikovat potenciální rizikové skupiny pacientů** s ohledem na vznik post-covidového postižení porovnáním míry dopadu onemocnění COVID-19 v závislosti na základních demografických, anamnestických a komorbidních parametrech
5. **Navrhnout klinickou klasifikaci** (A-B-C-D/E) tíže post-covid postižení na základě ambulantního vyšetření pacienta pneumologem s využitím běžně dostupných metod, ověřit tuto klasifikaci a aplikovat v podmínkách rutinní praxe

## 6. Metody

### 6.1 Design studie sledování postcovidových následků

Jedná se o jednorochní observační prospektivní monocetrickou multioborovou studii probíhající ve FN Hradec Králové.

V první fázi, která probíhala od července 2020 do června 2021, byli do studie zařazováni pacienti po prodělaném onemocnění COVID-19 v období „první vlny“ tohoto onemocnění v České republice, tedy v rozmezí března až června 2020, kteří byli rozděleni na 2 kohorty. A to 1) pacienti s nutností hospitalizace pro akutní průběh onemocnění COVID-19 a 2) pacienti s lehkým nebo asymptomatickým průběhem, kteří byli léčeni pouze ambulantně. V této první fázi byli osloveni všichni pacienti v Královehradeckém kraji, kteří prodělali COVID-19 ve výše zmíněném období „první vlny“ pandemie. Tento postup byl umožněn v té době relativně nízkým výskytem onemocnění v České republice, respektive v Královehradeckém kraji. Pacienti, kteří splnili vstupní kritéria, souhlasili se zařazením do studie a podepsali informovaný souhlas, byli následně ambulantně vyšetřeni na plicní ambulanci Centra postcovidové péče FN Hradec Králové a této fázi studie podstoupili ještě odběr biologického materiálu (odběry žilní krve a nasofaryngeální výtěr) na ambulanci Kliniky infekčních nemocí FNHK. Na vstupní vyšetření byli pacienti zváni tři měsíce od akutního onemocnění COVID-19. Následující ambulantní kontroly probíhaly v šestém a dvanáctém měsíci od akutního onemocnění. V průběhu jednorochního sledování tedy všichni pacienti podstoupili tři kontroly (ve schématu 3, 6 a 12 měsíců). V rámci každé návštěvy pacienti absolvovali strukturovaný pohovor a lékařem, zaměřený na vývoj symptomů po proděláním onemocnění COVID-19. Jednotlivé kontroly dále zahrnovaly standardní měření základních fyziologických funkcí (krevní tlak, tepová frekvence), BMI (*body mass index*), komplexní plicní vyšetření se zaměřením na zhodnocení funkce a struktury plicní tkáně (fyzikální vyšetření, spirometrie, bodypletysmografie, měření plicní difúze, 6-minutový zátěžový test chůzí, HRCT plic), čichový test pomocí parfémovaných fixů, EKG, dotazníkové šetření (Zungova sebesposuzovací stupnice deprese, Beckův inventář úzkosti) a odběr krve na biochemické zpracování, odečet krevního obrazu s diferenciatním rozpočtem a na stanování koagulačních parametrů. V případě normálního nálezu na HRCT plic v rámci vstupního vyšetření ve třetím měsíci, nebylo toto

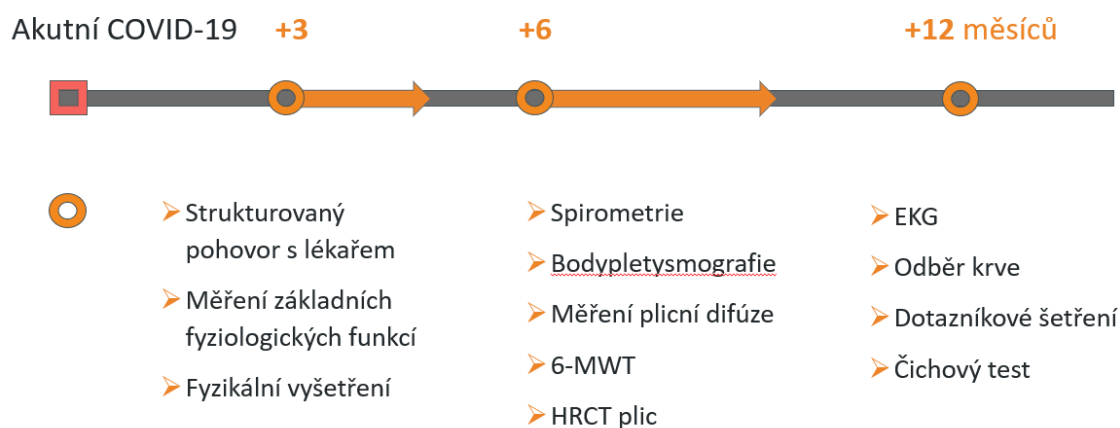
vyšetření z důvodu radiační zátěže při dalších kontrolách opakováno, pokud k tomu nevznikl nový medicínský důvod.

V druhé fázi studie, která probíhala od listopadu 2020 do března 2022, byli již zařazováni pacienti, kteří prodělali akutní onemocnění COVID-19 v rámci „druhé vlny“ pandemie v České republice, a to od listopadu 2020 do března 2021. Pacienti museli opět splnit vstupní kritéria a podepsat informovaný souhlas. Oslovováni byli neselektivně (dle časových možností lékařů v době pandemie) pacienti přijatí pro COVID-19 k hospitalizaci na standardních a JIP odděleních Plicní kliniky, III. Interní gerontometabolické kliniky a Kliniky infekčních nemocí. Tito pacienti byli opět zařazeni do kohorty hospitalizovaných, s tím rozdílem, že oproti první fázi studie, byli pacienti zařazováni již při přijetí k hospitalizaci a podstoupili v rámci studie standardizovaný odběr krve při přijetí (1.-3. den hospitalizace) a následně stejný odběr 15. den hospitalizace (s tolerancí +/- 5dní), pokud byli v tu dobu pacienti stále hospitalizováni anebo do té doby nezemřeli. Kohorta ambulantně léčených pacientů byla vytvořena z neselektované skupiny pacientů, kteří se sami přihlásili do, v té době již mediálně známé studie, a to v době, kdy u nich probíhalo akutní onemocnění COVID-19, a tedy nemohli předjímat, zda v jejich případě bude mít toto onemocnění prolongovaný průběh či dlouhodobé následky. Obě kohorty pacientů následně, shodně jako v první fázi studie, byli vyzváni k ambulantním kontrolám na plicní ambulanci Centra postcovidové péče FNHK, a to ve stejném schématu po 3, 6 a 12 měsících od akutního onemocnění. Náplň jednotlivých ambulantních kontrol i soubor vyšetření byly shodné s první fází studie.

Studie a její design (viz obr. 6) byly sváleny etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec králové dne 20.4.2020, č. 202005 S01P.



## Design studie – grafické schéma:



Obrázek 6 Grafické schéma designu studie

### 6.1.1 Vstupní a vylučující kritéria

Vstupními kritérii byly 1) věk nad 18 let, 2) schopnost porozumět obsahu informovaného souhlasu a písemně s tímto obsahem souhlasit.

Vylučujícím kritériem v případě hospitalizovaných pacientů (ve druhé fázi studie, kdy byli pacienti zařazováni již při přijetí k hospitalizaci) byl klinický stav vylučující splnění buď 2 vstupních kritérií anebo klinický stav, který byl již vstupně hodnocen jako infaustní s pouze paliativním a symptomatickým léčebným plánem.

### 6.1.2 Kohorty pacientů

V době vzniku designu studie bylo pro hospitalizované pacienty počítáno s označením A1 a pro pacienty ambulantně léčené A2. Vzhledem k tomu, že ve době schválení studie etickou komisí a následném zahájení zařazování pacientů byla epidemiologická situace v Královéhradeckém kraji, a potažmo v celé ČR, výrazně zlepšena, nebyl ve FN Hradec Králové hospitalizovaný žádný pacient s onemocněním COVID-19. Dle schváleného designu, ale měli být hospitalizovaní pacienti označení A1 zařazováni do studie již v době přijetí k hospitalizaci a měli dle plánu podstoupit 2 plánované odběry krve, s již přesně daným označením jednotlivých zkumavek, včetně ukládání části těchto vzorků do tkáňové banky. Proto v této první části studie, kdy nebylo možné zařadit žádného pacienta, který by splňoval podmínky pro kohortu A1, a museli

jsme tedy hospitalizované pacienty zařazovat retrospektivně již po propuštění z hospitalizace, bylo nutné zavést pro tuto kohortu nové označení – bylo zvoleno „A3“. Vzhledem k velkému rozsahu celé studie, do které bylo zapojeno několik klinických pracovišť, laboratoří a ústavů napříč celou FN Hradec Králové, již toto označení nebylo v průběhu celé studie měněno. Grafické znázornění jednotlivých kohort je na obrázku 7.

Definice jednotlivých kohort pacientů:

A3 Pacienti hospitalizovaní z důvodu akutního onemocnění COVID-19 ve FN Hradec Králové, v časovém období od března do června 2020.

A2 Pacienti s asymptomatickým nebo lehkým průběhem onemocnění COVID-19, nevyžadujícím hospitalizaci, v časovém období od března do června 2020.

A1 Pacienti hospitalizovaní z důvodu akutního onemocnění COVID-19 na vybraných odděleních FN Hradec Králové (viz výše v kapitole 9.1.1), v časovém období od listopadu 2020 do března 2021.

A2-2 Pacienti s asymptomatickým nebo lehkým průběhem onemocnění COVID-19, nevyžadujícím hospitalizaci, v časovém období od listopadu 2020 do března 2021.

## Kohorty pacientů – grafické schéma:

První vlna pandemie COVID-19 v ČR		počet pacientů	
<b>A3</b>	pacienti hospitalizovaní	<b>15</b>	<b>102</b>
<b>A2</b>	pacienti léčeni ambulantně	<b>87</b>	
Druhá vlna pandemie COVID-19 v ČR		počet pacientů	
<b>A1</b>	pacienti hospitalizovaní	<b>207</b>	<b>301</b>
<b>A2-2</b>	pacienti léčeni ambulantně	<b>94</b>	
Celkový počet zařazených pacientů ve studii		<b>403</b>	
Hospitalizovaných		<b>222</b>	
Ambulantně léčených		<b>181</b>	

Obrázek 7 Grafické schéma jednotlivých kohort pacientů zařazených do studie

## 6.2 Metody klinických vyšetření

### 6.2.1 Strukturovaný pohovor s pacientem

Cílený dotaz lékaře na před definovaný soubor symptomů. Při první ambulantní kontrola retrospektivní získání údajů od pacienta, zda se jednotlivé symptomy u něj v průběhu akutního onemocnění COVID-19 vyskytovaly, pokud ano, tak jak dlouho přetrvávaly a následně zhodnocení, zda trvají i v době vstupního vyšetření. Při dalších ambulantních kontrolách lékař opět cíleně provádí dotaz na přítomnost či absenci jednotlivých symptomů a u každého zaznamenává výsledek. Tímto postupem dostáváme detailní obraz vývoje jednotlivých

symptomů v průběhu akutního onemocnění COVID-19, jejich postupné odeznívání, či naopak přetrvávání v čase.

Seznam sledovaných symptomů: dušnost, kašel, bolesti či diskomfort na hrudi, únava, subfebrilie či febrilie, bolesti hlavy, poruchy paměti, poruchy čichu, porucha chuti, zažívací obtíže, průjem, konjunktivitida, bolesti svalů a kloubů. V případě výskytu jiného symptomu než výše uvedené, zaznamenal tento symptom vyšetřující lékař do kategorie „jiné symptomy“.

#### 6.2.2. Funkční vyšetření plic (spirometrie, bodypletysmografie, měření plicní difúze)

Standardizované a běžně užívané vyšetření statických a dynamických plicních objemů a měření plicní difúze. Vyšetření je v podmínkách Plicní kliniky FNHK prováděno dle doporučeného standardu ČPFS, který vychází z doporučení ATS (American Thoracic Society) a ERS (European Respiratory Society) (177) (178).

#### 6.2.3 6-minutový zátěžový test chůzí (6MWT)

Jedná se o jednoduchý, standardizovaný a běžně prováděný test k hodnocení fyzické aktivity nemocných s kardiorespiračními onemocněními využívající submaximální zátěže při chůzi po rovině. Test je v podmínkách Plicní kliniky FNHK prováděn dle doporučeného standardu ČPFS, který vychází z doporučení ATS (American Thoracic Society) (179).

#### 6.2.4 HRCT plic

High-resolution computed tomography (HRCT), výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením, je standardní radiologická metoda rutinně užívaná k zobrazení patologií struktury plicní tkáně. Tato metoda je nejvhodnějším vyšetřením pro zobrazení difúzních plicních procesů. HRCT zobrazení plic probíhá v 1 mm řezech, s užitím ostře kreslicího výpočetního algoritmu pro rekonstrukci CT obrazů ze získaných dat. Tato metoda je v České republice, i ve FNHK, rutinně zavedena a vyšetření probíhají za standardizovaných podmínek dle platných protokolů.

### 6.2.5 Čichový test pomocí parfémovaných fixů

Čichový test pomocí parfémovaných fixů (obr. 8) je validovaný test rutinně používaný v České republice ke zjištění poruchy čichu, který byl vyvinutý týmem MUDr. Jana Vodičky a prof. MUDr. Viktora Chroboka. Test se skládá ze dvou částí. V části první pacienti čichají postupně k jednotlivým parfémovaným fixům a jsou požádáni, aby spontánně pojmenovali pachové látky. Ve druhé části vyšetřovaní pacienti znovu čichají totožné fixy, ale nyní již vybírají nejvhodnější název pachové látky ze čtyř nabízených možností. Vyhodnocení testu následně probíhá součtem jednotlivých bodů, získaných za správné odpovědi. Za fyziologický nálezn je považován zisk 9-12 bodů. Výsledek 6-8 bodů je hodnocen jako hyposmie, 0-5 bodů jako anosmie (180).



*Obrázek 8 Ukázka parfémovaných testovacích fixů*

### 6.2.6 EKG

Elektrokardiografie (EKG) je rutinní vyšetřovací metoda snímání elektrické srdeční aktivity. Tato metoda je v České republice, i ve FN Hradec Králové, rutinně zavedena a vyšetření probíhají za standardizovaných podmínek dle platných protokolů.

## 6.3 Dotazníkové šetření

Zungova sebesuzovací stupnice deprese – dvacetipoložková sebesuzovací škála deprese je jednou z nejvíce využívaných dotazníkových metod na screening celkové míry deprese. Tato metoda je běžnou součástí zavedené praxe a česká varianta dotazníku je validována.

Beckův inventář úzkosti – široce užívaný sebesposuzovací nástroj využívaný pro hodnocení závažnosti úzkostných příznaků. Tato metoda je běžnou součástí zavedené praxe a česká varianta dotazníku je validována.

#### 6.4 Laboratorní metody

Biochemické parametry byly stanovovány standardní metodikou laboratoře Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FNHK.

Krevní obraz byl odečítán standardní metodikou laboratoře IV. Interní hematologické kliniky FNHK.

Koagulační parametry byly stanovovány standardní metodikou laboratoře IV. Interní hematologické kliniky FNHK.

#### 6.5 Statistické metody zpracování dat

Kategoriální data jsou popsána pomocí absolutních a relativních četností. Relativní četnosti jsou počítány z vyplněných dat.

Kvantitativní data jsou popsána pomocí průměru (směrodatné odchylky) a mediánu spolu s interkvartilovým rozpětím. Počet pacientů s neznámou informací je také uveden. Nebyla provedena žádná imputace dat.

Rozdíly v kvantitativních datech mezi více jak dvěma skupinami jsou testovány pomocí Kruskalova-Wallisova testu. Rozdíly mezi dvěma skupinami jsou testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu. Nezávislost kategoriálních proměnných je testována Pearsonovým Chí Kvadrát testem nebo Fisherovým exaktním testem.

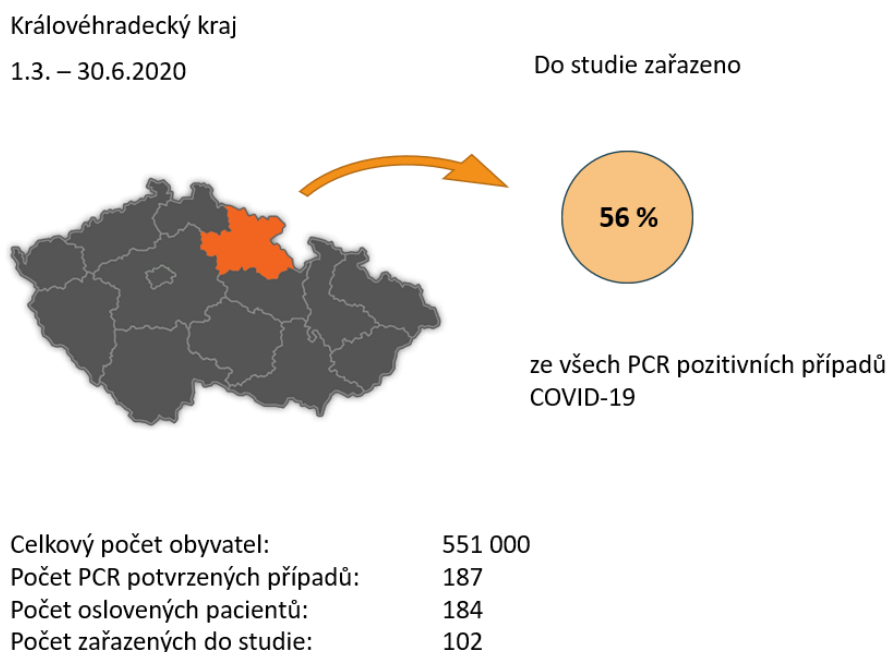
Všechny hypotézy jsou testovány na 5 % hladině významnosti. Nebylo využito žádné korekce pro násobení chyby prvního druhu. Analýza byla vyhotovena v SW R (verze 4.2.0).

## 7. Výsledky

### 7.1 Studie postcovidových následků v Královéhradeckém kraji

#### 7.1.2 První fáze studie (1. vlna pandemie COVID-19)

V době odeznívání první vlny pandemie COVID-19, která v ČR proběhla od března do června 2020, byli s možností účasti ve studii osloveni všichni přeživší pacienti po onemocnění COVID-19 z Královéhradeckého kraje. V rámci první vlny pandemie bylo v našem kraji celkově potvrzeno 187 PCR pozitivních případů nákazy virem SARS-CoV-2. Z toho 163 pacientů mělo průběh lehký a byli léčeni ambulantně, 24 pacientů mělo těžký průběh s nutností hospitalizace a 3 z těchto pacientů zemřeli. Mezi nakaženými zde nebyl žádný pacient mladší 18 let. S nabídkou účasti ve studii bylo tedy telefonicky osloveno všech 184 pacientů, z nichž 102 s účastí souhlasilo. Všichni z těchto pacientů splnili vstupní kritéria a podepsali informovaný souhlas. Celkově se tedy v první fázi studie podařilo v rámci Královéhradeckého kraje zařadit do studie 56 % pacientů ze všech PCR potvrzených případů (viz obrázek 9 a 10). Takto procentuálně velký vzorek ze sledované populace je v rámci běžné praxe klinických studií zcela ojedinělý a činí tak daný soubor pacientů unikátním.

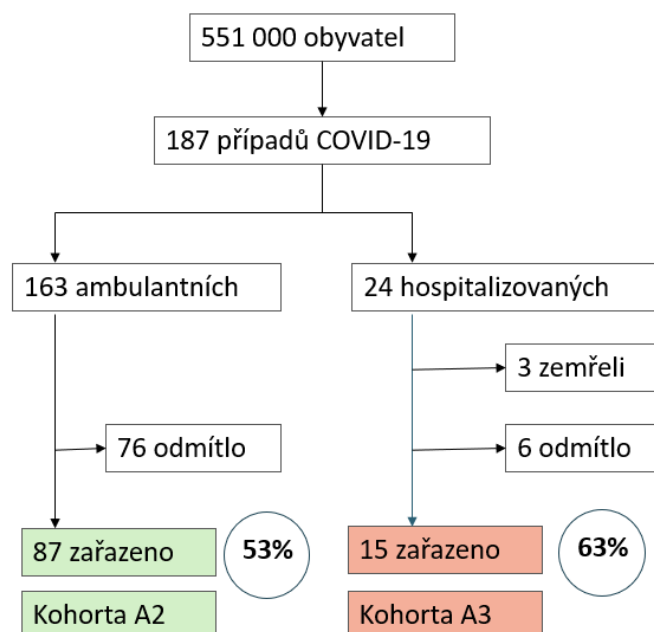


**Obrázek 9 První vlna pandemie COVID-19 v Královéhradeckém kraji – zařazení pacientů do studie.**

Zdroj dat: Národní zdravotnický informační systém (ÚZIS) České republiky

Královéhradecký kraj

1.3. – 30.6.2020



Obrázek 10 Zařazení pacientů do kohort A2 a A3 (1. vlna pandemie COVID-19)

#### 7.1.1.1. Charakteristika souboru (1. vlna pandemie COVID-19 – kohorty A3, A2)

Do kohorty A3 bylo celkem zařazeno 15 hospitalizovaných pacientů. V daném souboru mírně převažovali muži na ženami (9:6), medián věku byl 51 let. Z obecných rizikových faktorů v anamnéze bylo uvedeno kouření (13 % pacientů) a obezita (40 % pacientů). V kohortě byli dominantně pacienti bez závažných komorbidit – medián Charlsonové komorbidního indexu (CCI) byl 1. Z plicních nemocí se vyskytovalo astma bronchiale u 3 pacientů (20 %), chronickou obstrukční plicní nemocí netrpěl žádný pacient v této kohortě. Podrobný popis charakteristiky souboru včetně výskytu jednotlivých komorbidit je podrobně uveden v tabulce 1

Do kohorty A2 bylo celkem zařazeno 87 ambulantně léčených pacientů. V tomto souboru mírně převažovaly ženy (56 %), medián věku byl 46 let. Z obecných rizikových faktorů uvedlo anamnézu kouření 33 pacientů (38 %), z toho 15 (17 %) bylo aktivních kuřáků a 18 (21 %) kuřáků bývalých. Obezita byla zjištěna u 25 % pacientů. V kohortě byli dominantně pacienti bez závažných komorbidit – medián CCI byl 0. Z plicních nemocí se vyskytovalo astma bronchiale u 9 % pacientů, chronickou obstrukční plicní nemocí netrpěl žádný pacient v této kohortě. Podrobný popis charakteristiky souboru včetně výskytu jednotlivých komorbidit je podrobně uveden v tabulce 2.



Tabulka 1 Kohorta A3 (hospitalizovaní, 1. vlna pandemie COVID-19) – základní charakteristika souboru pacientů

<b>N = 15</b>	
<b>Věk (roky)</b>	
Průměr (SD)	57,6 (15,1)
Medián (IQR)	51,0 (48,0 – 69,5)
<b>Pohlaví, n (%)</b>	
F	6 (40,0)
M	9 (60,0)
<b>Kouření, n (%)</b>	
Ex-kuřák	2 (13,3)
Nekuřák	13 (86,7)
<b>Obezita (BMI &gt; 30), n (%)</b>	
a (ano)	6 (40,0)
n (ne)	9 (60,0)
<b>Astma, n (%)</b>	
a	3 (20,0)
n	12 (80,0)
<b>CHOPN, n (%)</b>	
n	15 (100,0)
<b>Jiná plicní, n (%)</b>	
n	15 (100,0)
<b>Hypertenze, n (%)</b>	
a	6 (40,0)
n	9 (60,0)
<b>Fibrilace síní, n (%)</b>	
a	1 (6,7)
n	14 (93,3)
<b>Štítná žláza, n (%)</b>	
n	15 (100,0)
<b>Alergie, n (%)</b>	
a	7 (46,7)
n	8 (53,3)
<b>Charlson index</b>	
Průměr (SD)	1,7 (2,1)
Medián (IQR)	1,0 (0,0 – 3,0)

Tabulka 2 Kohorta A2 (ambulantní, 1. vlna pandemie COVID-19) – základní charakteristika souboru pacientů

<b>N = 87</b>	
<b>Věk (roky)</b>	
Průměr (SD)	42,5 (14,6)
Medián (IQR)	46,0 (28,5 – 50,0)
<b>Pohlaví, n (%)</b>	
F	49 (56,3)
M	38 (43,7)
<b>Kouření, n (%)</b>	
Ex-kuřák	18 (20,7)
Kuřák	15 (17,2)
Nekuřák	54 (62,1)
<b>Obezita (BMI &gt; 30), n (%)</b>	
a	22 (25,3)
n	65 (74,7)
<b>Astma, n (%)</b>	
a	8 (9,2)
n	79 (90,8)
<b>CHOPN, n (%)</b>	
n	87 (100,0)
<b>Jiná plicní, n (%)</b>	
a	2 (2,3)
n	85 (97,7)
<b>Hypertenze, n (%)</b>	
a	14 (16,1)
n	73 (83,9)
<b>Fibrilace síní, n (%)</b>	
n	87 (100,0)
<b>Štítná žláza, n (%)</b>	
a	6 (6,9)
n	81 (93,1)
<b>Alergie, n (%)</b>	
a	31 (35,6)
n	56 (64,4)
<b>Charlson index</b>	
Průměr (SD)	0,6 (1,0)
Medián (IQR)	0,0 (0,0 – 1,0)

### 7.1.2. 2. fáze studie (2. vlna pandemie COVID-19)

V době druhé vlny pandemie COVID-19, která v ČR proběhla od listopadu 2020 do března 2021, byli do studie opět zařazováni jak pacienti s těžkým průběhem akutního onemocnění COVID-19, s nutností hospitalizace, tak i pacienti s lehkým, ambulantním průběhem. Pacienti museli opět splnit stejná vstupní kritéria a podepsat informovaný souhlas. Do skupiny hospitalizovaných (v rámci druhé fáze studie vedena pod označením A1) byli neselektivně oslovováni pacienti přijatí pro COVID-19 k hospitalizaci na vybraná standardní i JIP oddělení FNHK (podrobněji viz kapitola metodiky). V této fázi studie, na rozdíl od fáze první, byli pacienti zařazováni již při přijetí k hospitalizaci a podstoupili v rámci studie standardizovaný odběr krve při přijetí (1.-3. den hospitalizace) a následně stejný odběr 15. den hospitalizace (s tolerancí +/- 5dní), pokud byli v tu dobu pacienti stále hospitalizováni anebo do té doby nezemřeli. Do kohorty hospitalizovaných (A1) bylo celkem zařazeno 207 pacientů. Do kohorty ambulantně léčených (pro druhou fázi studie označených A2-2) byli zařazováni pacienti, kteří se sami přihlásili do, v té době již mediálně známé studie, a to v době stanovení diagnózy onemocnění COVID-19, kdy tedy pacienti nemohli předjímat, zda v jejich případě bude mít onemocnění dlouhodobý průběh či dlouhodobé následky. Do této skupiny ambulantně léčených bylo celkem zařazeno 94 pacientů.

Grafické znázornění druhé fáze studie viz obr.11

Královéhradecký kraj  
1.11.2020 – 31.3.2021



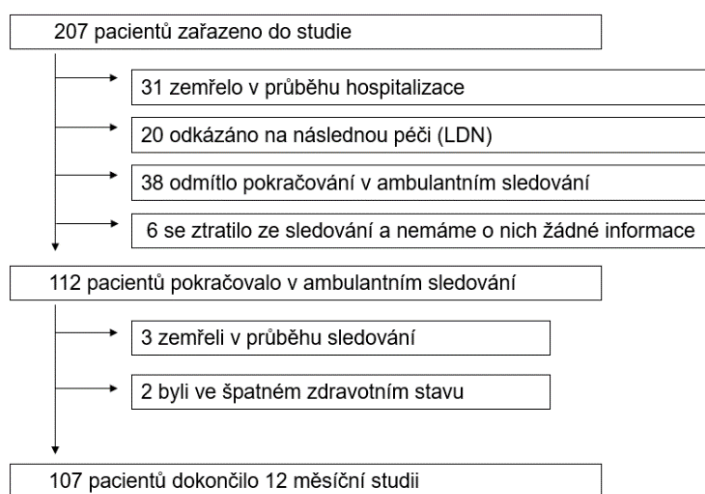
Celkový počet obyvatel:	551 000
Počet PCR potvrzených případů:	84 519 (v daném období)
Počet zemřelých s COVID-19:	1 541 (v daném období)
Počet zařazených do studie:	301

**Obrázek 11** Druhá vlna pandemie COVID-19 v Královéhradeckém kraji – zařazení pacientů do studie.

Zdroj dat: Národní zdravotnický informační systém (ÚZIS) České republiky

### 7.1.2.1. Charakteristika souboru (2. vlna pandemie COVID-19 – kohorty A1, A2-2)

Do kohorty hospitalizovaných (A1) bylo celkem zařazeno 207 pacientů. V daném souboru bylo čtenější zastoupení mužů (62 %), medián věku byl 70 let. Z obecných rizikových faktorů uvedlo anamnézu kouření 73 pacientů (35 %), obezita byla zjištěna u 39 % pacientů. V kohortě měli nejvyšší zastoupení pacienti se středně závažnými až závažnými komorbiditami, medián CCI byl 5. Z plicních nemocí se vyskytovalo astma bronchiale u 31 pacientů (15 %), chronická obstrukční plicní nemoc u 17 pacientů (8 %). Podrobný popis je uveden v tabulce 3. Z původně zařazených 207 pacientů (v době přijetí k hospitalizaci pro akutní onemocnění COVID-19) jich 31 zemřelo v již za hospitalizace, 20 pacientů bylo po skončení léčby na akutních lůžkách přeloženo na lůžka následné péče a jejich celkový zdravotní stav neumožňoval pokračování ve studii, 38 pacientů pokračování v ambulantním sledování po skončení hospitalizace odmítlo a 6 pacientů s ambulantním sledováním sice souhlasilo, ale na kontroly se již nedostavili a jejich osud (i přes opakovanou snahu o telefonické kontaktování) není znám. Celkem tedy v ambulantním sledování pokračovalo 112 pacientů. Z nich 3 zemřeli v průběhu sledování a u dvou se celkový zdravotní stav zhoršil natolik, že ve sledování nemohli pokračovat. Celou studii v kohortě A1 dokončilo 107 pacientů (viz obrázek 12). Do kohorty ambulantně léčených (A2-2) ze 2. vlny pandemie COVID-19 bylo celkem zařazeno 94 pacientů. V daném souboru mírně převažovaly ženy (54 %), medián věku byl 47 let. Z obecných rizikových faktorů uvedlo anamnézu kouření 20 pacientů (21 %), obezita byla zjištěna u 34 (36 %) pacientů. V kohortě byli dominantně pacienti bez závažných komorbidit – medián CCI byl 1. Z plicních nemocí se vyskytovalo astma bronchiale u 14 % pacientů, chronickou obstrukční plicní nemocí netrpěl žádný pacient v této kohortě. Podrobný popis je podrobně uveden v tabulce 4.



Obrázek 12 Vývoj počtu pacientů v kohortě A1 (hospitalizovaní, 2. vlna pandemie COVID-19)

Tabulka 3 Kohorta A1 (hospitalizovaní, 2. vlna pandemie COVID-19) - základní charakteristika souboru pacientů

<b>N = 207</b>	
<b>Věk (roky)</b>	
Průměr (SD)	68,6 (14,6)
Medián (IQR)	70,0 (61,5 – 79,0)
<b>Pohlaví, n (%)</b>	
F	79 (38,2)
M	128 (61,8)
<b>Kouření, n (%)</b>	
Ex-kuřák	62 (30,0)
Kuřák	11 (5,3)
Nekuřák	134 (64,7)
<b>Obezita (BMI &gt; 30), n (%)</b>	
a	81 (39,1)
n	126 (60,9)
<b>Astma, n (%)</b>	
a	31 (15,0)
n	176 (85,0)
<b>CHOPN, n (%)</b>	
a	17 (8,2)
n	190 (91,8)
<b>Jiná plicní, n (%)</b>	
a	32 (15,5)
n	175 (84,5)
<b>Hypertenze, n (%)</b>	
a	148 (71,5)
n	59 (28,5)
<b>Fibrilace síní, n (%)</b>	
a	46 (22,2)
n	161 (77,8)
<b>Štítná žláza, n (%)</b>	
a	15 (7,2)
n	192 (92,8)
<b>Alergie, n (%)</b>	
a	86 (41,7)
n	120 (58,3)
Neznámo	1
<b>Charlson index</b>	
Průměr (SD)	5,0 (3,2)
Medián (IQR)	5,0 (3,0 – 7,0)

Tabulka 4 Kohorta A2-2 (ambulantní, 2. vlna pandemie COVID-19) - základní charakteristika souboru pacientů

<b>N = 94</b>	
<b>Věk (roky)</b>	
Průměr (SD)	47,4 (13,5)
Medián (IQR)	47,0 (40,2 – 58,8)
<b>Pohlaví, n (%)</b>	
F	51 (54,3)
M	43 (45,7)
<b>Kouření, n (%)</b>	
Ex-kuřák	15 (16,0)
Kuřák	5 (5,3)
Nekuřák	74 (78,7)
<b>Obezita (BMI &gt; 30), n (%)</b>	
a	34 (36,2)
n	60 (63,8)
<b>Astma, n (%)</b>	
a	13 (13,8)
n	81 (86,2)
<b>CHOPN, n (%)</b>	
n	94 (100,0)
<b>Jiná plicní, n (%)</b>	
a	3 (3,2)
n	91 (96,8)
<b>Hypertenze, n (%)</b>	
a	27 (28,7)
n	67 (71,3)
<b>Fibrilace síní, n (%)</b>	
a	1 (1,1)
n	93 (98,9)
<b>Štítná žláza, n (%)</b>	
a	5 (5,3)
n	89 (94,7)
<b>Alergie, n (%)</b>	
a	34 (36,2)
n	60 (63,8)
<b>Charlson index</b>	
Průměr (SD)	1,0 (1,3)
Medián (IQR)	1,0 (0,0 – 2,0)
Neznámo	2

### 7.1.3 Výskyt symptomů v akutní fázi onemocnění COVID-19

#### 7.1.3.1. 1. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A3, A2)

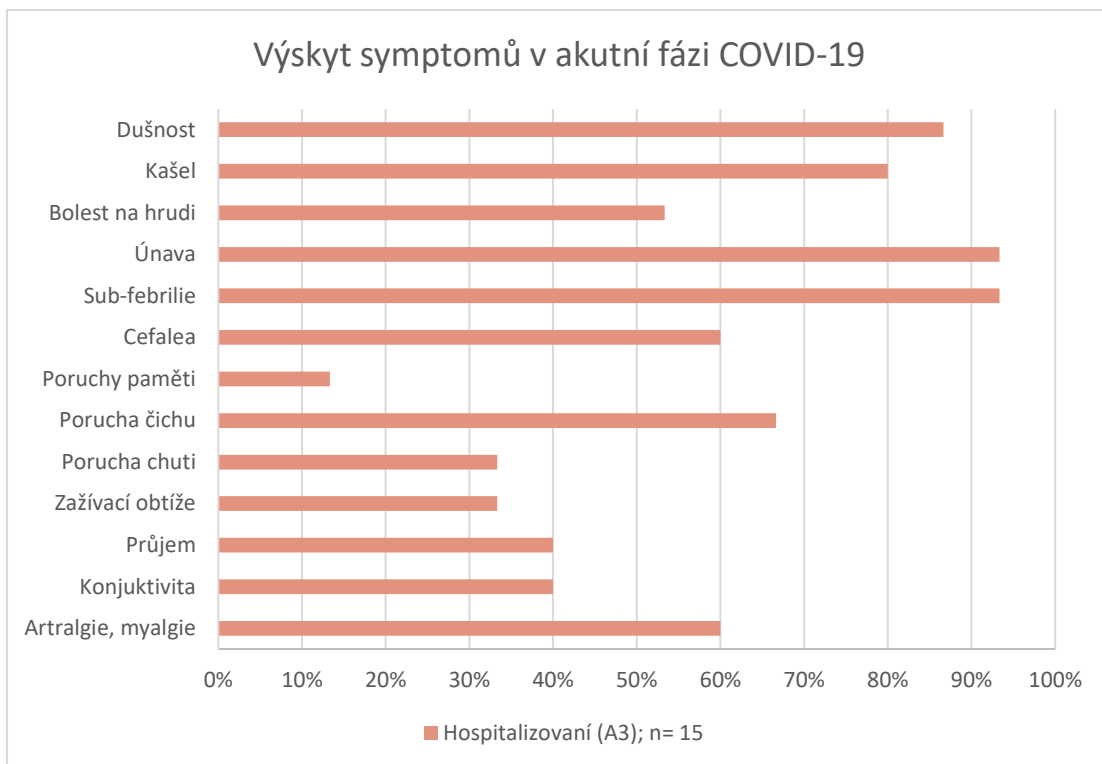
Z retrospektivně získaných dat (v rámci strukturovaného pohovoru s lékařem při první ambulantní kontrole) o symptomech během akutní fáze onemocnění COVID-19 je patrné, že dominujícím symptomem byla jednoznačně únava. A to jak u pacientů hospitalizovaných (A3), tak ambulantně léčených (A2) (93 %, resp. 78 %).

V kohortě A3 (hospitalizovaní v rámci 1. vlny) byly dále nejčastějšími symptomy subfebrilie či febrilie (93 %), následované symptomy respiračního onemocnění, tedy dušností, kašlem a bolestmi na hrudi (87 %, 80 %, resp. 53 %) a typickými příznaky pro infekci virem SARS-CoV-2 – ztrátou čichu a chuti (66 %, resp. 33 %). Bolesti hlavy, svalů a kloubů udávalo 60 % pacientů. Akutní gastrointestinální obtíže popisovala nejméně třetina (průjem 40 %, zažívací obtíže 33 %) pacientů (obr. 13).

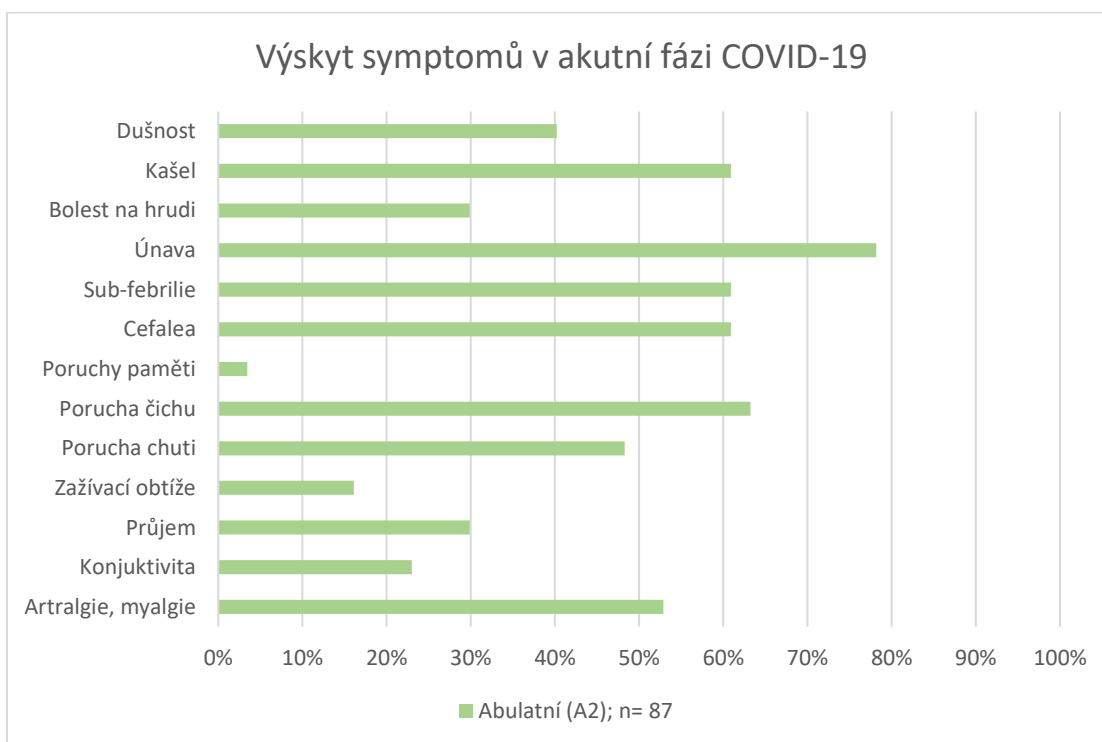
U pacientů ambulantních (kohorta A2) byly respirační obtíže zastoupeny v o něco menší míře. Nejčastěji byl udáváný kašel, méně pak dušnost a bolesti na hrudi (61 %, 40 %, resp. 30 %). Obraz virového respiračního infektu doplňovaly subfebrilie/febrilie a bolesti svalů a kloubů (61 %, resp. 53 %). Poruchy čichu a chuti se vyskytovaly u 63 %, respektive 48 % pacientů (obr. 14).

Při sledování třinácti pre-definovaných symptomů akutní fáze onemocnění COVID-19 byl při srovnání výskytu jednotlivých symptomů mezi kohortami pacientů hospitalizovaných (A3) a ambulantně léčených (A2) patrný vyšší výskyt respiračních symptomů u hospitalizovaných pacientů. Tento trend byl zřetelný u dušnosti a bolestí na hrudi, méně pak u kašle. V kohortě hospitalizovaných (A3) byl rovněž pozorován vyšší výskyt gastrointestinálních symptomů (zažívacích obtíží a průjmu) a poruch paměti.

Podrobné srovnání výskytu symptomů v jednotlivých kohortách je uveden v obr. 15.

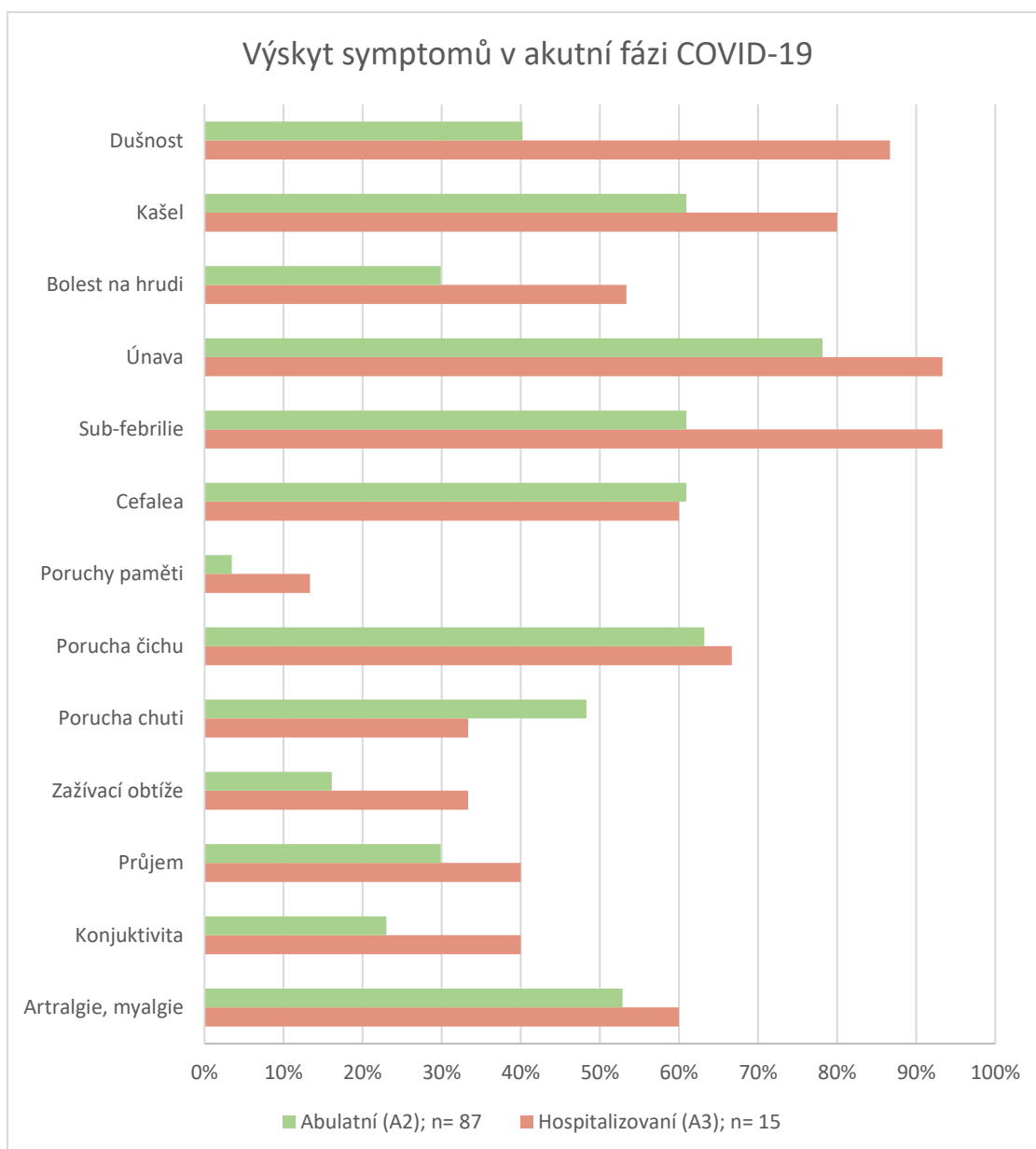


**Obr. 13 Kohorta A3 (hospitalizovaní, 1. vlna pandemie COVID-19) – výskyt symptomů v akutní fázi onemocnění**



**Obr. 14 Kohorta A2 (ambulantní, 1. vlna pandemie COVID-19) – výskyt symptomů v akutní fázi onemocnění**





*(zpracováno deskriptivní statistikou, není vyjádřena statistická významnost rozdílů)*

**Obrázek 15 Kohorta A2 vs. A3 (ambulantní vs. hospitalizovaní, 1. vlna pandemie COVID-19)**

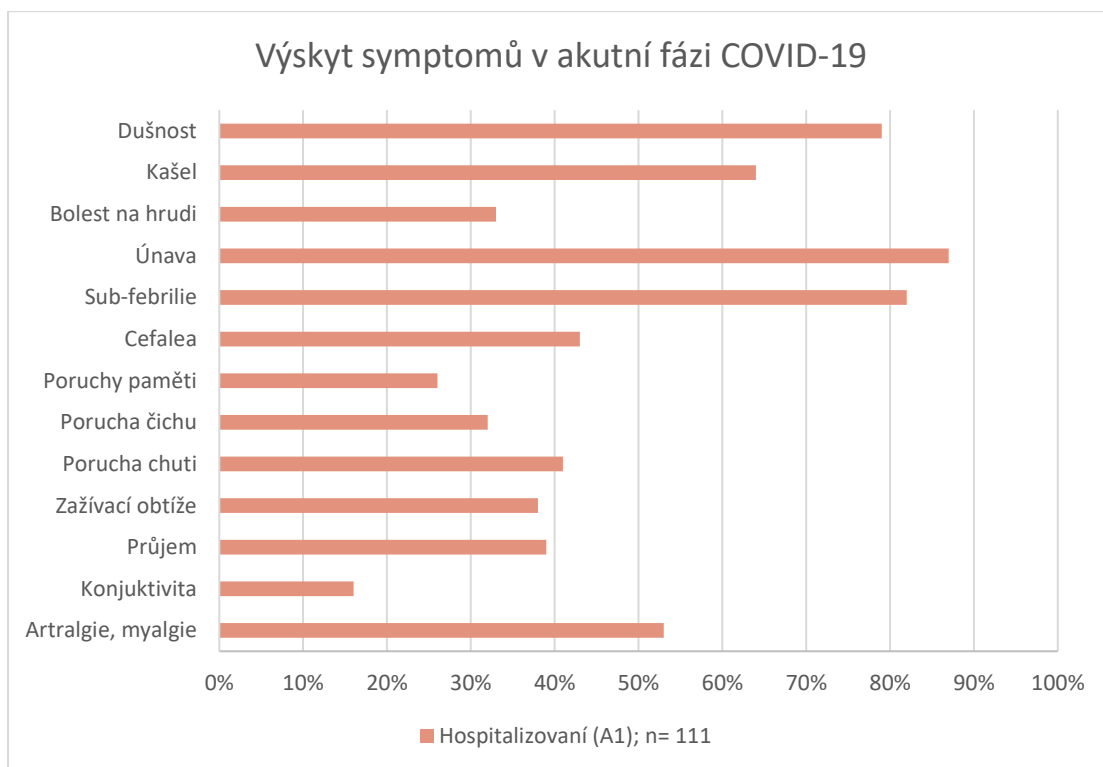
#### 7.1.3.2. 2. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A1, A2-2)

Z retrospektivně získaných dat (v rámci strukturovaného pohovoru s lékařem při první ambulantní kontrole) o symptomech během akutní fáze onemocnění COVID-19 je patrné, že také u pacientů ze „druhé vlny“ pandemie COVID-19 v ČR byla nejčtenějším symptomem únava. A to jak u pacientů hospitalizovaných, tak ambulantně léčených (87 %, resp. 95 %).

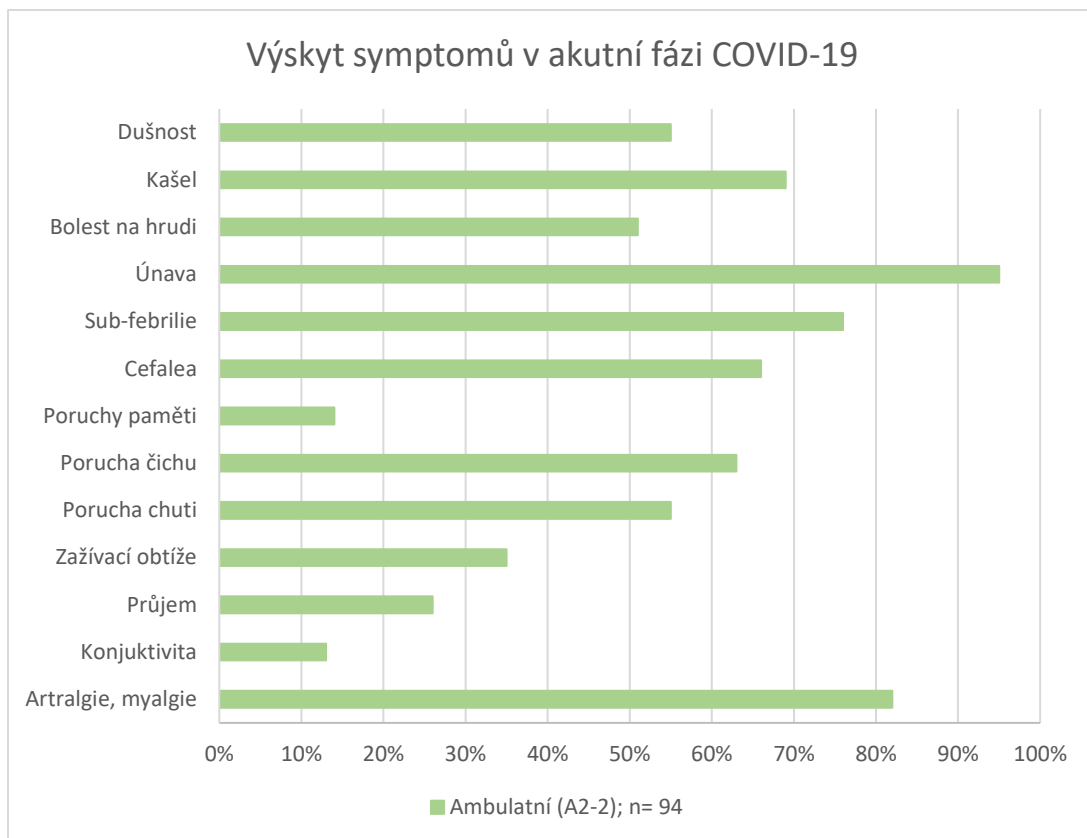
V kohortě A1 (hospitalizovaní v rámci 2. vlny) byly dále nejčastějšími symptomy subfebrilie či febrilie (82 %), následované symptomy respiračního onemocnění, tedy dušností, kašlem a bolestmi na hrudi (79 %, 64 %, resp. 33 %), méně pak typickými příznaky pro infekci SARS-CoV-2 – tedy ztrátou čichu a chuti (32 %, resp. 41 %). Bolesti hlavy, svalů a kloubů udávalo 43 %, resp. 53 % pacientů. Výskyt gastrointestinálních symptomů byl u nejméně třetiny nemocných (průjem u 39 %, zažívací obtíže u 38 %) (obr. 16).

U pacientů ambulantních během 2. vlny (A2-2) byla u nejméně poloviny z nich patrná dušnost (55 %), kašel a bolesti na hrudi (69 %, resp. 51 %). Obraz virového respiračního infektu doplňovaly subfebrilie/febrilie a bolesti svalů a kloubů (76 %, resp. 82 %). Poruchy čichu a chuti se vyskytovaly u 63 %, resp. 55 % pacientů (obr. 17).

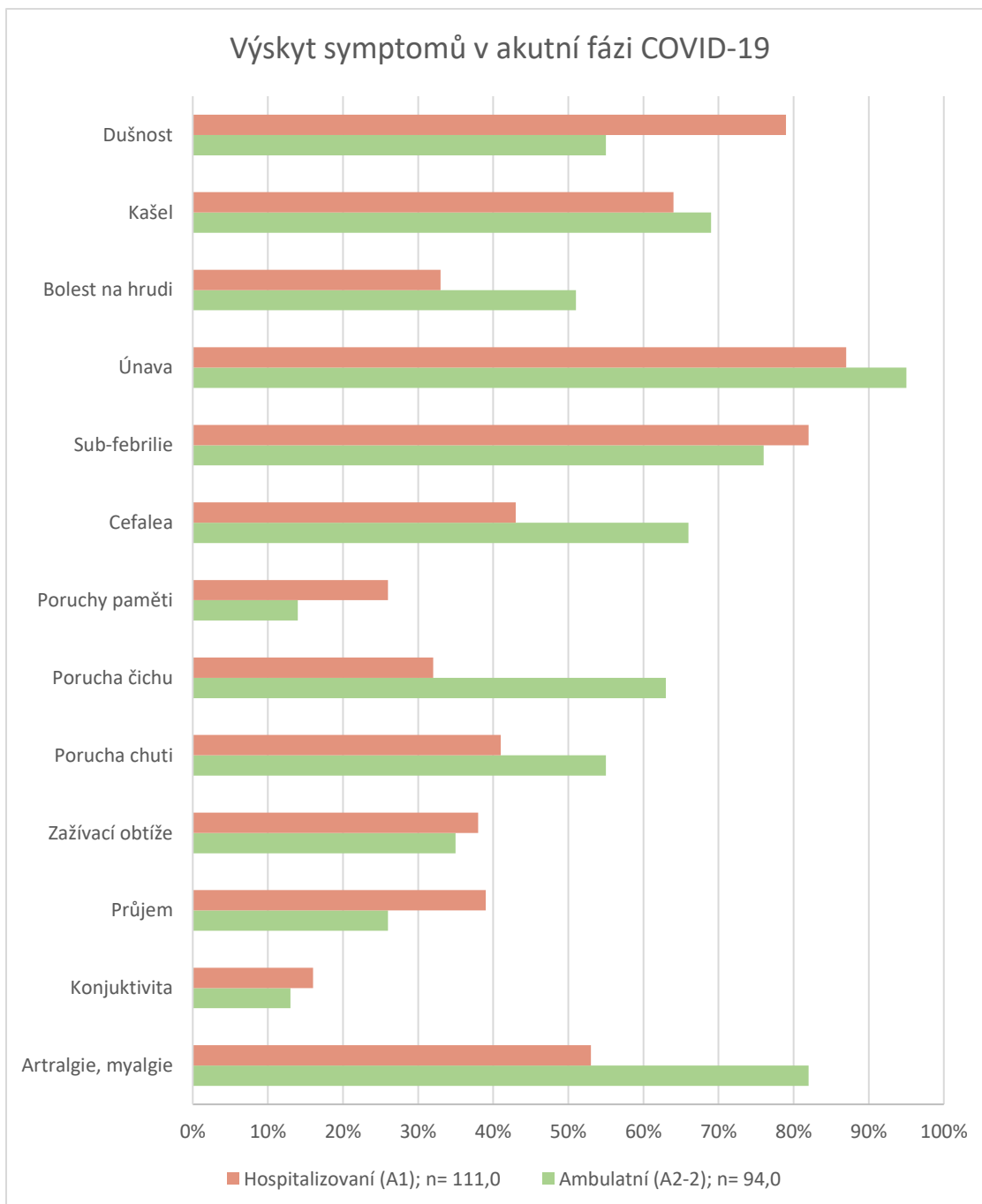
Při porovnání výskytu třinácti systematicky sledovaných symptomů v akutní fázi onemocnění COVID-19 byl mezi kohortami pacientů hospitalizovaných (A1) a ambulantně léčených (A2-2) patrný vyšší výskyt dušnosti u pacientů u hospitalizovaných. Naopak kašel a bolesti na hrudi byli četnější u pacientů léčených ambulantně. U ambulantních nemocných byl také pozorován vyšší výskyt neurologických symptomů (bolesti hlavy, porucha čichu, chuti) i bolesti svalů a kloubů. Výskyt zažívacích obtíží byl v obou kohortách srovnatelný. Podrobné srovnání výskytu symptomů v jednotlivých kohortách je uvedeno na obr. 18.



**Obr. 16 Kohorta A1 (hospitalizovaní, 2. vlna pandemie COVID-19) – výskyt symptomů v akutní fázi onemocnění**



**Obr. 17 Kohorta A2-2 (ambulantní, 2. vlna pandemie COVID-19) – výskyt symptomů v akutní fázi onemocnění**



*(zpracováno deskriptivní statistikou, není vyjádřena statistická významnost rozdílů)*

**Obrázek 18 Kohorta A1 vs. A2-2 (hospitalizovaní vs. ambulantní, 2. vlna pandemie COVID-19)**

## 7.1.4 Prospektivní vývoj symptomů v průběhu ročního sledování

### 7.1.4.1 1. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A2, A3)

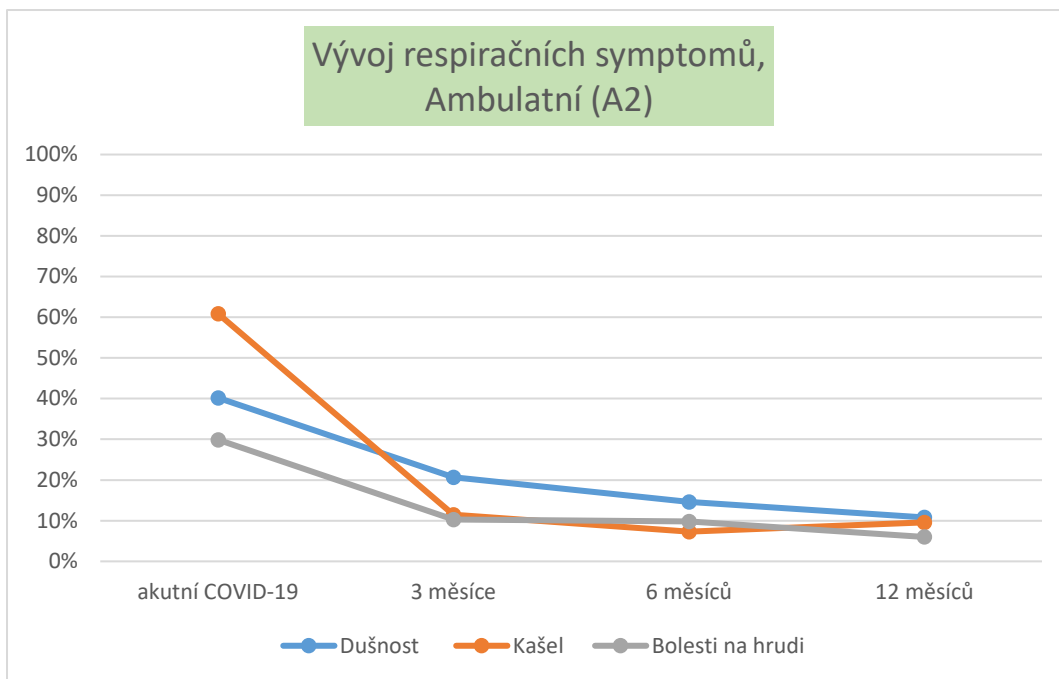
#### 7.1.4.1.1 Prospektivní vývoj respiračních symptomů (kohorty A2, A3)

Při pozorování vývoje výskytu jednotlivých respiračních symptomů (dušnost, kašel, bolesti na hrudi) v kohortě pacientů s lehkým průběhem (ambulantně léčeni, A2) je patrný rychlý ústup těchto symptomů u většiny pacientů do 3 měsíců od stanovení diagnózy. Dušnost, kterou v akutních fází onemocnění udávalo 40 % pacientů, byla po 3 měsících přítomna u 20 %. Kašel, v akutní fázi přítomný u 61 % pacientů, po 3 měsících udávalo pouze 11 % pacientů. Bolesti na hrudi, v akutní fázi přítomné u 30 % pacientů, po 3 měsících udávalo jen 10 % pacientů. V dalším průběhu klesající trend pokračoval pomaleji. Po 12 měsících udávalo kašel, dušnost a bolesti na hrudi, 10 %, resp. 11 % a 6 % pacientů. Graficky znázorněný vývoj jednotlivých respiračních symptomů je uveden na obr. 19.

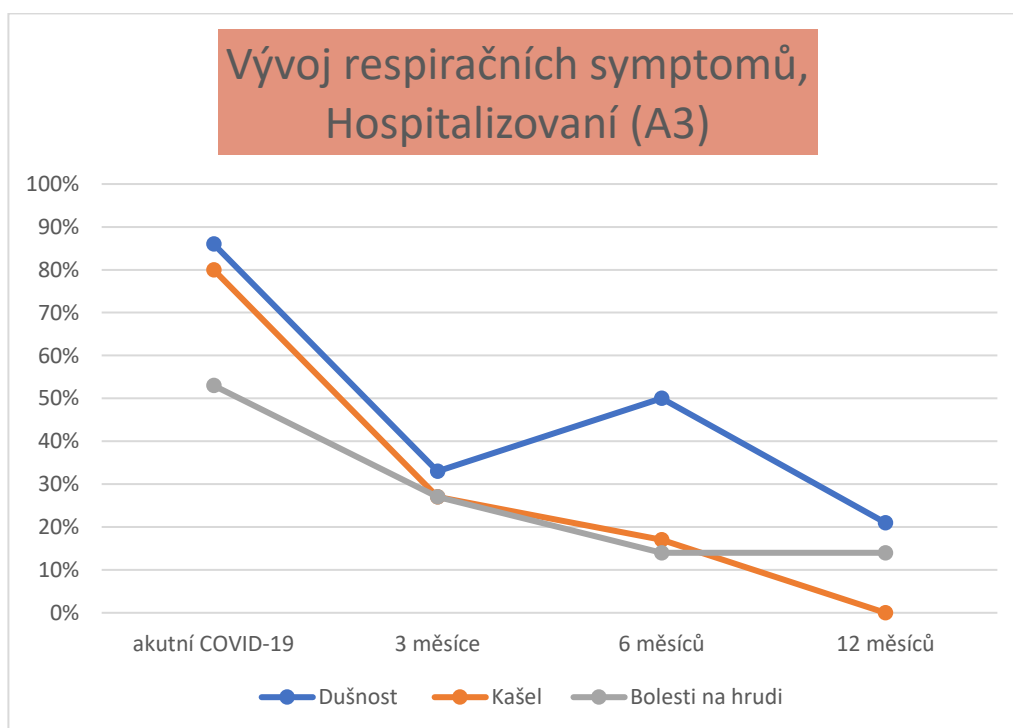
V kohortě pacientů z 1. vlny pandemie s těžkým průběhem (hospitalizovaní, A3) byl v průběhu studie pozorován obdobně klesající trend výskytu jednotlivých respiračních obtíží. V této kohortě byl kašel udáván u 80, 27, resp. 17 % pacientů v akutní fázi, po 3, resp. po 6 měsících. Po 12 měsících již netrpěl kašlem žádný ze sledovaných pacientů. Dušnost se vyskytovala u 86, 33, 55 % (v akutní fázi, po 3, po 6 měsících) a po 12 měsících u 21 %. Bolesti na hrudi u 53, 27, 14 a 14 % pacientů. Podrobně je graficky vývoj znázorněn na obr. 20.

#### 7.4.1.1.2 Srovnání vývoje respiračních symptomů mezi kohortami A2 a A3 v 1. vlně pandemie

Jedním z našich z dalších cílů bylo v rámci studie porovnat vývoj jednotlivých respiračních symptomů v „první vlně“ mezi skupinou pacientů s lehkým průběhem akutní fáze onemocnění COVID-19 (ambulantní, A2) a skupinou pacientů s průběhem těžkým (hospitalizovaní, A3). Při porovnání vývoje četnosti všech třech sledovaných respiračních symptomů (kašel, dušnost, bolesti na hrudi) je u obou skupin pacientů patrný pozvolný pokles výskytu v čase sledování, vyjma dušnosti u pacientů z kohorty A3, kde v 6. měsíci dochází k mírnému nárůstu v porovnání se stavem v měsíci 3. Avšak hodnota z kontroly po 12 měsících je opět výrazně nižší a dodržuje trend odpovídající postupnému poklesu. V případě dušnosti a bolestí na hrudi je relativní výskyt těchto obtíží vyšší v kohortě hospitalizovaných (A3) oproti ambulantním (A2) po celou dobu sledování. Rozdíly ve výskytu kašle nejsou v průběhu sledování výrazné a při výstupní kontrole ve 12. měsíci je četnost výskytu obrácena (tedy výskyt kašle převažuje v kohortě ambulantních - A2 na nad kohortou hospitalizovaných - A3). Vývoj a srovnání četnosti výskytu sledovaných respiračních symptomů je podrobně graficky znázorněn na obr. 21.

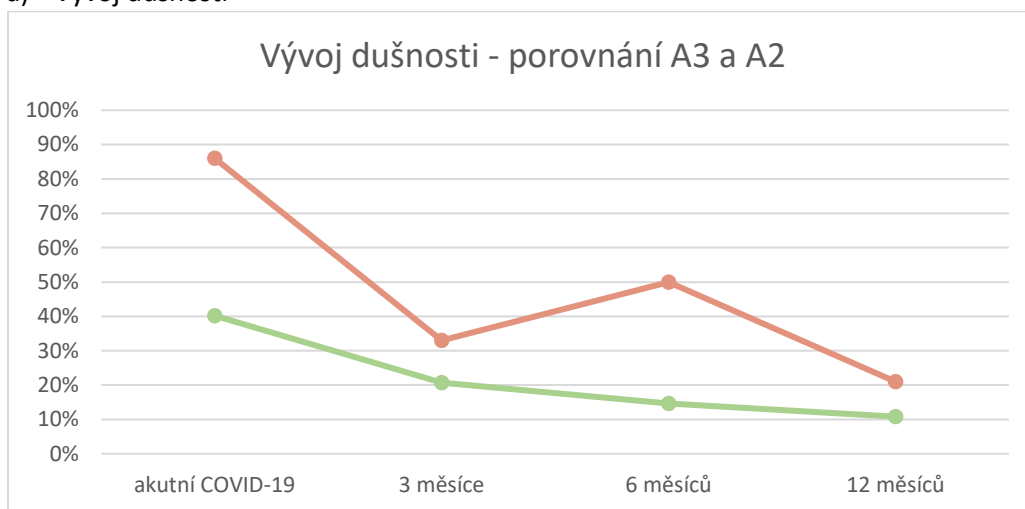


**Obrázek 19** Kohorta A2 (ambulantní, 1. vlna pandemie COVID-19) – vývoj respiračních symptomů

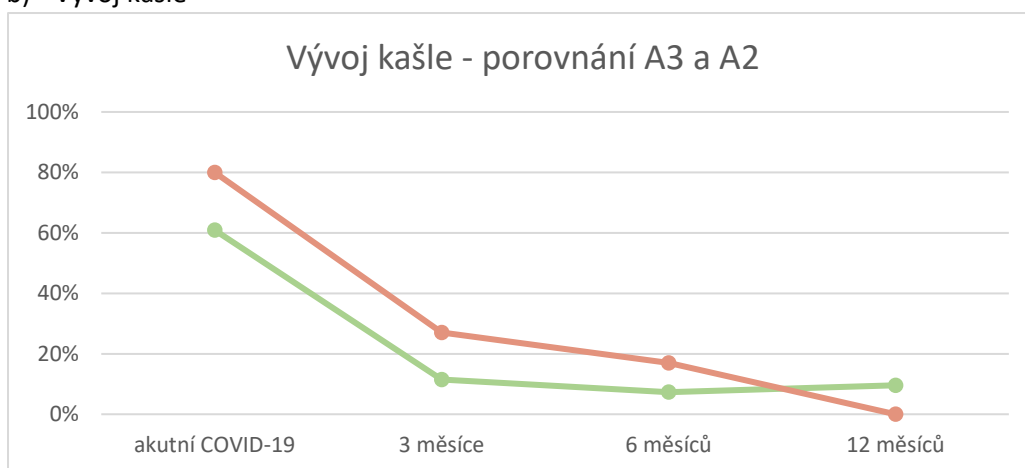


**Obrázek 20** Kohorta A3 (hospitalizovaní, 1. vlna pandemie COVID-19) – vývoj respiračních symptomů

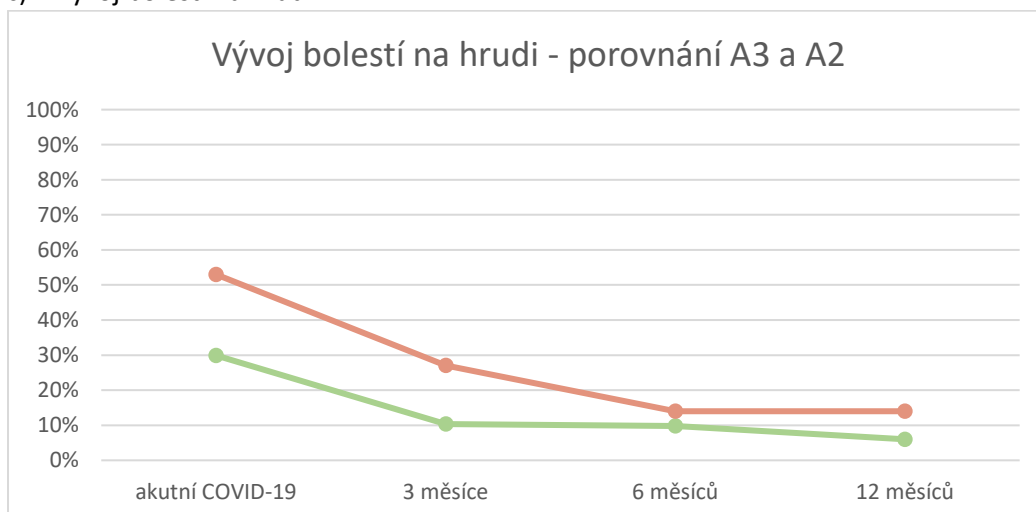
a) Vývoj dušnosti



b) Vývoj kašle



c) Vývoj bolestí na hrudi

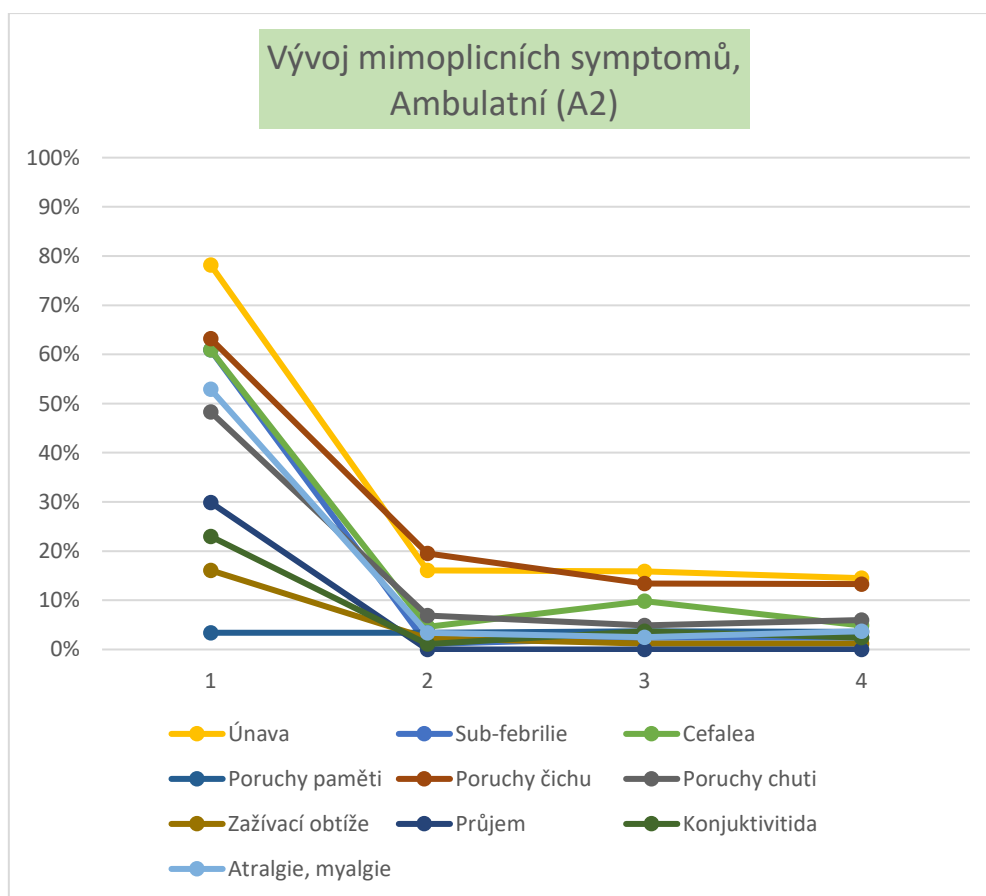


(zpracováno deskriptivní statistikou, není vyjádřena statistická významnost rozdílů)

**Obrázek 21 Kohorta A3 vs. A2 (hospitalizovaní - oranžová křivka vs. ambulantní - zelená křivka, 1. vlna pandemie COVID-19)**

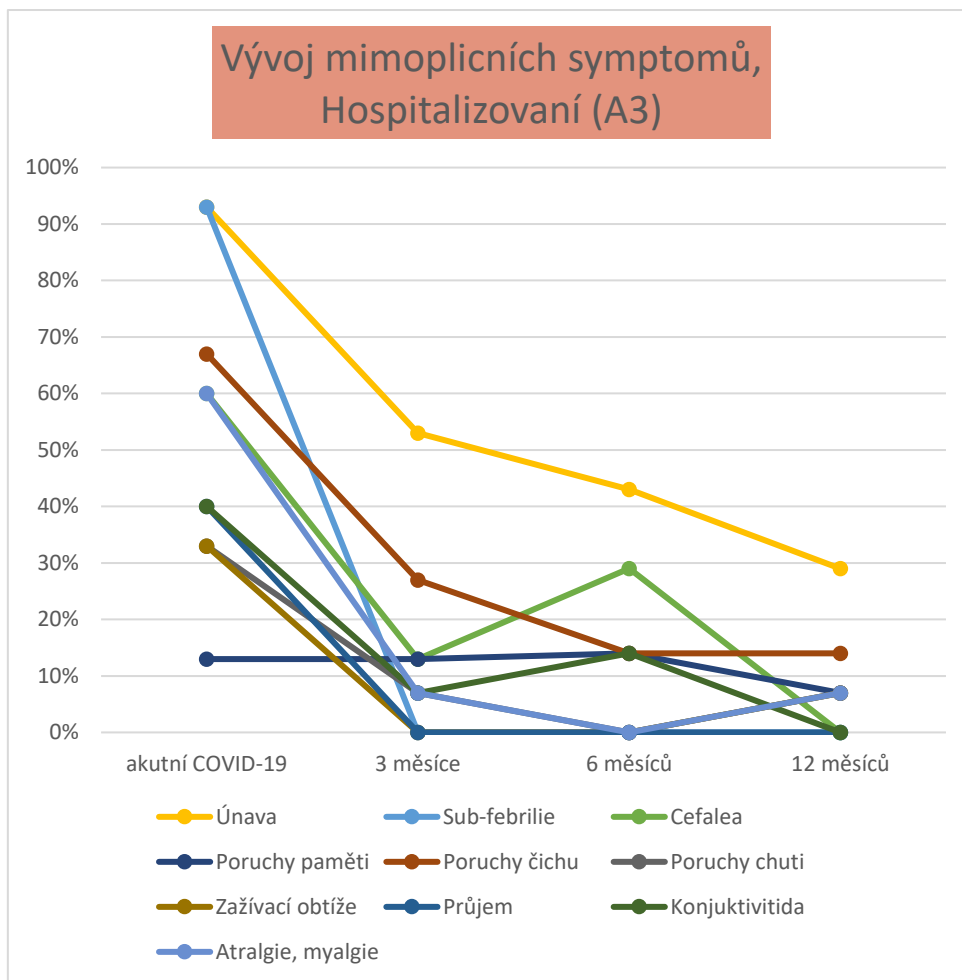
### 7.1.4.1.3 Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů během 1.vlny pandemie (kohorty A2, A3)

Rovněž u mimoplicních příznaků byl v průběhu sledování pacientů pozorován ústup těchto obtíží u velké části sledovaných do 3 měsíců od začátku akutního onemocnění. Dominantním příznakem v akutní fázi onemocnění, byla v obou kohortách (A2 i A3) únava. V kohortě A2 (ambulantně léčení) u 78 %, v kohortě u A3 (hospitalizovaní) u 93 % pacientů. V obou kohortách výskyt symptomu únavy v průběhu 12měsíčního sledování pomalu klesal. Při výstupní kontrole (12 měsíců po začátku akutního onemocnění) byl v obou kohortách nejčastěji přetrvávajícím symptomem. V ambulantní kohortě (A2) udávalo únavu 14 % pacientů, v kohortě hospitalizovaných (A3) 29 %. Druhým nejčastěji rok přetrvávajícím symptomem byla porucha čichu, a to jak v ambulantní (A2) (13 %), tak i hospitalizované kohortě (A3) (14 %). Výskyt ostatních symptomů v obou kohortách po 12 měsících nepřesahoval 10 %. Podrobný vývoj jednotlivých sledovaných mimoplicních symptomů v čase u kohorty A2 je graficky znázorněn na obr. 22 a pro kohortu A3 na obr. 23.



Obrázek 22 Kohorta A2 (ambulantní, 1. vlna pandemie COVID-19) – vývoj mimoplicních symptomů





Obrázek 23 Kohorta A3 (hospitalizovaní, 1. vlna pandemie COVID-19) – vývoj mimoplicních symptomů

#### 7.1.4.2 2. vlna pandemie COVID-19

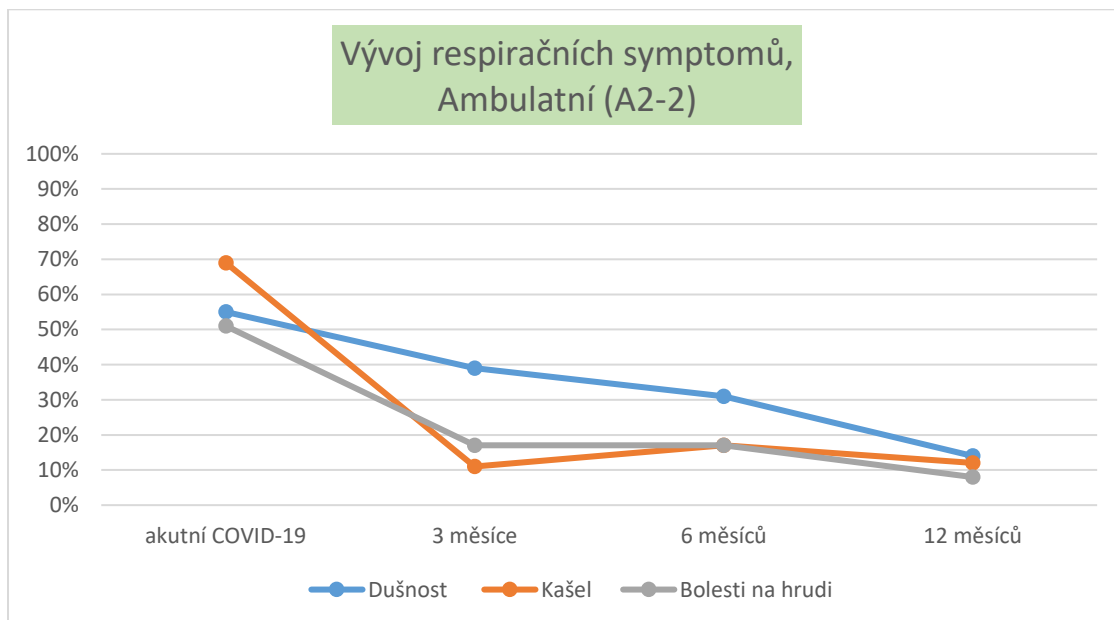
##### 7.1.4.2.1 Prospektivní vývoj respiračních symptomů (kohorty A2-2, A1)

Při pozorování vývoje výskytu jednotlivých respiračních symptomů (dušnost, kašel, bolesti na hrudi) v kohortě pacientů s lehčím průběhem (ambulantně léčeni, A2-2) je patrný rychlý ústup kašle a bolesti na hrudi u velké části pacientů do 3 měsíců od stanovení diagnózy. Odezdnívání dušnosti je pozvolnější. Dušnost, kterou v akutní fázi onemocnění udávalo 55 % pacientů, byla po 3 měsících přítomna u 39 %. Kašel, v akutní fázi přítomný u 69 % pacientů, po 3 měsících udávalo 11 % pacientů. Bolesti na hrudi, v akutní fázi přítomné u 51 % pacientů, po 3 měsících udávalo 17 % pacientů. V dalším průběhu ročního měl výskyt respiračních symptomů nadále klesající tendenci. Po 12 měsících udávalo kašel, dušnost a bolesti na hrudi, 12 %, resp. 14 % a 8 % pacientů. Graficky znázorněný vývoj jednotlivých respiračních symptomů je na obr. 24.

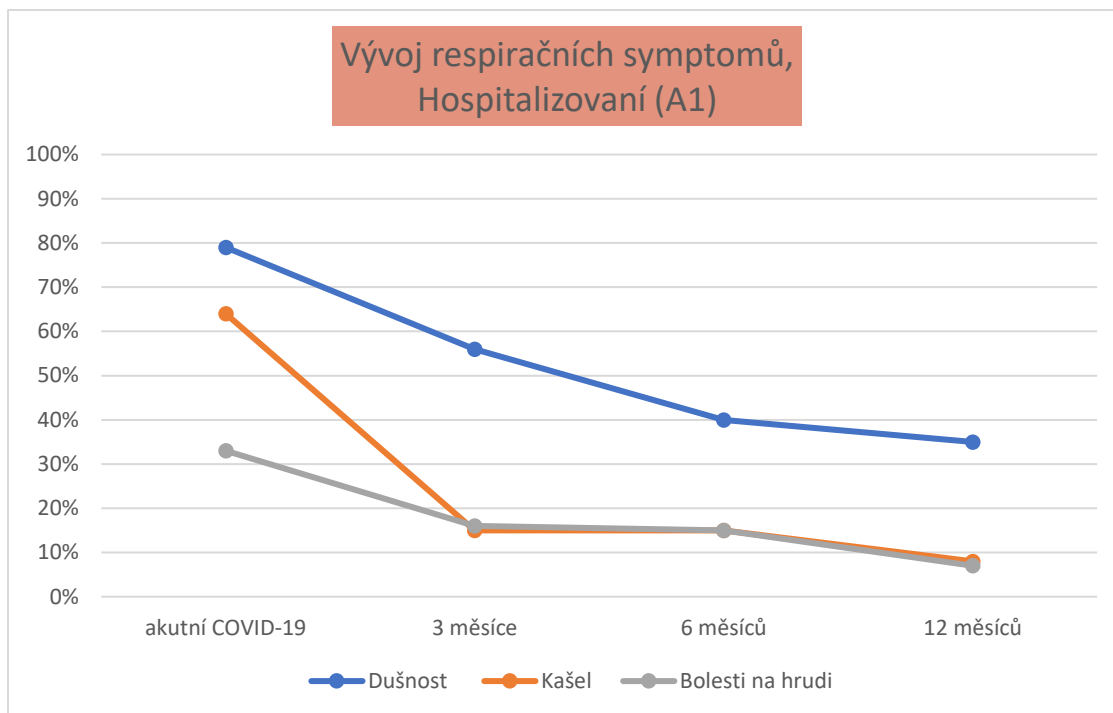
V kohortě pacientů s těžkým průběhem (hospitalizovaní, A1) byl v průběhu studie pozorován obdobně klesající trend výskytu jednotlivých respiračních obtíží. V této kohortě byl kašel udáván 64 %, 15 %, 15 % resp. 8 % pacientů v akutní fázi, po 3, po 6, resp. po 12 měsících. Dušnost se vyskytovala u 79 %, 56 %, 40 %, resp. 35 % (v akutní fázi, po 3, po 6, resp. po 12 měsících). Bolesti na hrudi u 33 %, 16 %, 15 % a 7 % pacientů. Podrobně je graficky vývoj znázorněn na obr. 25.

#### 7.1.4.2.2 Srovnání vývoje respiračních symptomů mezi kohortami

Při porovnání vývoje četnosti sledovaných respiračních symptomů (kašel, dušnost, bolesti na hrudi) je u obou skupin pacientů (hospitalizovaní, ambulantně léčení) patrný obdobný trend odeznívání těchto symptomů v průběhu sledovaného období. V případě dušnosti je patrný setrvale vyšší výskyt u pacientů s těžším průběhem akutního onemocnění covid-19. I u těchto pacientů je patrný obdobný trend pozvolného odeznívání. Rozdíl relativního výskytu dušnosti po roce od stanovení diagnózy COVID-19 byl v kohortě hospitalizovaných (A1) 35 %, v kohortě ambulantně léčených (A2-2) 14 %. Rozdíl ve výskytu kašle a bolestí na hrudi byl u obou kohort po 12 měsících zanedbatelný. Vývoj a srovnání četnosti výskytu sledovaných respiračních symptomů je podrobně graficky znázorněn na obr. 26.

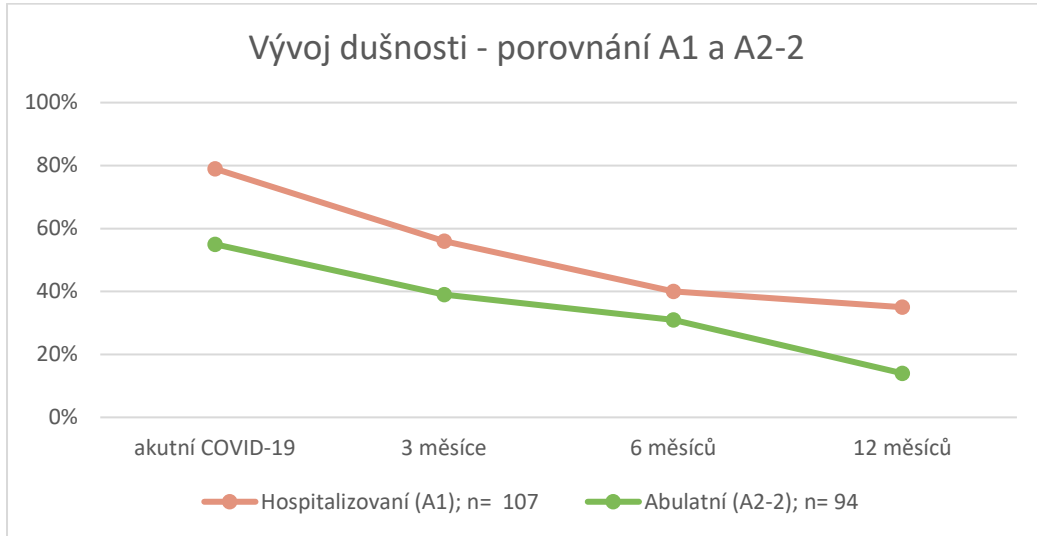


Obrázek 24 Kohorta A2-2 (ambulantní, 2. vlna pandemie COVID-19) – vývoj respiračních symptomů

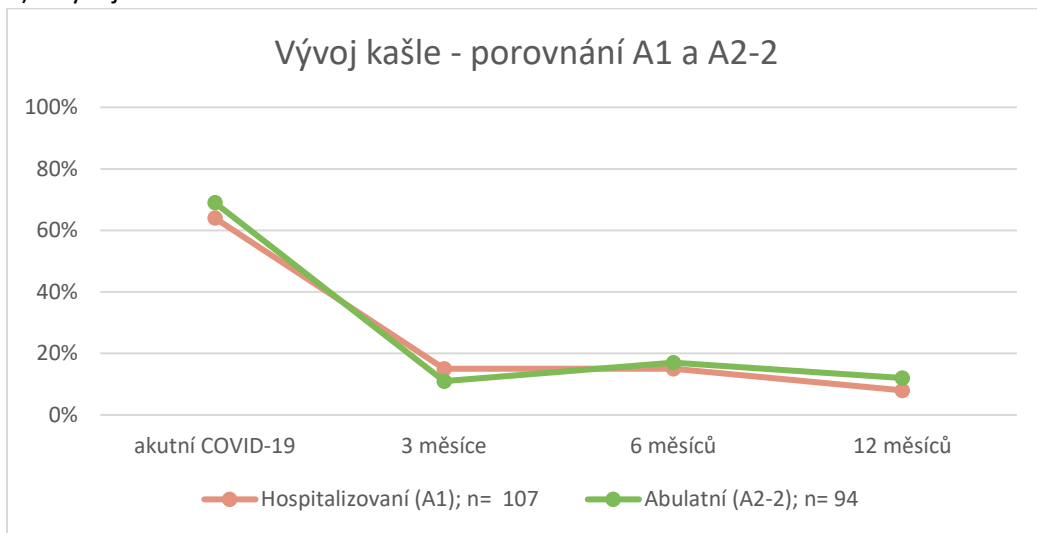


**Obrázek 25 Kohorta A1 (hospitalizovaní, 2. vlna pandemie COVID-19) – vývoj respiračních symptomů**

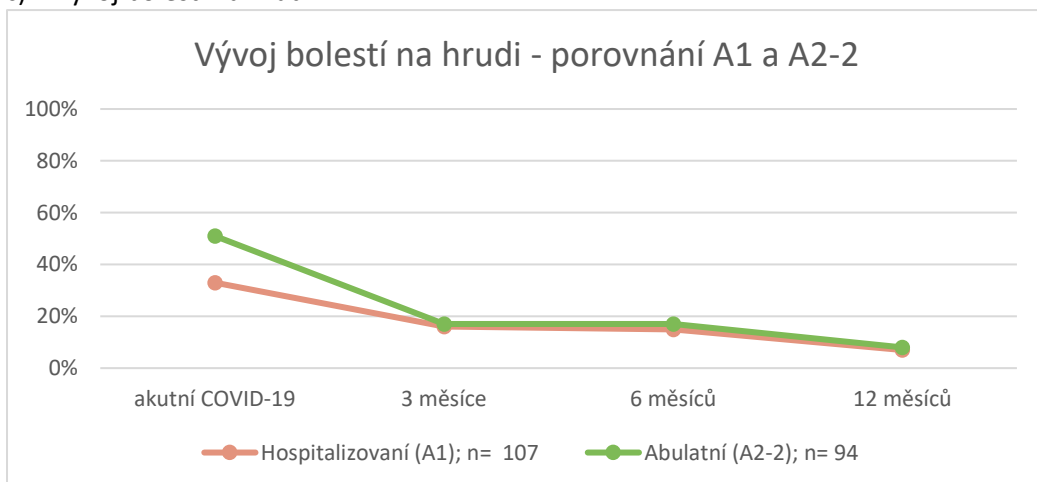
a) Vývoj dušnosti



b) Vývoj kašle



c) Vývoj bolestí na hrudi

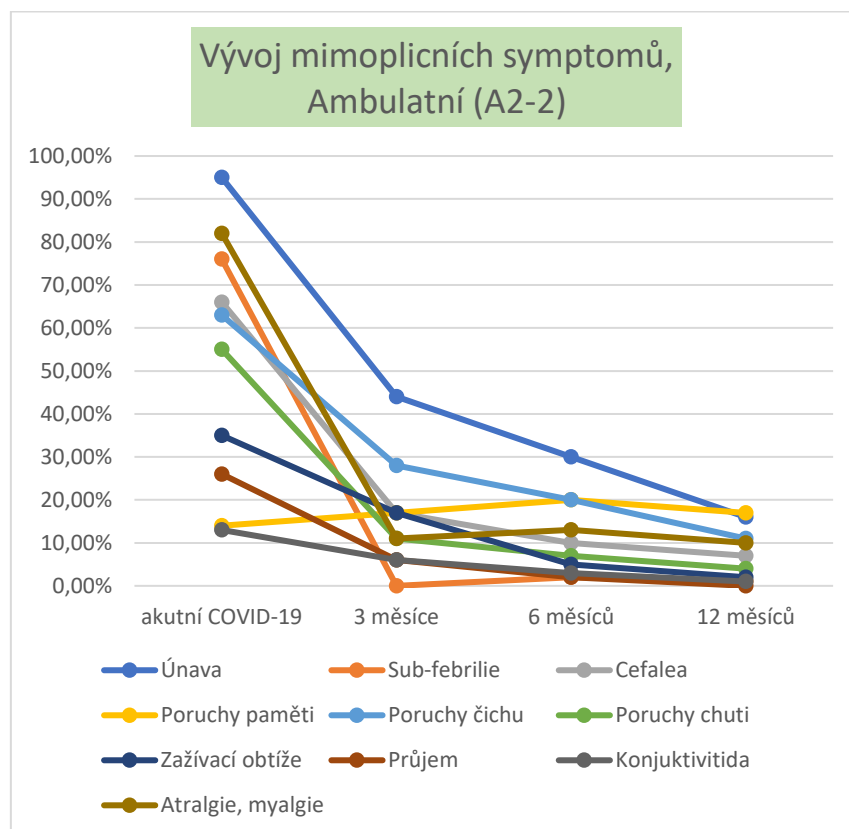


(zpracováno deskriptivní statistikou, není vyjádřena statistická významnost rozdílů)

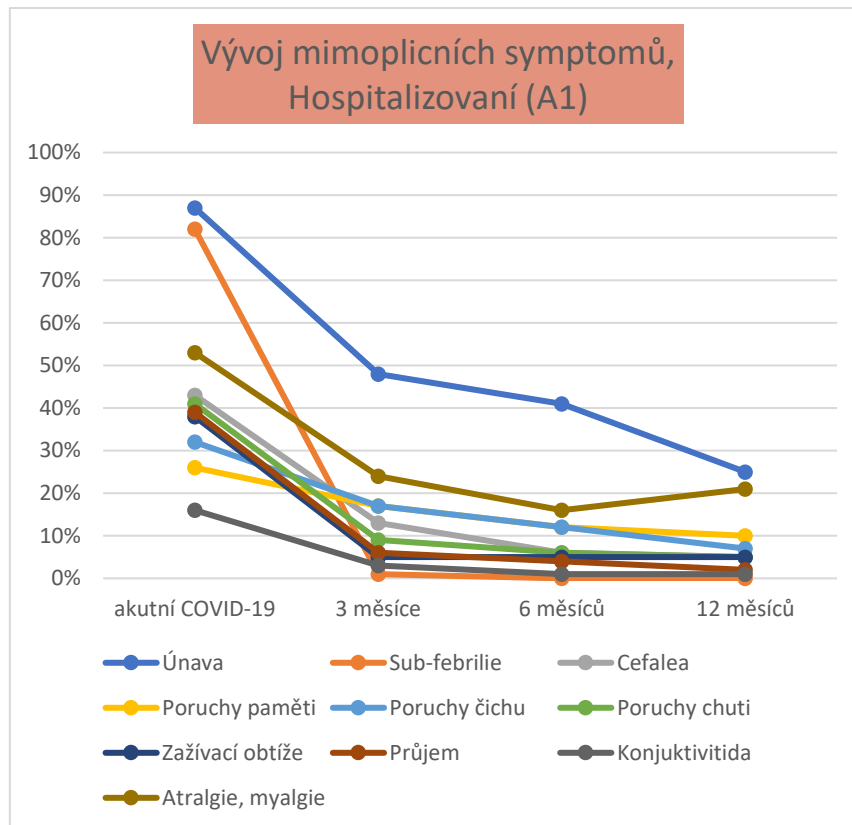
Obrázek 26 Kohorta A1 vs. A2-2 (hospitalizovaní vs. ambulantní, 2. vlna pandemie COVID-19)

### 7.1.4.2.3 Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů (kohorty A2-2, A1)

U mimoplicních příznaků byl v průběhu sledování pacientů také pozorován ústup těchto obtíží u velké části sledovaných do 3 měsíců od začátku akutního onemocnění. Dominantním příznakem v akutní fázi onemocnění, byla v obou kohortách (A2-2 i A1) 2.vlny pandemie pozorována únava. V kohortě A2-2 (ambulantně léčení) u 95 %, v kohortě u A1 (hospitalizovaní) u 87 % pacientů. V obou kohortách výskyt symptomu únavy v průběhu 12měsíčního sledování klesal, ale i při výstupní kontrole (12 měsíců od začátku akutního onemocnění) byla únava v obou kohortách nejčastějším z přetrvávajících symptomů. V kohortě A2-2 udávalo únavu 17 % pacientů, v kohortě A1 25 %. V ambulantní kohortě A2-2 byly druhým nejčastěji přetrvávajícím symptomem i po 12 měsících zjištěny poruchy paměti (17 %), následované poruchou čichu (11 %) a bolestmi svalů a kloubů (10 %). V kohortě hospitalizovaných (A1) byly bolesti svalů a kloubů druhým nejčastějším symptomem po 12 měsících (21 %), poruchy paměti v této kohortě udávalo 10 % dotázaných. Výskyt dalších symptomů byl menší než 10 % v obou sledovaných kohortách. Podrobný vývoj jednotlivých sledovaných mimoplicních symptomů v čase u ambulantní kohorty A2-2 je graficky znázorněn na obrázku 27, a pro kohortu A1 na obrázku 28.



Obrázek 27 Kohorta A2-2 (ambulantní, 2. vlna pandemie COVID-19) – vývoj mimoplicních symptomů



Obrázek 28 Kohorta A1 (hospitalizovaní, 2. vlna pandemie COVID-19) – vývoj mimoplicních symptomů

## 7.1.5 Vývoj plicních funkcí u nemocných z 1. i 2. vlny pandemie

### 7.1.5.1 Srovnání vývoje vybraných parametrů funkčního vyšetření plic za 3 a za 12 měsíců po diagnóze akutního COVID-19

Při porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u všech čtyřech sledovaných kohort v rámci 1. i 2. vlny pandemie (A1, A3 – hospitalizovaní, A2, A2-2 ambulantně léčeni) je v celé řadě parametrů patrný statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami, který ale není vždy klinicky významný. U hodnot celkové plicní kapacity (TLC), pomalé vitální kapacity (VC) a plicní difúze (TLco) je patrný přesvědčivý rozdíl mezi hospitalizovanými ve druhé vlně COVID-19 (kohorta A1) oproti všem ambulantně léčeným pacientům (A2, A2-2), ale stejně tak oproti hospitalizovaným v první vlně pandemie (A3). Signifikantní rozdíl mezi všemi hospitalizovanými, respektive všemi ambulantně léčenými je při srovnání po 3 měsících patrný pouze u parametru reziduálního plicního objemu (RV). Podrobné výsledky vybraných parametrů (tab. 5). Srovnání parametrů funkčního vyšetření plic po 6 měsících od stanovení diagnózy COVID-19 není pro zachování přehlednosti a zahrnuto mezi výsledky. Pro zájemce jsou tato data k dispozici na nahlédnutí u autora. Při porovnání výsledků funkčního

vyšetření po 12 měsících je již signifikantní rozdíl mezi hospitalizovanými (A1, A3) a ambulantně léčenými (A2, A2-2) v parametrech TLC, VC a TLco. Nadále přetrvává i vyšší RV v těchto kohortách. Podrobné výsledky jednotlivých parametrů a jejich srovnání přináší tabulka 6.

*Tabulka 5 Funkční vyšetření plic, po 3 měsících / srovnání všech sledovaných kohort*

Ambulantní / Hospitalizovaní v "první vlně" a „druhé vlně“ pandemie					
	Ambulantní 1. vlna, N = 87	Ambulantní 2. vlna, N = 94	Hospitalizace 1. vlna, N = 15	Hospitalizace 2. vlna, N = 207	P <sup>1</sup>
<b>FEV<sub>1</sub> (abs)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	3,3 (0,9)	3,0 (0,9)	3,2 (1,0)	2,6 (0,9)	
Medián (IQR)	3,2 (2,8 – 4,0)	2,8 (2,3 – 3,4)	3,1 (2,7 – 4,3)	2,6 (2,0 – 3,2)	
Neznámo	0	77	0	102	
<b>TLC (abs)</b>					<b>0,047</b>
Průměr (SD)	6,0 (1,2)	5,7 (1,1)	6,1 (1,0)	5,5 (1,2)	
Medián (IQR)	5,9 (5,1 – 6,8)	6,0 (5,1 – 6,2)	6,5 (5,4 – 6,7)	5,5 (4,4 – 6,4)	
Neznámo	0	77	0	107	
<b>TLC (rel)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	98,7 (11,4)	98,2 (15,5)	99,0 (12,9)	88,6 (14,4)	
Medián (IQR)	97,0 (91,5 – 105,5)	98,0 (89,0 – 109,0)	100,0 (88,5 – 106,5)	89,0 (79,0 – 98,0)	
Neznámo	0	77	0	105	
<b>VC (abs)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	4,1 (1,1)	3,9 (1,0)	4,0 (1,0)	3,5 (1,0)	
Medián (IQR)	3,9 (3,3 – 4,9)	4,0 (3,2 – 4,5)	4,2 (3,5 – 4,9)	3,4 (2,7 – 4,1)	
Neznámo	0	76	0	105	
<b>VC (rel)</b>					<b>0,013</b>
Průměr (SD)	101,7 (15,9)	101,3 (21,7)	104,3 (13,5)	94,4 (18,6)	
Medián (IQR)	100,0 (91,5 – 111,0)	103,5 (86,2 – 116,2)	106,0 (94,0 – 114,0)	95,0 (81,0 – 106,0)	
Neznámo	0	76	0	103	
<b>FVC (abs)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	4,1 (1,1)	3,8 (1,0)	3,9 (1,0)	3,4 (1,1)	
Medián (IQR)	3,9 (3,3 – 4,9)	4,0 (3,2 – 4,5)	4,0 (3,4 – 4,9)	3,3 (2,6 – 4,0)	
Neznámo	0	76	0	103	
<b>RV (abs)</b>					<b>0,018</b>
Průměr (SD)	1,8 (0,5)	1,8 (0,7)	2,1 (0,6)	2,2 (0,7)	
Medián (IQR)	1,8 (1,5 – 2,2)	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,7 – 2,6)	2,0 (1,7 – 2,5)	
Neznámo	2	79	0	145	
<b>TLco (rel)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	81,2 (11,6)	84,1 (14,6)	82,0 (12,2)	71,7 (17,0)	
Medián (IQR)	82,0 (73,0 – 89,0)	82,5 (77,2 – 90,2)	80,0 (75,0 – 92,0)	72,0 (61,0 – 82,0)	
Neznámo	0	78	0	106	

Tabulka 6 Funkční vyšetření plic, po 12 měsících / srovnání všech sledovaných kohort

	Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně				P <sup>1</sup>
	Ambulantní 1. vlna, N = 87	Ambulantní 2. vlna, N = 94	Hospitalizace 1. vlna, N = 15	Hospitalizace 2. vlna, N = 207	
<b>FEV1 (abs)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	3,3 (0,8)	3,2 (0,8)	3,1 (1,0)	2,7 (0,9)	
Medián (IQR)	3,2 (2,7 – 3,8)	3,1 (2,6 – 3,6)	2,9 (2,5 – 3,8)	2,6 (2,2 – 3,3)	
Neznámo	6	5	1	103	
<b>TLC (abs)</b>					0,226
Průměr (SD)	6,1 (1,3)	5,9 (1,2)	6,3 (1,0)	5,7 (1,3)	
Medián (IQR)	6,0 (5,1 – 6,8)	5,8 (4,9 – 6,7)	6,2 (5,7 – 7,0)	5,8 (4,8 – 6,7)	
Neznámo	6	8	1	106	
<b>TLC (rel)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	100,7 (11,1)	97,5 (13,6)	102,4 (10,6)	91,2 (12,2)	
Medián (IQR)	100,0 (93,5 – 107,0)	98,0 (90,0 – 108,0)	101,0 (98,5 – 104,5)	92,0 (82,8 – 99,0)	
Neznámo	4	6	1	103	
<b>VC (abs)</b>					<b>0,004</b>
Průměr (SD)	4,2 (1,0)	4,1 (0,9)	4,0 (1,0)	3,6 (1,1)	
Medián (IQR)	4,0 (3,4 – 4,9)	4,0 (3,3 – 4,6)	3,9 (3,5 – 4,7)	3,5 (2,9 – 4,2)	
Neznámo	6	5	1	103	
<b>VC (rel)</b>					0,168
Průměr (SD)	104,3 (14,7)	103,3 (16,0)	106,1 (12,0)	99,1 (20,5)	
Medián (IQR)	104,0 (93,0 – 111,5)	106,0 (93,5 – 112,5)	104,0 (97,0 – 112,2)	98,5 (85,8 – 112,0)	
Neznámo	4	3	1	101	
<b>FVC (abs)</b>					<b>0,002</b>
Průměr (SD)	4,1 (1,0)	4,0 (0,9)	3,9 (1,1)	3,5 (1,1)	
Medián (IQR)	3,9 (3,3 – 4,9)	4,0 (3,3 – 4,6)	3,6 (3,5 – 4,6)	3,4 (2,8 – 4,2)	
Neznámo	6	7	1	103	
<b>RV (abs)</b>					<b>0,008</b>
Průměr (SD)	1,9 (0,6)	1,9 (0,5)	2,3 (0,5)	2,0 (0,5)	
Medián (IQR)	1,8 (1,4 – 2,2)	1,9 (1,6 – 2,2)	2,3 (2,0 – 2,5)	2,0 (1,7 – 2,4)	
Neznámo	13	24	1	136	
<b>TLco (rel)</b>					<b>0,034</b>
Průměr (SD)	83,6 (13,8)	83,4 (13,1)	80,7 (25,1)	76,4 (20,4)	
Medián (IQR)	82,0 (74,0 – 90,8)	81,0 (75,2 – 92,0)	85,0 (79,8 – 95,2)	78,0 (65,0 – 89,0)	
Neznámo	5	4	1	105	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

#### 7.1.6 Vývoj výsledku a hodnocení 6-minutového zátěžového testu chůzí (6MWT)

Při porovnání dosažené vzdálenosti (6MWD) při 6-minutovém zátěžovém testu je patrný signifikantní statisticky významný rozdíl mezi kohortami pacientů s lehkým průběhem (ambulantní, kohorty A2, A2-2) a kohortami pacientů s průběhem těžkým (hospitalizovaní, kohorty A1, A3) ve srovnání po 3 i po 12 měsících (i zde pro přehlednost neuvádíme výsledky za 6 měsíců, dostupné u autora). Pacienti s těžším průběhem akutního onemocnění dosahovali v průměru (i mediánu) nižší ujitě vzdálenosti než pacienti



s lehčím průběhem akutního onemocnění. Podrobně vývoj sledovaných parametrů popisují tabulky 7 a 8.

Shodný trend byl patrný v případě ponámahové desaturace (tedy známek latentní respirační insuficience) v průběhu 6MWT (pokles saturace měřené prstovým přenosným oxymetrem o více jak 4 procentní body a/nebo pokles saturace pod 90 %). Latentní respirační insuficience byla po 12 měsících pozorována v kohortách hospitalizovaných u 15 %, resp. 14 % (A3, A1), oproti tomu u ambulantně léčených pacientů pouze u 2 %, resp. 0 % pacientů (A2, A2-2).

**Tabulka 7 6-minutový test chůze, po 3 měsících / srovnání všech sledovaných kohort**

	Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně				P1
	Ambulantní 1. vlna, N = 87	Ambulantní 2. vlna, N = 94	Hospitalizace 1. vlna, N = 15	Hospitalizace 2. vlna, N = 207	
<b>6MWD (m)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	472,8 (78,1)	510,5 (64,3)	466,9 (82,0)	415,0 (109,2)	
Medián (IQR)	480,0 (420,0 – 510,0)	480,0 (480,0 – 540,0)	450,0 (420,0 – 540,0)	420,0 (352,5 – 480,0)	
Neznámo	0	75	2	111	
<b>Desaturace, n (%)</b>					<b>&lt;0,001</b>
a	9 (10,3)	3 (15,8)	2 (15,4)	34 (36,2)	
n	78 (89,7)	16 (84,2)	11 (84,6)	60 (63,8)	
Neznámo	0	75	2	113	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

6MWD = vzdálenost ujitá během 6-minutového testu chůzí

**Tabulka 8 6-minutový test chůze, po 12 měsících / srovnání všech sledovaných kohort**

	Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně				P <sup>1</sup>
	Ambulantní 1. vlna, N = 87	Ambulantní 2. vlna, N = 94	Hospitalizace 1. vlna, N = 15	Hospitalizace 2. vlna, N = 207	
<b>6MWD (m)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	520,6 (59,8)	508,5 (70,3)	493,8 (69,9)	430,0 (111,0)	
Medián (IQR)	540,0 (480,0 – 570,0)	510,0 (480,0 – 540,0)	510,0 (420,0 – 540,0)	450,0 (415,0 – 510,0)	
Neznámo	5	3	2	107	
<b>Desaturace, n (%)</b>					<b>&lt;0,001</b>
a	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (15,4)	14 (14,1)	
n	80 (97,6)	91 (100,0)	11 (84,6)	85 (85,9)	
Neznámo	5	3	2	108	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

6MWD = vzdálenost ujitá během 6-minutového testu chůzí

### 7.1.7 Srovnání pacientů dle přítomnosti plicních komorbidit

U všech sledovaných pacientů bylo do vstupní dokumentace zaznamenáno, zda se již před onemocněním COVID-19 léčili s nějakým plicním onemocněním. Tato onemocnění byla dále specifikována na dvě v populaci relativně četné nozologické jednotky – a to chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a astma bronchiale. Ostatní, již výrazně méně se vyskytující plicní nemoci, byly pro účely sledování ve studii zahrnuty do kategorie „jiné plicní onemocnění“.

Z celkového počtu 403 pacientů zařazených do studie mělo plicní komorbiditu (CHOPN a/nebo astma a/nebo jiné plicní onemocnění) 100 pacientů (25 %). Statisticky významně více z pacientů s plicními komorbiditami bylo hospitalizováno oproti ambulantnímu průběhu léčby (76 % vs. 24 %).

Při porovnání kohort pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit byl jednoznačně signifikantně vyšší celkový komorbidní index (CCI), průměrný věk a výskyt alergií u pacientů s plicními komorbiditami. Dále také signifikantně vyšší výskyt kuřácké anamnézy. V ostatních parametrech byly obě kohorty srovnatelné. Podrobně uvedeno v tabulkách 9 a 10.

**Tabulka 9 Výskyt plicních komorbidit u sledovaných pacientů**

	CHOPN, astma, jiné plicní onemocnění		P <sup>1</sup>
	Ne, N = 303	Ano, N = 100	
<b>Ambulantní / Hospitalizovaní, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Ambulantní	157 (51,8)	24 (24,0)	
Hospitalizace	146 (48,2)	76 (76,0)	
<b>Vlna, n (%)</b>			<b>0,001</b>
1	89 (29,4)	13 (13,0)	
2	214 (70,6)	87 (87,0)	
<b>Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Ambulantní, 1. vlna	77 (25,4)	10 (10,0)	
Ambulantní, 2. vlna	80 (26,4)	14 (14,0)	
Hospitalizace, 1. vlna	12 (4,0)	3 (3,0)	
Hospitalizace, 2. vlna	134 (44,2)	73 (73,0)	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Tabulka 10 Srovnání kohort pacientů s plicními komorbiditami a bez plicních komorbidit

	CHOPN, astma apod. komorbidita		P <sup>1</sup>
	Ne, N = 303	Ano, N = 100	
<b>Věk (roky)</b>			<b>0,010</b>
Průměr (SD)	56,3 (18,6)	61,5 (17,8)	
Medián (IQR)	57,0 (45,0 – 70,0)	64,5 (49,8 – 75,0)	
<b>Pohlaví, n (%)</b>			0,474
F	136 (44,9)	49 (49,0)	
M	167 (55,1)	51 (51,0)	
<b>Kouření, n (%)</b>			<b>0,034</b>
Ex-kuřák	64 (21,1)	33 (33,0)	
Kuřák	22 (7,3)	9 (9,0)	
Nekuřák	217 (71,6)	58 (58,0)	
<b>Obezita (BMI &gt; 30), n (%)</b>			0,070
a	100 (33,0)	43 (43,0)	
n	203 (67,0)	57 (57,0)	
<b>Astma, n (%)</b>			
a	0 (0,0)	55 (55,0)	
n	303 (100,0)	45 (45,0)	
<b>CHOPN, n (%)</b>			
a	0 (0,0)	17 (17,0)	
n	303 (100,0)	83 (83,0)	
<b>Jiná plicní, n (%)</b>			
a	0 (0,0)	37 (37,0)	
n	303 (100,0)	63 (63,0)	
<b>Hypertenze, n (%)</b>			0,710
a	145 (47,9)	50 (50,0)	
n	158 (52,1)	50 (50,0)	
<b>FIS, n (%)</b>			0,698
a	35 (11,6)	13 (13,0)	
n	268 (88,4)	87 (87,0)	
<b>Štítná žláza, n (%)</b>			0,797
a	19 (6,3)	7 (7,0)	
n	284 (93,7)	93 (93,0)	
<b>Alergie, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
a	105 (34,7)	53 (53,5)	
n	198 (65,3)	46 (46,5)	
Neznámo	0	1	
<b>Charlson index</b>			<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	2,6 (3,0)	4,0 (3,6)	
Medián (IQR)	2,0 (0,0 – 4,0)	3,0 (1,0 – 7,0)	
Neznámo	2	0	

<sup>1</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

#### *7.1.7.1 Porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit*

Při porovnání kohorty pacientů s plicními komorbiditami a kohorty bez plicních komorbidit v parametrech funkčního vyšetření plic, u kterých byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi pacienty po hospitalizaci (s těžším průběhem COVID-19, kohorty A3, A1), tak zde tento rozdíl pozorovaný nebyl. Pacienti s plicními komorbiditami se statisticky významně nelišili ve sledovaných parametrech funkčního vyšetření plic od pacientů bez plicních komorbidit. Srovnání po 3 měsících od akutního onemocnění COVID-19 je uvedeno v tabulce 11, srovnání po 12 měsících v tabulce 12. Srovnání po 6 měsících pro přehlednost neuvádíme a je k nahlédnutí u autora.

**Tabulka 11 Porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit, po 3 měsících**

<b>CHOPN, astma nebo jiná plicní komorbidita</b>			
	<b>Ne, N = 303</b>	<b>Ano, N = 100</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>TLC (abs)</b>			0,868
Průměr (SD)	5,8 (1,2)	5,8 (1,3)	
Medián (IQR)	5,7 (4,9 – 6,5)	5,8 (4,6 – 6,8)	
Neznámo	139	45	
<b>TLC (rel)</b>			0,599
Průměr (SD)	93,6 (14,1)	95,2 (14,3)	
Medián (IQR)	95,0 (84,0 – 102,0)	94,5 (85,8 – 104,0)	
Neznámo	138	44	
<b>VC (abs)</b>			0,316
Průměr (SD)	3,9 (1,1)	3,6 (1,1)	
Medián (IQR)	3,8 (3,0 – 4,6)	3,6 (2,7 – 4,3)	
Neznámo	137	44	
<b>VC (rel)</b>			0,770
Průměr (SD)	98,4 (17,4)	98,7 (19,3)	
Medián (IQR)	99,0 (84,5 – 110,0)	99,0 (87,0 – 113,0)	
Neznámo	136	43	
<b>FVC (abs)</b>			0,165
Průměr (SD)	3,8 (1,1)	3,5 (1,2)	
Medián (IQR)	3,7 (3,0 – 4,5)	3,5 (2,6 – 4,3)	
Neznámo	136	43	
<b>FVC (rel)</b>			0,965
Průměr (SD)	98,5 (18,0)	98,0 (19,1)	
Medián (IQR)	99,0 (85,2 – 110,0)	99,0 (86,0 – 112,0)	
Neznámo	137	43	
<b>RV (abs)</b>			0,251
Průměr (SD)	1,9 (0,6)	2,1 (0,8)	
Medián (IQR)	1,9 (1,5 – 2,3)	1,9 (1,7 – 2,5)	
Neznámo	163	63	
<b>RV (rel)</b>			0,552
Průměr (SD)	94,7 (22,8)	99,1 (28,6)	
Medián (IQR)	94,0 (78,0 – 108,5)	94,0 (82,5 – 107,5)	
Neznámo	148	45	
<b>TLco (rel)</b>			0,733
Průměr (SD)	77,3 (14,7)	76,3 (17,2)	
Medián (IQR)	78,0 (67,5 – 89,0)	77,0 (65,5 – 87,0)	
Neznámo	140	44	

<sup>1</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

**Tabulka 12 Porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit, po 12 měsících**

<b>CHOPN, astma nebo jiná plicní komorbidita</b>			
	<b>Ne, N = 303</b>	<b>Ano, N = 100</b>	<b>P<sup>1</sup></b>
<b>TLC (abs)</b>			0,942
Průměr (SD)	5,9 (1,2)	5,9 (1,4)	
Medián (IQR)	5,8 (5,0 – 6,7)	6,0 (4,8 – 6,9)	
Neznámo	81	40	
<b>TLC (rel)</b>			0,954
Průměr (SD)	96,4 (13,1)	96,1 (12,1)	
Medián (IQR)	97,0 (89,0 – 106,0)	96,5 (89,8 – 103,2)	
Neznámo	74	40	
<b>VC (abs)</b>			0,118
Průměr (SD)	4,0 (1,0)	3,7 (1,2)	
Medián (IQR)	3,9 (3,2 – 4,5)	3,7 (2,9 – 4,4)	
Neznámo	77	38	
<b>VC (rel)</b>			0,360
Průměr (SD)	103,0 (16,6)	99,4 (20,0)	
Medián (IQR)	104,0 (93,0 – 112,0)	102,0 (90,5 – 111,5)	
Neznámo	72	37	
<b>FVC (abs)</b>			0,156
Průměr (SD)	3,9 (1,0)	3,6 (1,2)	
Medián (IQR)	3,9 (3,2 – 4,5)	3,6 (2,8 – 4,4)	
Neznámo	79	38	
<b>FVC (rel)</b>			0,627
Průměr (SD)	102,6 (18,8)	99,6 (21,4)	
Medián (IQR)	103,0 (92,2 – 112,8)	104,0 (89,5 – 112,5)	
Neznámo	73	37	
<b>RV (abs)</b>			0,587
Průměr (SD)	2,0 (0,5)	2,0 (0,5)	
Medián (IQR)	1,9 (1,6 – 2,3)	2,0 (1,7 – 2,4)	
Neznámo	119	55	
<b>RV (rel)</b>			0,364
Průměr (SD)	95,0 (21,7)	98,8 (30,9)	
Medián (IQR)	93,0 (79,8 – 107,2)	95,0 (83,0 – 111,5)	
Neznámo	83	41	
<b>TLco (rel)</b>			0,671
Průměr (SD)	81,3 (16,0)	79,0 (20,9)	
Medián (IQR)	80,0 (73,0 – 90,8)	80,5 (68,2 – 90,8)	
Neznámo	77	38	

<sup>1</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

7.1.7.2 Porovnání výsledků 6-minutového testu chůze (6MWT) u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit

Při porovnání kohorty pacientů s plicními komorbiditami a kohorty bez plicních komorbidit ve výsledcích 6-minutového testu chůze, tak u ujité vzdálenosti (6MWD) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi kohortami, a to v průběhu celého ročního sledování. V případě výskytu ponámahové desaturace byl signifikantní rozdíl zaznamenán pouze při kontrole po 12 měsících. Srovnání po 3 měsících od akutního onemocnění COVID-19 je uvedeno v tabulce 13, srovnání po 12 měsících v tabulce 14. Srovnání po 6 měsících je k nahlédnutí u autora.

**Tabulka 13 Porovnání výsledků 6-minutového testu chůze (6MWT) u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit, po 3 měsících**

	CHOPN, astma nebo jiná plicní komorbidita		p <sup>1</sup>
	Ne, N = 303	Ano, N = 100	
<b>6MWD (m)</b>			0,245
Průměr (SD)	448,3 (89,1)	455,6 (124,0)	
Medián (IQR)	450,0 (420,0 – 510,0)	480,0 (420,0 – 540,0)	
Neznámo	137	51	
<b>Desaturace (&lt; 94 %), n (%)</b>			0,392
a	35 (21,2)	13 (27,1)	
n	130 (78,8)	35 (72,9)	
Neznámo	138	52	

<sup>1</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

**Tabulka 14 Porovnání výsledků 6-minutového testu chůze (6MWT) u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit, po 12 měsících**

	CHOPN, astma nebo jiná plicní komorbidita		p <sup>1</sup>
	Ne, N = 303	Ano, N = 100	
<b>6MWD (m)</b>			0,270
Průměr (SD)	488,5 (85,6)	465,3 (117,6)	
Medián (IQR)	510,0 (450,0 – 540,0)	480,0 (420,0 – 540,0)	
Neznámo	74	43	
<b>Desaturace (&lt; 94 %), n (%)</b>			<b>0,013</b>
a	10 (4,4)	8 (14,0)	
n	218 (95,6)	49 (86,0)	
Neznámo	75	43	

<sup>1</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

### 7.1.8 Prospektivní vývoj vybraných laboratorních parametrů

V rámci každé ambulantní kontroly byly u pacientů odebírány vzorky krve na biochemické i hematologické vyšetření. Soubor sledovaných parametrů při každé kontrole ve studii byl rozsáhlý, proto zde uvádíme pouze vybrané parametry.

Hladina D-dimerů (DDI) byla po 3 měsících signifikantně vyšší u pacientů po hospitalizaci (a to jak v kohortě z první vlny pandemie A3, tak i v kohortě z druhé vlny pandemie A1). Při kontrole po 6, resp. 12 měsících byla hladina DDI staticky vyšší u pacientů po hospitalizaci z 2. vlny pandemie (kohorta A1). Hladiny fibrinogenu (FBG) byla staticky významně vyšší u pacientů po hospitalizaci, a to jak po 3, 6 i 12 měsících. Další staticky významný rozdíl byl v nižší hladině sérového albuminu (S\_ALB) u pacientů po hospitalizaci po 2. vlně pandemie COVID-19 (kohorta A1), kde je ale patrný trend ve snižování rozdílu, byť i po 12 měsících zůstává statisticky signifikantní. Ze sledovaných kardiomarkerů byl zaznamenán staticky významný rozdíl mezi pacienty po hospitalizaci a ambulantně léčenými prokázán u sérového troponinu T (S-TnT) a N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP), a to ve všech kontrolách (po 3, 6 i 12 měsících). Veškeré výsledky vybraných laboratorních parametrů po 3 měsících jsou uvedeny v tabulce 15, po 6 měsících v tabulce 16 a po 12 měsících v tabulce 17.



Tabulka 15 Výsledky sledovaných laboratorních hodnot, po 3 měsících / srovnání všech sledovaných kohort

Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně					
	Ambulantní, 1. vlna, N = 87	Ambulantní, 2. vlna, N = 94	Hospitalizace, 1. vlna, N = 15	Hospitalizace, 2. vlna, N = 207	P <sup>1</sup>
<b>DDI_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	0,4 (0,4)	0,4 (0,3)	0,6 (0,8)	0,7 (0,9)	
Medián (IQR)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,4 (0,3 – 0,8)	
Neznámo	2	9	1	100	
<b>FBG_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	3,2 (0,5)	3,1 (0,5)	3,6 (NA)	3,5 (0,7)	
Medián (IQR)	3,2 (3,0 – 3,4)	3,1 (2,8 – 3,4)	3,6 (3,6 – 3,6)	3,4 (3,0 – 3,9)	
Neznámo	62	9	14	100	
<b>S_ALB_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	48,4 (2,5)	46,1 (2,7)	47,7 (NA)	44,7 (2,9)	
Medián (IQR)	48,1 (46,6 – 49,5)	46,2 (44,7 – 47,8)	47,7 (47,7 – 47,7)	44,8 (43,2 – 46,8)	
Neznámo	63	10	14	107	
<b>S_CK_3</b>					<b>0,025</b>
Průměr (SD)	2,4 (1,7)	4,6 (18,3)	1,6 (0,8)	2,0 (1,1)	
Medián (IQR)	1,9 (1,3 – 2,8)	2,0 (1,4 – 3,4)	1,5 (1,1 – 1,8)	1,7 (1,3 – 2,5)	
Neznámo	1	9	1	100	
<b>S_CRP_3</b>					<b>0,005</b>
Průměr (SD)	1,7 (2,4)	2,5 (2,8)	0,4 (NA)	4,4 (6,1)	
Medián (IQR)	0,8 (0,4 – 1,9)	1,5 (0,7 – 3,1)	0,4 (0,4 – 0,4)	2,1 (1,0 – 4,8)	
Neznámo	63	9	14	101	
<b>S_NTproB_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	59,2 (63,5)	61,0 (62,7)	110,5 (159,2)	423,8 (1,292,3)	
Medián (IQR)	34,2 (22,0 – 74,0)	39,7 (26,7 – 77,6)	62,4 (32,1 – 109,7)	107,5 (50,2 – 279,2)	
Neznámo	4	16	0	103	
<b>S_TnT_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	7,4 (15,0)	6,8 (4,5)	9,7 (8,3)	18,8 (27,6)	
Medián (IQR)	5,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 8,0)	7,0 (5,0 – 12,0)	11,0 (7,0 – 20,0)	
Neznámo	19	29	2	102	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis rank sum test

Tabulka 16 Výsledky sledovaných laboratorních hodnot, po 6 měsících / srovnání všech sledovaných kohort

Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně					p <sup>1</sup>
	Ambulantní, 1. vlna, N = 87	Ambulantní, 2. vlna, N = 94	Hospitalizace, 1. vlna, N = 15	Hospitalizace, 2. vlna, N = 207	
<b>DDI_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	0,3 (0,2)	0,4 (0,2)	0,3 (0,2)	0,6 (0,4)	
Medián (IQR)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,4 (0,3 – 0,8)	
Neznámo	5	70	8	108	
<b>FBG_4</b>					<b>0,025</b>
Průměr (SD)	3,2 (0,6)	3,1 (0,6)	3,5 (0,4)	3,4 (0,7)	
Medián (IQR)	3,1 (2,7 – 3,5)	3,0 (2,8 – 3,3)	3,3 (3,3 – 3,8)	3,4 (2,8 – 3,8)	
Neznámo	6	70	8	108	
<b>S_ALB_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	47,0 (2,6)	45,5 (2,9)	47,1 (3,4)	45,1 (2,7)	
Medián (IQR)	47,2 (45,1 – 48,7)	46,0 (43,6 – 47,0)	47,4 (45,0 – 49,6)	45,2 (43,9 – 46,5)	
Neznámo	13	70	8	109	
<b>S_CK_4</b>					0,330
Průměr (SD)	2,1 (1,2)	2,2 (1,1)	1,6 (0,8)	2,5 (1,9)	
Medián (IQR)	1,8 (1,2 – 2,5)	2,0 (1,3 – 2,6)	1,5 (1,2 – 2,0)	1,9 (1,4 – 2,8)	
Neznámo	5	70	8	110	
<b>S_CRP_4</b>					0,060
Průměr (SD)	2,2 (2,6)	2,9 (3,8)	5,3 (7,2)	4,1 (6,1)	
Medián (IQR)	1,0 (0,6 – 2,6)	1,3 (0,6 – 3,3)	3,2 (0,9 – 5,3)	1,6 (0,8 – 4,9)	
Neznámo	5	70	8	109	
<b>S_NTproB_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	61,8 (55,0)	73,5 (45,5)	390,7 (926,7)	598,1 (3,108,5)	
Medián (IQR)	43,5 (27,8 – 73,1)	67,6 (44,1 – 87,8)	49,6 (15,6 – 74,9)	117,0 (63,0 – 229,8)	
Neznámo	12	70	8	109	
<b>S_TnT_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	6,2 (3,6)	6,5 (4,4)	12,0 (10,2)	17,3 (21,3)	
Medián (IQR)	5,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	8,0 (7,0 – 10,0)	11,0 (7,0 – 19,0)	
Neznámo	41	72	10	109	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis rank sum test

Tabulka 17 Výsledky sledovaných laboratorních hodnot, po 12 měsících / srovnání všech sledovaných kohort

Ambulantní / Hospitalizovaní v závislosti na vlně					p <sup>1</sup>
	Ambulantní, 1. vlna, N = 87	Ambulantní, 2. vlna, N = 94	Hospitalizace, 1. vlna, N = 15	Hospitalizace, 2. vlna, N = 207	

	Ambulantní, 1. vlna, N = 87	Ambulantní, 2. vlna, N = 94	Hospitalizace, 1. vlna, N = 15	Hospitalizace, 2. vlna, N = 207	
<b>DDI_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	0,4 (0,2)	0,4 (0,5)	0,4 (0,2)	0,7 (0,6)	
Medián (IQR)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,4 (0,3 – 0,4)	0,5 (0,3 – 0,8)	
Neznámo	10	19	1	119	
<b>FBG_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	3,2 (0,5)	3,1 (0,6)	3,3 (0,7)	3,7 (0,9)	
Medián (IQR)	3,1 (2,8 – 3,5)	3,0 (2,7 – 3,4)	3,2 (2,7 – 3,7)	3,6 (3,1 – 4,1)	
Neznámo	10	19	1	119	
<b>S_ALB_5</b>					<b>0,006</b>
Průměr (SD)	46,4 (2,6)	46,4 (2,5)	45,8 (2,1)	45,0 (3,0)	
Medián (IQR)	46,8 (45,2 – 47,8)	46,2 (44,4 – 48,3)	46,0 (44,8 – 47,2)	45,4 (43,3 – 47,0)	
Neznámo	10	19	1	118	
<b>S_CK_5</b>					0,608
Průměr (SD)	2,3 (1,3)	2,2 (1,4)	3,0 (2,5)	2,2 (1,2)	
Medián (IQR)	1,9 (1,4 – 2,9)	1,8 (1,4 – 2,5)	2,2 (1,6 – 4,1)	1,9 (1,4 – 2,7)	
Neznámo	10	19	1	118	
<b>S_CRP_5</b>					<b>0,025</b>
Průměr (SD)	2,1 (2,2)	2,2 (2,1)	3,5 (5,5)	5,9 (14,0)	
Medián (IQR)	1,3 (0,6 – 3,1)	1,5 (0,7 – 3,3)	1,1 (0,6 – 2,9)	2,1 (1,0 – 5,1)	
Neznámo	10	19	1	118	
<b>S_NTproB_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	65,9 (56,7)	86,4 (109,2)	165,4 (348,4)	369,9 (1,074,3)	
Medián (IQR)	45,2 (25,2 – 83,4)	65,4 (34,0 – 97,2)	64,9 (32,5 – 100,8)	128,6 (64,2 – 307,9)	
Neznámo	13	21	2	120	
<b>S_TnT_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	7,0 (11,2)	7,8 (4,9)	9,2 (5,4)	17,8 (19,3)	
Medián (IQR)	5,0 (4,0 – 6,5)	6,0 (5,0 – 8,0)	8,5 (5,0 – 10,2)	12,0 (8,0 – 18,0)	
Neznámo	24	26	3	118	

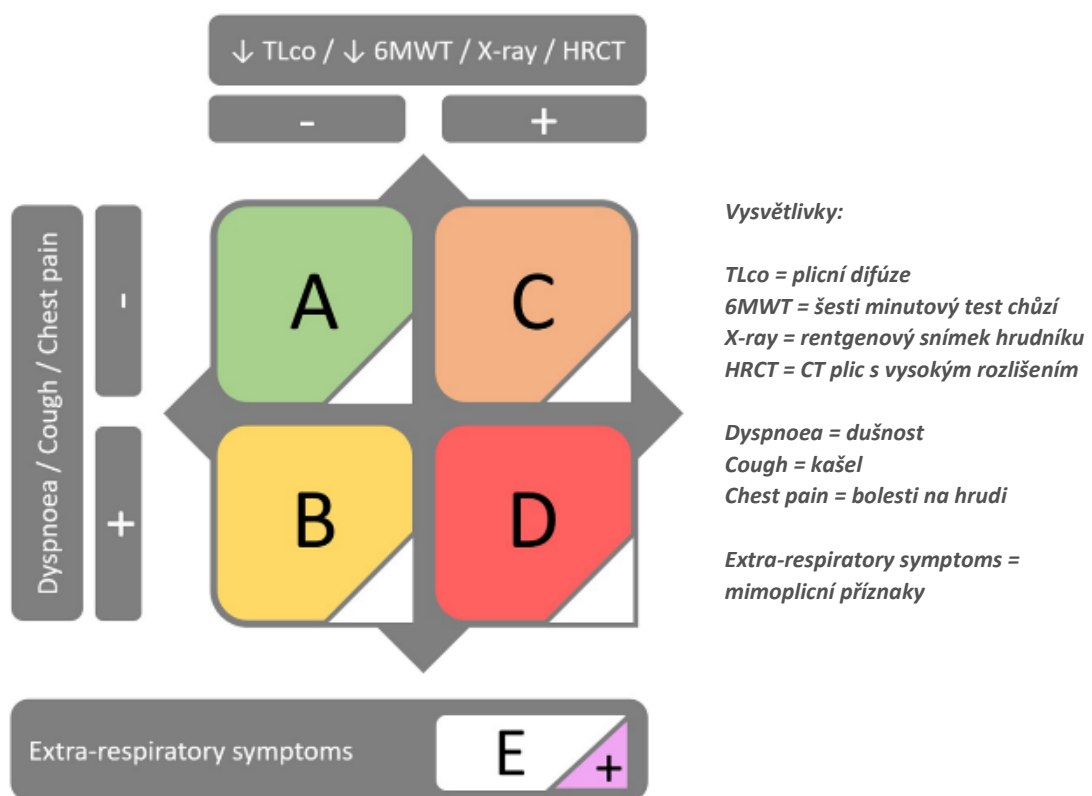
<sup>1</sup> Kruskal-Wallis rank sum test

## 7.2 Návrh klasifikace post-covidového postižení

### 7.2.1 Popis klasifikace, její užití a aplikace do reálné praxe

V rámci řešení výzkumného projektu, který je podkladem disertační práce jsme na základě průběžných výsledků studie post-covidových následků a s klinickými zkušenostmi z reálné praxe v nově vzniklém Centru post-covidových následků FN Hradec králové (od 1. ledna 2021), navrhli originální klasifikaci post-covidových následků k rychlé a jednoduché stratifikaci velkého množství pacientů po prodělaném onemocnění COVID-19.

Tato klasifikace je založena na hodnocení symptomů (subjektivně udávaných pacientem) a průkazu objektivních známek poškození funkce či struktury plicní tkáně. Ze symptomů jsou zvláště hodnoceny symptomy respirační a symptomy mimoplicní. K objektivnímu posouzení plicního poškození je užíváno funkční vyšetření plic, 6-minutový test chůze (6MWT) a rentgenový snímek hrudníku (RTG plic), ev. podobnější zobrazení pomocí HRCT plic.



**Obrázek 29** Originální klasifikace post-covid následků. Obrázek klasifikace byl ponechán v originálním jazyce a v původní publikované podobě. Překlad jednotlivých termínů vložen vedle obrázek do "vysvětlivek".

Pro základní stratifikaci pacientů do skupin A-D je hodnocena přítomnost alespoň jednoho z respiračních symptomů (dušnost a/nebo kašel a/nebo bolesti na hrudi) a alespoň jedné z následujících patologií: snížení plicní difúze (v rámci funkčního vyšetření plic), latentní respirační

insuficience (v rámci 6MWT) a radiologického nálezu odpovídajícímu post-covid postižení (na RTG či CT plic). V rámci komplexnosti stratifikačního schématu pacienti s mimoplicními symptomy jsou v každé kategorii označeni přidáním písmenem E. Přehledné zobrazení klasifikačních skupin A-D/E (obr. 29)

Při aplikaci této klasifikace na kohorty sledovaných pacientů v rámci studie sledování post-covidových následků byla prokázána její nezávislost na pohlaví, BMI a kuřácké anamnéze. Pozitivní korelace naopak byla prokázána u věku a tíže komorbidit (CCI). Přítomnost respiračních symptomů (dle klasifikace pacienti skupiny B a D) statisticky významně korelovala s vyšší mírou depresivního ladění (Zung) a úzkostí (Beck).

Návrh této klasifikace jsme publikovali v časopise *Virology Journal* (181). Její užití bylo aplikováno do rutinní praxe centra post-covidové péče FNHK, dále do pozičního dokumentu České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) stran péče o post-covid pacienty a také byla implementována do dispenzárního modulu Informačního systému infekční nemocí (ISIN) spadající pod Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) České republiky. Dispenzární péče o pacienty s post-covidovými následky byla stanovena vyhláškou Ministerstva zdravotnictví České republiky (Sbírka zákonů 179/2021, strana 1509).

## 7.2.2 Aplikace klasifikace na kohorty pacientů ze studie sledování dlouhodobých následků

### *7.2.2.1 Rozdělení pacientů dle klasifikace a porovnání mezi ambulantními a hospitalizovanými (ambulantní – sloučeny kohorty A2, A2-A, hospitalizovaní – sloučeny kohorty A3, A1)*

Při aplikaci klasifikace na pacienty s ambulantně léčené v průběhu akutní fáze onemocnění COVID-19 (sloučené kohorty A2, A2-2) bylo po 3 měsících od stanovení diagnózy 19 pacientů (18,6 %) bez subjektivně udávaných respiračních symptomů a zároveň bez prokázané plicní post-covid patologie, byli tedy hodnoceni kategorií A, 6 pacientů (5,9%) udávalo respirační obtíže, bez prokázané plicní patologie (kategorie B), 50 pacientů (49%) mělo objektivně prokázané plicní postižení, ale nepociťovali žádné plicní symptomy (kategorie C) a 27 pacientů (26,5 %) mělo jak respirační symptomy, tak i objektivní post-covidové plicní postižení (kategorie D).

V dalším sledování bylo kategorií A u ambulantně léčených (A2, A2-2) hodnoceno 17,5 %, resp. 28,8 % pacientů, po 6 resp. 12 měsících. Kategorií B 5,8 %, resp. 2,6 % (po 6, resp. 12 měsících). Kategorií C 49,4 %, resp. 55,6 % a kategorií D 27,3 %, resp. 13,1 % (po 6, resp. 12 měsících).

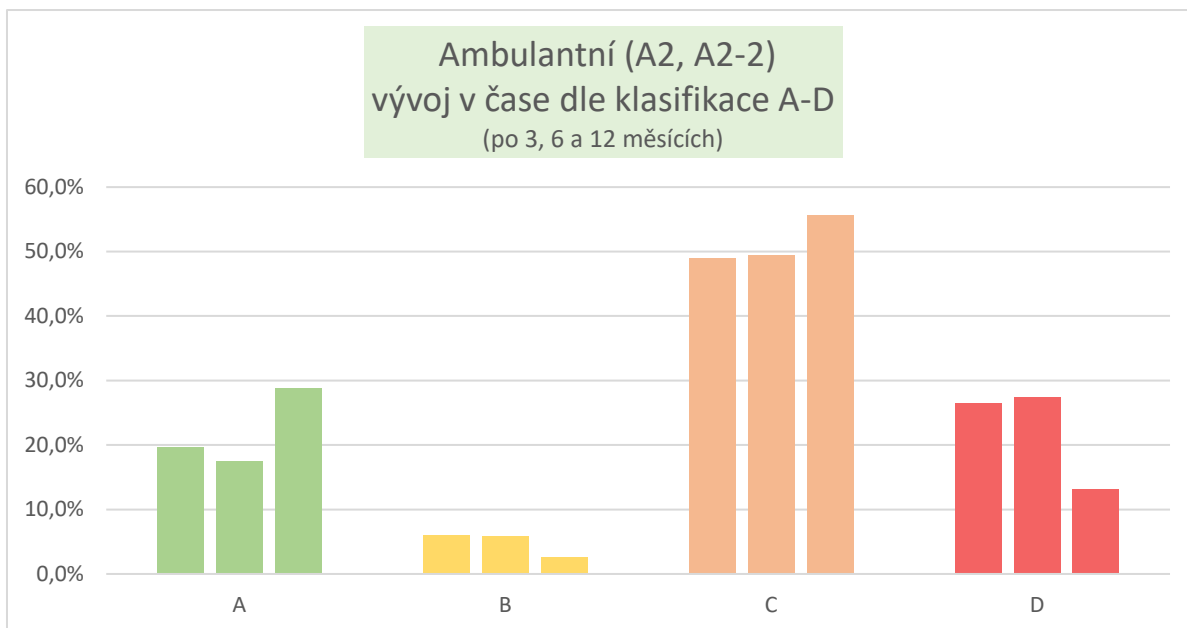
U pacientů po hospitalizaci (sloučené kohorty A3, A1) bylo signifikantně více pacientů hodnoceno kategorií D (a to jak po 3, 6, tak i 12 měsících) a signifikantně méně kategorií A (také ve všech kontrolách). Dále byl pozorován četnější výskyt symptomatických pacientů bez objektivně prokázaného plicního postižení (kategorie B) u pacientů po ambulantním průběhu COVID-19 oproti pacientům s nutností hospitalizace. Podrobný vývoj je popsán v tab. 18. a graficky znázorněn na obr. 30 a 31.

Přítomnost mimo plicních symptomů (kategorie E) byla také statisticky významně vyšší u pacientů po hospitalizaci. V obou případech, jak u pacientů po hospitalizaci, tak u ambulantně léčených, byl shodný trend v odeznívání těchto symptomů v průběhu v čase. Výskyt a vývoj a mimoplicních symptomů je podrobně zobrazen v tab. 19.

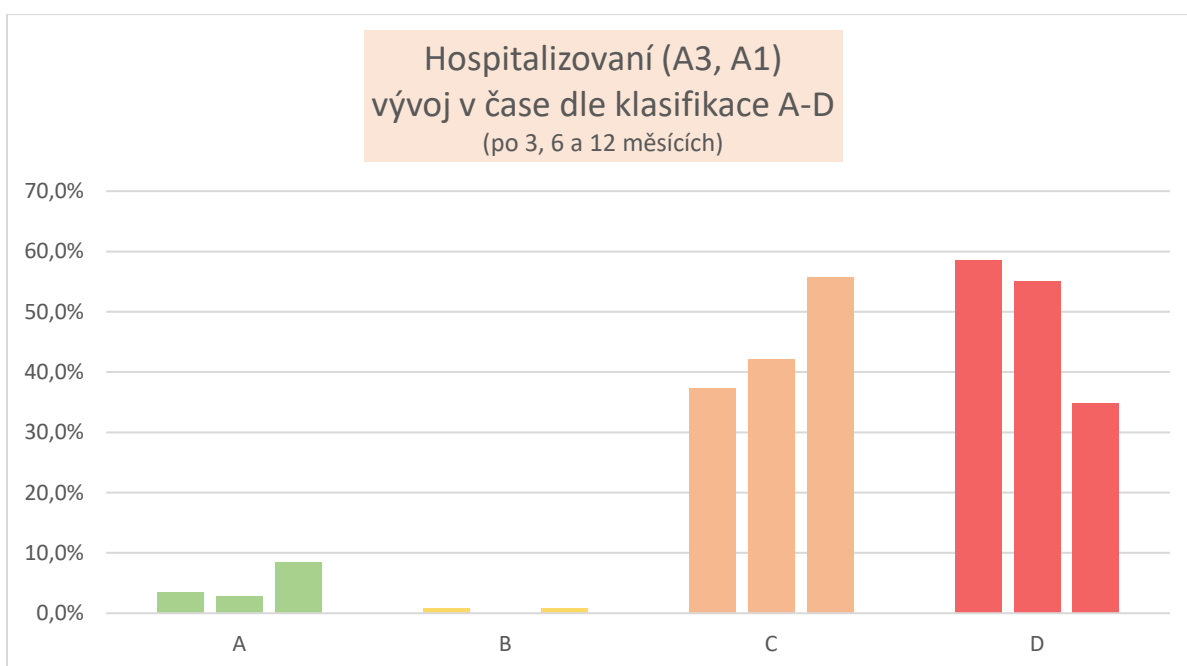
**Tabulka 18** Rozdělení pacientů dle klasifikace, vývoj v průběhu jednoletého sledování a porovnání kohort ambulantních (A2, A2-2) a hospitalizovaných (A3, A1)

	Ambulantní / Hospitalizovaní		p <sup>1</sup>
	Ambulantní, N = 181	Hospitalizace, N = 222	
<b>Klasifikace (A-D), 3m, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
A	19 (18,6)	4 (3,4)	
B	6 (5,9)	1 (0,8)	
C	50 (49,0)	44 (37,3)	
D	27 (26,5)	69 (58,5)	
Neznámo	79	104	
<b>Klasifikace (A-D), 6m, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
A	27 (17,5)	3 (2,8)	
B	9 (5,8)	0 (0,0)	
C	76 (49,4)	46 (42,2)	
D	42 (27,3)	60 (55,0)	
Neznámo	27	113	
<b>Klasifikace (A-D), 12m, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
A	44 (28,8)	9 (8,5)	
B	4 (2,6)	1 (0,9)	
C	85 (55,6)	59 (55,7)	
D	20 (13,1)	37 (34,9)	
Neznámo	28	116	

<sup>1</sup> Fisher's exact test



**Obrázek 30** Vývoj jednotlivých kategorií dle klasifikace – ambulantní pacienti (A2, A2-2), po 3, 6 a 12 měsících



**Obrázek 31** Vývoj jednotlivých kategorií dle klasifikace – hospitalizovaní pacienti (A3, A1), po 3, 6 a 12 měsících

Tabulka 19 Výskyt mimoplicních symptomů u ambulantních (A2, A2-2) a hospitalizovaných (A3, A1) pacientů

	Ambulantní / Hospitalizovaní		P <sup>1</sup>
	Ambulantní, N = 181	Hospitalizace, N = 222	
<b>Klasifikace (E), 3m, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
E	46 (45,1)	88 (74,6)	
nonE	56 (54,9)	30 (25,4)	
Neznámo	79	104	
<b>Klasifikace (E), 6m, n (%)</b>			<b>0,002</b>
E	73 (47,4)	73 (67,0)	
nonE	81 (52,6)	36 (33,0)	
Neznámo	27	113	
<b>Klasifikace (E), 12m, n (%)</b>			<b>0,002</b>
E	52 (34,0)	57 (53,8)	
nonE	101 (66,0)	49 (46,2)	
Neznámo	28	116	

<sup>1</sup> Pearson's Chi-squared test

#### 7.2.2.2 Porovnání výsledků funkčního vyšetření plic (a dalších charakteristik) u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D

Při porovnání jednotlivých základních kategorií A-D dle klasifikace v další sledovaných parametrech, tak byl zjištěn signifikantní nárůst komorbidního indexu (CCI) od kategorie A, do kategorie D. Dále signifikantně nižší výsledek u kategorie D v některých parametrech funkčního vyšetření plic (VC – vitální kapacita plic, FVC – usilovná vitální kapacita plic, TLC – celková kapacita plic). Tento staticky významný rozdíl byl patrný v průběhu celého ročního sledování. Výsledky po 3 měsících jsou uvedeny v tab. 20, po 6 měsících v tab. 21, po 12 měsících v tab. 22.

Při porovnání pacientů s mimoplicními symptomy (podkategorie E) byl staticky významně vyšší výskyt komorbidit (CCI), anamnézy kouření a dále také signifikantně nižší výsledky některých parametrů funkčního vyšetření plic (VC – vitální kapacita plic, FVC – usilovná vitální kapacita plic). Výsledky po 3 měsících jsou uvedeny v tab. 23, po 6 měsících v tab. 24, po 12 měsících v tab. 25.



Tabulka 20 Srovnání pacientů dle klasifikace A-D v dalších charakteristikách, po 3 měsících

	Klasifikace (A-D), 3m				P <sup>1</sup>
	A, N = 23	B, N = 7	C, N = 94	D, N = 96	
<b>Kouření, n (%)</b>					0,128
Ex-kuřák	2 (8,7)	0 (0,0)	27 (28,7)	27 (28,1)	
Kuřák	4 (17,4)	1 (14,3)	7 (7,4)	6 (6,2)	
Nekuřák	17 (73,9)	6 (85,7)	60 (63,8)	63 (65,6)	
<b>Charlson index</b>					<0,001
Průměr (SD)	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	2,1 (2,3)	3,3 (2,9)	
Medián (IQR)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	2,0 (0,0 – 3,0)	3,0 (1,0 – 6,0)	
<b>VC (abs)</b>					<0,001
Průměr (SD)	4,6 (1,1)	4,7 (1,1)	3,9 (1,0)	3,4 (1,0)	
Medián (IQR)	4,6 (3,7 – 5,4)	5,1 (3,8 – 5,2)	4,0 (3,3 – 4,7)	3,3 (2,7 – 3,9)	
Neznámo	0	0	3	0	
<b>VC (rel)</b>					0,455
Průměr (SD)	99,8 (11,3)	103,6 (8,2)	99,7 (18,2)	96,7 (18,8)	
Medián (IQR)	103,0 (94,0 – 105,5)	106,0 (99,5 – 109,0)	99,0 (85,8 – 111,0)	96,0 (83,8 – 110,2)	
Neznámo	0	0	2	0	
<b>FVC (abs)</b>					<0,001
Průměr (SD)	4,5 (1,1)	4,6 (1,1)	3,9 (1,0)	3,3 (1,0)	
Medián (IQR)	4,6 (3,6 – 5,4)	5,1 (3,7 – 5,2)	3,9 (3,2 – 4,6)	3,3 (2,6 – 3,8)	
Neznámo	0	0	2	0	
<b>FVC (rel)</b>					0,113
Průměr (SD)	101,3 (13,2)	105,3 (8,5)	100,1 (17,7)	95,6 (19,6)	
Medián (IQR)	103,0 (98,5 – 108,0)	105,0 (103,0 – 111,0)	98,0 (86,5 – 112,0)	95,0 (81,8 – 110,0)	
Neznámo	0	0	3	0	
<b>TLC (abs)</b>					0,002
Průměr (SD)	6,2 (1,3)	6,3 (1,5)	6,0 (1,0)	5,4 (1,3)	
Medián (IQR)	6,5 (5,1 – 6,9)	6,4 (5,3 – 7,5)	5,9 (5,1 – 6,8)	5,4 (4,4 – 6,1)	
Neznámo	0	0	4	2	
<b>TLC (rel)</b>					0,151
Průměr (SD)	97,2 (9,0)	95,7 (9,2)	95,0 (12,7)	91,7 (16,6)	
Medián (IQR)	96,5 (90,2 – 102,2)	99,0 (91,5 – 102,5)	95,5 (87,0 – 102,2)	90,0 (82,0 – 102,0)	
Neznámo	1	0	2	1	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tabulka 21 Srovnání pacientů dle klasifikace A-D v dalších charakteristikách, po 6 měsících

	Klasifikace (A-D), 6m				p <sup>1</sup>
	A, N = 30	B, N = 9	C, N = 122	D, N = 102	
<b>Kouření, n (%)</b>					0,185
Ex-kuřák	6 (20,0)	1 (11,1)	25 (20,5)	31 (30,4)	
Kuřák	5 (16,7)	1 (11,1)	8 (6,6)	5 (4,9)	
Nekuřák	19 (63,3)	7 (77,8)	89 (73,0)	66 (64,7)	
<b>Charlson index</b>					<0,001
Průměr (SD)	0,3 (0,8)	0,7 (1,1)	1,8 (2,2)	3,1 (2,8)	
Medián (IQR)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	2,0 (0,0 – 5,0)	
Neznámo	0	0	2	0	
<b>VC (abs)</b>					<0,001
Průměr (SD)	4,7 (1,0)	4,2 (1,4)	4,1 (0,9)	3,6 (1,1)	
Medián (IQR)	4,7 (3,7 – 5,5)	3,5 (3,2 – 5,3)	4,0 (3,4 – 4,6)	3,5 (2,8 – 4,2)	
Neznámo	2	0	1	3	
<b>VC (rel)</b>					0,242
Průměr (SD)	101,8 (15,7)	106,0 (12,6)	103,1 (17,1)	98,8 (18,7)	
Medián (IQR)	98,0 (91,8 – 111,0)	108,0 (100,0 – 110,0)	103,5 (93,0 – 112,5)	99,0 (87,0 – 110,0)	
Neznámo	2	0	4	4	
<b>FVC (abs)</b>					<0,001
Průměr (SD)	4,6 (1,0)	4,1 (1,3)	4,0 (1,0)	3,5 (1,1)	
Medián (IQR)	4,6 (3,7 – 5,5)	3,5 (3,2 – 4,9)	3,9 (3,3 – 4,5)	3,4 (2,6 – 4,1)	
Neznámo	2	0	3	3	
<b>FVC (rel)</b>					0,230
Průměr (SD)	102,6 (14,6)	105,4 (13,5)	102,9 (16,7)	98,4 (18,7)	
Medián (IQR)	101,5 (94,8 – 110,2)	103,0 (96,0 – 114,0)	103,0 (92,8 – 112,0)	99,0 (85,5 – 109,0)	
Neznámo	2	0	2	2	
<b>TLC (abs)</b>					0,002
Průměr (SD)	6,4 (1,2)	5,7 (1,8)	6,1 (1,2)	5,6 (1,3)	
Medián (IQR)	6,3 (5,7 – 7,2)	5,1 (4,5 – 6,8)	6,1 (5,2 – 6,8)	5,4 (4,7 – 6,6)	
Neznámo	2	0	2	4	
<b>TLC (rel)</b>					0,044
Průměr (SD)	96,8 (10,6)	96,9 (12,6)	98,3 (12,9)	92,3 (17,4)	
Medián (IQR)	97,0 (88,8 – 103,2)	94,0 (87,0 – 107,0)	99,0 (90,0 – 106,0)	94,0 (82,0 – 102,0)	
Neznámo	2	0	2	1	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tabulka 22 Srovnání pacientů dle klasifikace A-D v dalších charakteristikách, po 12 měsících

	Klasifikace (A-D), 6m				P <sup>1</sup>
	A, N = 30	B, N = 9	C, N = 122	D, N = 102	
<b>Kouření, n (%)</b>					0,185
Ex-kuřák	6 (20,0)	1 (11,1)	25 (20,5)	31 (30,4)	
Kuřák	5 (16,7)	1 (11,1)	8 (6,6)	5 (4,9)	
Nekuřák	19 (63,3)	7 (77,8)	89 (73,0)	66 (64,7)	
<b>Charlson index</b>					<0,001
Průměr (SD)	0,3 (0,8)	0,7 (1,1)	1,8 (2,2)	3,1 (2,8)	
Medián (IQR)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	2,0 (0,0 – 5,0)	
Neznámo	0	0	2	0	
<b>VC (abs)</b>					<0,001
Průměr (SD)	4,7 (1,0)	4,2 (1,4)	4,1 (0,9)	3,6 (1,1)	
Medián (IQR)	4,7 (3,7 – 5,5)	3,5 (3,2 – 5,3)	4,0 (3,4 – 4,6)	3,5 (2,8 – 4,2)	
Neznámo	2	0	1	3	
<b>VC (rel)</b>					0,242
Průměr (SD)	101,8 (15,7)	106,0 (12,6)	103,1 (17,1)	98,8 (18,7)	
Medián (IQR)	98,0 (91,8 – 111,0)	108,0 (100,0 – 110,0)	103,5 (93,0 – 112,5)	99,0 (87,0 – 110,0)	
Neznámo	2	0	4	4	
<b>FVC (abs)</b>					<0,001
Průměr (SD)	4,6 (1,0)	4,1 (1,3)	4,0 (1,0)	3,5 (1,1)	
Medián (IQR)	4,6 (3,7 – 5,5)	3,5 (3,2 – 4,9)	3,9 (3,3 – 4,5)	3,4 (2,6 – 4,1)	
Neznámo	2	0	3	3	
<b>FVC (rel)</b>					0,230
Průměr (SD)	102,6 (14,6)	105,4 (13,5)	102,9 (16,7)	98,4 (18,7)	
Medián (IQR)	101,5 (94,8 – 110,2)	103,0 (96,0 – 114,0)	103,0 (92,8 – 112,0)	99,0 (85,5 – 109,0)	
Neznámo	2	0	2	2	
<b>TLC (abs)</b>					0,002
Průměr (SD)	6,4 (1,2)	5,7 (1,8)	6,1 (1,2)	5,6 (1,3)	
Medián (IQR)	6,3 (5,7 – 7,2)	5,1 (4,5 – 6,8)	6,1 (5,2 – 6,8)	5,4 (4,7 – 6,6)	
Neznámo	2	0	2	4	
<b>TLC (rel)</b>					0,044
Průměr (SD)	96,8 (10,6)	96,9 (12,6)	98,3 (12,9)	92,3 (17,4)	
Medián (IQR)	97,0 (88,8 – 103,2)	94,0 (87,0 – 107,0)	99,0 (90,0 – 106,0)	94,0 (82,0 – 102,0)	
Neznámo	2	0	2	1	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

**Tabulka 23 Srovnání pacientů s mimoplicními příznaky (dle klasifikace podkategorie E) a pacientů bez mimoplicních příznaků, po 3 měsících**

	Klasifikace (E), 3m		p <sup>1</sup>
	E, N = 134	nonE, N = 86	
<b>Kouření, n (%)</b>			<b>0,023</b>
Ex-kuřák	39 (29,1)	17 (19,8)	
Kuřák	6 (4,5)	12 (14,0)	
Nekuřák	89 (66,4)	57 (66,3)	
<b>Charlson index</b>			<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	2,9 (2,8)	1,6 (2,2)	
Medián (IQR)	2,0 (0,0 – 5,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	
<b>VC (abs)</b>			<b>0,034</b>
Průměr (SD)	3,7 (1,1)	4,0 (1,0)	
Medián (IQR)	3,6 (2,8 – 4,3)	3,8 (3,3 – 4,6)	
Neznámo	1	2	
<b>VC (rel)</b>			0,343
Průměr (SD)	99,3 (18,4)	97,3 (16,4)	
Medián (IQR)	99,0 (86,0 – 112,0)	98,0 (84,0 – 106,0)	
Neznámo	1	1	
<b>FVC (abs)</b>			<b>0,037</b>
Průměr (SD)	3,6 (1,1)	3,9 (1,1)	
Medián (IQR)	3,6 (2,8 – 4,3)	3,8 (3,2 – 4,6)	
Neznámo	1	1	
<b>FVC (rel)</b>			0,620
Průměr (SD)	98,7 (19,1)	97,9 (16,4)	
Medián (IQR)	99,0 (85,0 – 112,0)	99,0 (86,8 – 107,2)	
Neznámo	1	2	
<b>TLC (abs)</b>			0,155
Průměr (SD)	5,7 (1,2)	5,9 (1,2)	
Medián (IQR)	5,6 (4,6 – 6,5)	5,9 (5,0 – 6,7)	
Neznámo	4	2	
<b>TLC (rel)</b>			0,351
Průměr (SD)	93,3 (15,7)	94,7 (11,7)	
Medián (IQR)	93,0 (83,0 – 104,5)	96,0 (89,0 – 101,0)	
Neznámo	3	1	

<sup>1</sup> Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

**Tabulka 24 Srovnání pacientů s mimoplicními příznaky (dle klasifikace podkategorie E) a pacientů bez mimoplicních příznaků, po 6 měsících**

	Klasifikace (E), 6m		P <sup>1</sup>
	E, N = 146	nonE, N = 117	
<b>Kouření, n (%)</b>			<b>0,034</b>
Ex-kuřák	41 (28,1)	22 (18,8)	
Kuřák	6 (4,1)	13 (11,1)	
Nekuřák	99 (67,8)	82 (70,1)	
<b>Charlson index</b>			<b>0,017</b>
Průměr (SD)	2,4 (2,7)	1,7 (2,3)	
Medián (IQR)	2,0 (0,0 – 4,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	
Neznámo	2	0	
<b>VC (abs)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	3,7 (1,1)	4,2 (1,0)	
Medián (IQR)	3,6 (3,0 – 4,3)	4,1 (3,4 – 4,9)	
Neznámo	3	3	
<b>VC (rel)</b>			0,591
Průměr (SD)	101,4 (17,9)	101,4 (17,1)	
Medián (IQR)	103,0 (91,5 – 111,0)	100,0 (89,5 – 111,0)	
Neznámo	4	6	
<b>FVC (abs)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	3,6 (1,1)	4,1 (1,1)	
Medián (IQR)	3,6 (2,9 – 4,2)	4,0 (3,4 – 4,9)	
Neznámo	3	5	
<b>FVC (rel)</b>			0,974
Průměr (SD)	100,9 (18,0)	101,6 (16,3)	
Medián (IQR)	103,0 (90,5 – 111,0)	102,0 (90,2 – 111,0)	
Neznámo	3	3	
<b>TLC (abs)</b>			<b>0,001</b>
Průměr (SD)	5,7 (1,3)	6,2 (1,3)	
Medián (IQR)	5,5 (4,8 – 6,6)	6,2 (5,2 – 7,0)	
Neznámo	4	4	
<b>TLC (rel)</b>			0,120
Průměr (SD)	94,3 (14,5)	97,5 (15,1)	
Medián (IQR)	95,0 (88,0 – 104,0)	97,0 (88,0 – 105,0)	
Neznámo	1	4	

<sup>1</sup> Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

**Tabulka 25 Srovnání pacientů s mimoplicními příznaky (dle klasifikace podkategorie E) a pacientů bez mimoplicních příznaků, po 12 měsících**

	Klasifikace (E), 12m		P <sup>1</sup>
	E, N = 109	nonE, N = 150	
<b>Kouření, n (%)</b>			0,679
Ex-kuřák	26 (23,9)	29 (19,3)	
Kuřák	8 (7,3)	12 (8,0)	
Nekuřák	75 (68,8)	109 (72,7)	
<b>Charlson index</b>			<b>0,017</b>
Průměr (SD)	2,4 (2,5)	1,7 (2,3)	
Medián (IQR)	2,0 (0,0 – 4,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	
Neznámo	1	1	
<b>VC (abs)</b>			<b>0,002</b>
Průměr (SD)	3,7 (1,1)	4,1 (1,0)	
Medián (IQR)	3,6 (3,0 – 4,2)	3,9 (3,3 – 4,7)	
Neznámo	3	5	
<b>VC (rel)</b>			0,187
Průměr (SD)	103,7 (18,6)	102,2 (16,1)	
Medián (IQR)	106,0 (95,0 – 115,0)	102,0 (92,0 – 111,0)	
Neznámo	0	1	
<b>FVC (abs)</b>			<b>0,004</b>
Průměr (SD)	3,6 (1,0)	4,0 (1,0)	
Medián (IQR)	3,5 (3,0 – 4,1)	3,9 (3,2 – 4,6)	
Neznámo	4	5	
<b>FVC (rel)</b>			0,658
Průměr (SD)	101,7 (21,1)	103,0 (17,8)	
Medián (IQR)	105,0 (93,0 – 115,0)	103,0 (92,0 – 112,0)	
Neznámo	0	2	
<b>TLC (abs)</b>			0,066
Průměr (SD)	5,7 (1,3)	6,0 (1,2)	
Medián (IQR)	5,7 (4,8 – 6,4)	6,0 (5,1 – 6,7)	
Neznámo	5	7	
<b>TLC (rel)</b>			0,687
Průměr (SD)	96,1 (12,8)	97,0 (13,2)	
Medián (IQR)	96,0 (88,5 – 104,0)	97,5 (89,0 – 106,0)	
Neznámo	2	2	

<sup>1</sup> Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

### 7.2.2.3 Porovnání výskytu plicních komorbidit u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D

Při porovnání vlivu výskytu plicních komorbidit (CHOPN, astma nebo jiné plicní onemocnění) na zařazení pacientů do jednotlivých kategorií A-D dle klasifikace post-covidového postižení byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt pacientů s plicními komorbiditami v kategorii D pouze po 12 měsících. Výsledky jsou uvedeny v tab. 26.

U kohorty pacientů mimoplicními příznaky (podkategorie E) byl naopak staticky významně vyšší podíl pacientů s plicními komorbiditami pouze při první kontrole po 3 měsících. Výsledky jsou uvedeny v tab. 27. V ostatních kontrolách nebyla shledána statisticky významná odchylka v zastoupení pacientů s plicními komorbiditami.

Tabulka 26 - srovnání pacientů dle klasifikace (A-D) ve výskytu plicních komorbidit

	CHOPN, astma nebo jiná plicní komorbidita		p <sup>1</sup>
	Ne, N = 303	Ano, N = 100	
<b>Klasifikace (A-D), 3m, n (%)</b>			<b>0,380</b>
A	19 (11,6)	4 (7,1)	
B	6 (3,7)	1 (1,8)	
C	73 (44,5)	21 (37,5)	
D	66 (40,2)	30 (53,6)	
Neznámo	139	44	
<b>Klasifikace (A-D), 6m, n (%)</b>			<b>0,251</b>
A	25 (12,2)	5 (8,6)	
B	7 (3,4)	2 (3,4)	
C	100 (48,8)	22 (37,9)	
D	73 (35,6)	29 (50,0)	
Neznámo	98	42	
<b>Klasifikace (A-D), 12m, n (%)</b>			<b>0,038</b>
A	47 (23,0)	6 (10,9)	
B	4 (2,0)	1 (1,8)	
C	115 (56,4)	29 (52,7)	
D	38 (18,6)	19 (34,5)	
Neznámo	99	45	

<sup>1</sup> Fisher's exact test

Tabulka 27 Srovnání pacientů s mimoplicními příznaky (podkategorie E) ve výskytu plicních komorbidit

CHOPN, astma nebo jiná plicní komorbidita			
	Ne, N = 303	Ano, N = 100	p <sup>1</sup>
<b>Klasifikace (E), 3m, n (%)</b>			<b>0,005</b>
E	91 (55,5)	43 (76,8)	
nonE	73 (44,5)	13 (23,2)	
Neznámo	139	44	
<b>Klasifikace (E), 6m, n (%)</b>			<b>0,590</b>
E	112 (54,6)	34 (58,6)	
nonE	93 (45,4)	24 (41,4)	
Neznámo	98	42	
<b>Klasifikace (E), 12m, n (%)</b>			<b>0,135</b>
E	81 (39,7)	28 (50,9)	
nonE	123 (60,3)	27 (49,1)	
Neznámo	99	45	

<sup>1</sup> Pearson's Chi-squared test

#### 7.2.2.4 Porovnání výsledků vybraných laboratorních parametrů u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D

Při porovnání výsledků vybraných laboratorních hodnot mezi kohortami pacientů dle klasifikace A-D je patrná signifikantně vyšší hodnota u parametru D-dimerů (DDI) v kategorii C a D po 3 měsících a v kategorii D po 6 i 12 měsících. Hodnota sérového albuminu (S\_ALB) je statisticky nižší v kohortě D po 3 i 6 měsících, ale po 12 měsících již rozdíl staticky významný není. Hodnoty sérového troponinu-T (S\_TnT) a sérové hladiny N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) jsou u kohorty D staticky významně vyšší, a to jak po 3, 6, tak 12 měsících. Veškeré výsledky po 3 měsících jsou v tab. 28., po 6 měsících v tab. 29 a po 12 měsících v tab. 30.



Tabulka 28 Vybrané laboratorní parametry, po 3 měsících / srovnání dle jednotlivých kategorií klasifikace A-D

	Klasifikace (A-D), 3m				P <sup>1</sup>
	A, N = 23	B, N = 7	C, N = 94	D, N = 96	
<b>DDI_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	0,4 (0,4)	0,3 (0,1)	0,6 (1,0)	0,6 (0,7)	
Medián (IQR)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,3)	0,3 (0,3 – 0,5)	0,4 (0,3 – 0,8)	
Neznámo	0	0	8	5	
<b>FBG_3</b>					<b>0,402</b>
Průměr (SD)	3,1 (0,4)	3,1 (0,0)	3,4 (0,6)	3,4 (0,6)	
Medián (IQR)	3,2 (3,0 – 3,4)	3,1 (3,1 – 3,1)	3,3 (3,0 – 3,8)	3,4 (3,0 – 3,8)	
Neznámo	17	5	38	26	
<b>S_ALB_3</b>					<b>0,029</b>
Průměr (SD)	48,2 (2,1)	46,3 (2,2)	45,8 (3,3)	44,8 (3,2)	
Medián (IQR)	49,3 (46,5 – 49,3)	46,3 (45,6 – 47,1)	46,0 (44,1 – 47,6)	44,5 (43,1 – 47,1)	
Neznámo	17	5	42	30	
<b>S_CK_3</b>					<b>0,032</b>
Průměr (SD)	3,2 (2,4)	1,9 (0,6)	2,1 (1,5)	2,1 (1,2)	
Medián (IQR)	2,5 (1,8 – 3,8)	2,1 (1,6 – 2,2)	1,7 (1,2 – 2,5)	1,8 (1,4 – 2,5)	
Neznámo	1	0	7	4	
<b>S_CRP_3</b>					<b>0,639</b>
Průměr (SD)	1,4 (1,3)	3,0 (3,3)	3,3 (4,7)	3,8 (5,8)	
Medián (IQR)	1,1 (0,7 – 1,5)	3,0 (1,9 – 4,1)	1,9 (0,9 – 3,1)	1,7 (0,7 – 4,7)	
Neznámo	17	5	40	26	
<b>S_NTproB_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	36,7 (25,4)	41,6 (47,3)	169,9 (545,2)	398,6 (1,308,2)	
Medián (IQR)	27,8 (21,0 – 46,5)	23,0 (20,4 – 34,2)	60,9 (33,3 – 111,5)	98,0 (48,8 – 270,3)	
Neznámo	0	0	10	7	
<b>S_TnT_3</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	4,9 (1,2)	4,6 (1,5)	13,2 (23,3)	17,0 (26,1)	
Medián (IQR)	5,0 (4,0 – 6,0)	4,0 (3,5 – 5,5)	7,0 (5,0 – 11,0)	10,0 (5,2 – 18,8)	
Neznámo	5	0	21	10	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tabulka 29 Vybrané laboratorní parametry, po 6 měsících / srovnání dle jednotlivých kategorií klasifikace A-D

	Klasifikace (A-D), 3m				P <sup>1</sup>
	A, N = 23	B, N = 7	C, N = 94	D, N = 96	
<b>DDI_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	0,4 (0,3)	0,6 (0,4)	
Medián (IQR)	0,2 (0,2 – 0,3)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,3 (0,2 – 0,5)	0,4 (0,3 – 0,9)	
Neznámo	2	0	38	31	
<b>FBG_4</b>					<b>0,049</b>
Průměr (SD)	3,0 (0,6)	3,6 (0,8)	3,3 (0,7)	3,3 (0,6)	
Medián (IQR)	2,9 (2,5 – 3,5)	3,5 (3,1 – 4,3)	3,2 (2,9 – 3,6)	3,3 (2,9 – 3,6)	
Neznámo	2	0	39	31	
<b>S_ALB_4</b>					<b>0,019</b>
Průměr (SD)	47,3 (2,7)	46,5 (2,4)	45,9 (2,9)	45,4 (2,9)	
Medián (IQR)	47,2 (45,9 – 48,8)	46,1 (44,9 – 47,6)	45,9 (44,5 – 48,2)	45,4 (43,9 – 46,9)	
Neznámo	3	1	43	33	
<b>S_CK_4</b>					0,748
Průměr (SD)	2,4 (1,7)	2,2 (1,2)	2,2 (1,8)	2,4 (1,4)	
Medián (IQR)	2,0 (1,3 – 2,4)	1,8 (1,3 – 2,8)	1,8 (1,2 – 2,7)	2,0 (1,4 – 2,8)	
Neznámo	2	0	39	32	
<b>S_CRP_4</b>					<b>0,011</b>
Průměr (SD)	1,5 (1,9)	2,8 (2,4)	3,0 (4,8)	4,3 (6,0)	
Medián (IQR)	0,6 (0,5 – 1,8)	2,6 (0,7 – 3,2)	1,3 (0,7 – 3,2)	1,6 (0,8 – 5,6)	
Neznámo	2	0	39	31	
<b>S_NTproB_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	42,1 (36,0)	55,9 (34,0)	157,5 (369,3)	737,4 (3,640,8)	
Medián (IQR)	29,0 (16,0 – 49,4)	47,4 (34,1 – 68,5)	65,8 (32,9 – 145,2)	106,6 (61,8 – 258,2)	
Neznámo	4	0	44	31	
<b>S_TnT_4</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	5,3 (2,6)	5,5 (3,5)	10,7 (7,3)	18,4 (25,5)	
Medián (IQR)	4,0 (4,0 – 5,8)	4,0 (3,2 – 6,2)	8,0 (6,0 – 13,0)	9,0 (6,0 – 19,8)	
Neznámo	12	3	58	36	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tabulka 30 Vybrané laboratorní parametry, po 12 měsících / srovnání dle jednotlivých kategorií klasifikace A-D

	Klasifikace (A-D), 3m				P <sup>1</sup>
	A, N = 23	B, N = 7	C, N = 94	D, N = 96	
<b>DDI_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	0,4 (0,3)	0,3 (0,1)	0,4 (0,3)	0,8 (0,8)	
Medián (IQR)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,4 (0,3 – 0,4)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,5 (0,3 – 1,0)	
Neznámo	4	1	23	7	
<b>FBG_5</b>					<b>0,006</b>
Průměr (SD)	3,1 (0,5)	3,6 (1,0)	3,3 (0,8)	3,5 (0,7)	
Medián (IQR)	3,0 (2,7 – 3,4)	3,5 (2,8 – 4,2)	3,2 (2,8 – 3,6)	3,5 (3,1 – 3,9)	
Neznámo	4	1	23	7	
<b>S_ALB_5</b>					0,062
Průměr (SD)	46,3 (2,6)	45,3 (1,2)	45,9 (2,8)	45,1 (3,0)	
Medián (IQR)	46,8 (44,9 – 47,6)	45,4 (44,9 – 45,8)	46,0 (44,2 – 47,5)	44,8 (43,0 – 47,2)	
Neznámo	4	1	22	7	
<b>S_CK_5</b>					0,440
Průměr (SD)	2,5 (1,7)	1,6 (0,3)	2,1 (1,1)	2,3 (1,4)	
Medián (IQR)	1,9 (1,5 – 2,9)	1,7 (1,5 – 1,9)	1,8 (1,3 – 2,4)	1,9 (1,5 – 2,7)	
Neznámo	4	1	22	7	
<b>S_CRP_5</b>					<b>0,025</b>
Průměr (SD)	1,7 (1,5)	2,7 (3,3)	4,0 (11,7)	4,5 (5,8)	
Medián (IQR)	1,1 (0,6 – 2,7)	1,5 (0,4 – 3,7)	1,6 (0,7 – 3,8)	2,5 (0,8 – 6,5)	
Neznámo	4	1	22	7	
<b>S_NTproB_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	63,9 (54,9)	115,7 (61,0)	116,2 (225,0)	492,0 (1,382,6)	
Medián (IQR)	42,9 (23,3 – 89,0)	134,5 (98,9 – 151,3)	67,8 (34,0 – 127,8)	111,0 (60,6 – 347,9)	
Neznámo	8	1	23	7	
<b>S_TnT_5</b>					<b>&lt;0,001</b>
Průměr (SD)	5,8 (2,7)	5,8 (2,5)	9,9 (10,4)	17,7 (16,8)	
Medián (IQR)	5,0 (4,0 – 6,5)	5,5 (4,5 – 6,8)	7,0 (5,0 – 11,0)	12,0 (7,0 – 24,0)	
Neznámo	13	1	34	8	

<sup>1</sup> Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

## 8. Diskuse

Onemocnění COVID-19 způsobené koronavirem SARS-CoV-2 vyústilo v roce 2020 v celosvětovou pandemii (1, 2). Jedná se o infekční virové onemocnění dominantně postihující respirační trakt infikovaného jedince, v těžších případech s rozvojem těžké bilaterální pneumonie, která může vést až k rozvoji syndromu akutní respirační tísně a multiorganového selhání (1). Vyjma respiračního traktu může virus SARS-CoV-2 napadnout i další orgánové systémy lidského těla a způsobit onemocnění se značně heterogenním průběhem. Většina infikovaných pacientů má ale průběh asymptomatický (9). Podobně jako jiné virové respirační onemocnění způsobené lidskými koronaviry (SARS-CoV, MERS), ale i jiné virové pneumonie (např. Influenza), může mít onemocnění COVID-19 prolongovaný průběh a u části pacientů i dlouhodobé následky (93) (94) (95).

Stejně jak mohou být příznaky akutního onemocnění COVID-19 heterogenní a závažnost onemocnění značně rozdílná, je i velmi značná variabilita v postakutní fázi a v charakteru dlouhodobých následků po onemocnění (57). V současné době je popsáno více než 100 možných dlouhodobých následků (62) tzv. „post-covid syndromu“, který je dle Světové zdravotnické organizace (WHO) a Britského Národního institutu pro zdraví a klinickou kvalitu (NICE) definován jako „známky a příznaky, které se vyvinou během nebo po infekci COVID-19, trvají déle než 12 týdnů a nejsou vysvětleny alternativní diagnózou“ (58) (59) (60). Řada studií ovšem vycházela z jiných definic a prevalence sledovaných parametrů může tak být zavádějící. Stejně tak je značný rozdíl ve sledovaných kohortách (dominantně pacienti po těžkém průběhu akutního onemocnění, s nutností hospitalizace) a ve způsobu a metodice sbíraných dat (telefonické studie, dotazníkové šetření, ambulantní kontroly, retrospektivní či prospektivní studie atd). Jednotlivé vlny pandemie onemocnění COVID-19 navíc neprobíhaly napříč světem rovnoměrně a vyjma geografických a etnických rozdílů zde hráli také důležitou roli rozdílná protiepidemická opatření, dostupnost a kvalita zdravotnické péče, dostupnost očkování a léčiv.

V naší práci jsme chtěli detailně popsat dopad onemocnění COVID-19 na relevantním vzorku populace z Královehradeckého kraje, a to jak u pacientů s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 (léčení ambulantně), tak i u pacientů s průběhem těžkým (s nutností hospitalizace). Provedli jsme prospektivní observační monocentrickou studii, do které jsme ve dvou fázích (1.

a 2. vlna pandemie COVID-19 v ČR) zařadili celkem 403 pacientů (181 ambulantně léčených, 222 hospitalizovaných). Z toho 102 pacientů bylo zařazeno v 1. vlně pandemie (87 ambulantních, 15 hospitalizovaných) a 301 pacientů bylo zařazeno v 2. vlně pandemie (94 ambulantních, 207 hospitalizovaných).

Při sledování výskytu symptomů v akutní fázi onemocnění byla dominujícím příznakem únava, a to jak u pacientů hospitalizovaných, tak ambulantně léčených (v 1. vlně COVID-19 93 %, resp. 78 %, ve 2. vlně COVID-19 87 %, resp. 95 %). U pacientů hospitalizovaných (1. a 2. vlna COVID-19) byly dalšími nejčastějšími symptomy subfebrilie či febrilie, a to u 93 %, resp. 82 %). U pacientů ambulantně léčených (v 1. i 2. vlně COVID-19) byl výskyt subfebrilií a febrilií v akutní fázi onemocnění COVID-19 v trendu nižší než u pacientů hospitalizovaných, ale rozdíl nedosáhl statisticky významné odchylky. Naopak signifikantně vyšší výskyt u pacientů s těžším průběhem (hospitalizovaných) byl patrný u subjektivně pociťované dušnosti (ambulantní 1. vlna, 2. vlna vs. hospitalizovaní 1. vlna, 2. vlna; 40 %, 55 % vs. 87 %, 79 %;  $p < 0,001$ ). Ve výskytu kašle při akutním onemocnění nebyl mezi ambulantními a hospitalizovanými zaznamenán staticky významný rozdíl. Při porovnání výskytu poruch paměti byl signifikantní rozdíl mezi ambulantními a hospitalizovanými pacienty v rámci 1. vlny pandemie (3 % vs. 14 %,  $< 0,001$ ) i v rámci 2. vlny (13 % vs. 26 %,  $< 0,001$ ), naopak výskyt poruchy čichu byl signifikantně vyšší u ambulantních pacientů oproti pacientům hospitalizovaným pouze ve 2. vlně COVID-19 (63 % vs. 31 %,  $< 0,001$ ). Podobné výsledky byly popsány v americké studii Tenforde a kol. (182), kde pozorovali u hospitalizovaných pacientů oproti pacientům ambulantním vyšší míru dušnosti (72 % vs 32 %;  $p < 0,001$ ) a naopak nižší výskyt ztráty čichu a chuti (43 % vs 59 %;  $p = 0,030$ ).

Při prospektivním sledování dalšího vývoje výskytu respiračních symptomů (dušnost, kašel, bolesti na hrudi) byl po 3 měsících od stanovení diagnózy COVID-19 výskyt jednotlivých symptomů následující: u ambulantních pacientů z 1. vlny COVID-19 (kohorta A2) udávalo dušnost 20 %, kašel 11 %, bolesti na hrudi 10 %; u hospitalizovaných pacientů z 1. vlny COVID-19 (kohorta A3) 33 %, 27 %, resp. 27 % pacientů; u ambulantních z 2. vlny COVID-19 (kohorta A2-2) 39 %, 11 %, resp. 17 %; u hospitalizovaných z 2. vlny COVID-19 (kohorta A1) 56 %, 15 %, resp. 16 %. Signifikantně vyšší výskyt byl pouze u symptomu dušnosti u pacientů po hospitalizaci v rámci 2. vlny pandemie (kohorta A1). V průběhu dalšího prospektivního sledování vývoje respiračních symptomů byl patrný pomalejší ústup dušnosti u pacientů po hospitalizaci (kohorty A3, A1). Rozdíl ve výskytu dušnosti u pacientů po hospitalizaci byl již

statisticky významný (ambulantní 1. vlna, 2. vlna vs. hospitalizovaní 1. vlna, 2. vlna; 11 %, 14 % vs. 21 %, 35 %;  $p < 0,001$ ). Ve výskytu kašle (10 %, 12 %, 0 %, 8 %) a bolestí na hrudi (6 %, 8 %, 14 %, 7 %) nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl. Srovnatelné výsledky byly shrnuty v review Nalbandian a kol. publikované v letošním roce (183).

U mimoplicních symptomů byl obdobně jako u respiračních symptomů pozorován u všech sledovaných kohort výrazný pokles v četnosti výskytu jednotlivých symptomů po 3 měsících v porovnání se symptomy v akutní fázi. Nejčastěji zastoupeným symptomem byla přetrvávající únava. Ve 3 měsících od akutního onemocnění uvádělo únavu 16 %, resp. 44 % z ambulantně léčených v 1. vlně, resp. 2. vlně COVID-19. Z hospitalizovaných uvádělo únavu 53 %, resp. 48 % z 1. vlny, resp. 2. vlny COVID-19. Statisticky významný byl po 3 měsících pouze nižší výskyt únavy u ambulantních pacientů z první vlny COVID-19. U ambulantních pacientů z 2. vlny byl výskyt symptomu obdobný jako u pacientů z hospitalizovaných kohort – zde se domníváme, že toto číslo může být zkresleno (nadhodnoceno) vzhledem k relativně nižší účasti ambulantních pacientů po 2. vlně COVID-19 na kontrole po 3 měsících (18 z 94). Tuto domněnku zde uvádíme vzhledem ke statisticky signifikantnímu rozdílu v četnosti únavy při další kontrole (po 6 měsících) mezi ambulantně léčenými (z 1. i 2. vlny COVID-19) a hospitalizovanými (z 1. i 2. vlny COVID-19), kdy tedy nelze předpokládat obecně jiný trend vývoje mezi 1. a 2. vlnou COVID-19. Při kontrole po 12 měsících byl trend vyšší četnosti únavy u pacientů po hospitalizaci nadále zachován, ale rozdíl již nedosahoval statistické významnosti (ambulantní 1. a 2. vlna vs. hospitalizovaní 1. a 2. vlna; 15 %, 16 % vs. 29 %, 27 %;  $p=0,168$ ). Ze všech sledovaných symptomů byla při kontrole po 12 měsících pozorována statisticky významná odchylka pouze ve vyšší četnosti bolestí svalů a kloubů u pacientů po hospitalizaci z 2. vlny COVID-19. U části ze sledovaných symptomů byl pozorován vyšší výskyt u pacientů po hospitalizaci, ale rozdíly nedosahovaly statistické významnosti. V jiných studiích byly rozdíly zaznamenány. Např. byly u hospitalizovaných pacientů pozorován signifikantně vyšší výskyt psychických následků 4 měsíce po vyléčení z COVID-19 (184) Metaanalýza porovnávající prevalenci neurologických a neuropsychiatrických symptomů hlášených déle než 3, 6 a 9 měsíců po nástupu COVID-19 u hospitalizovaných vs. nehospitalizovaných pacientů, ukázala zajímavé výsledky: Pacienti hospitalizovaní pro akutní COVID-19 měli ve srovnání s nehospitalizovanými pacienty sníženou frekvenci anosmie, úzkosti, deprese, dysgeuzie, únavy,

bolesti hlavy, myalgie a poruch spánku. Naopak přijetí do nemocnice bylo spojeno s vyšší frekvencí dlouhodobých problémů s pamětí (138).

Naše studie kromě sledování vývoje výše uvedených symptomů se zaměřila detailní popis vývoje plicních funkcí v průběhu jednoročního sledování po akutním onemocnění COVID-19. Při porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u všech čtyř sledovaných kohort v rámci 1. i 2. vlny COVID-19 (A1, A3 – hospitalizovaní, A2, A2-2 ambulantně léčeni) je u hodnot celkové plicní kapacity (TLC), pomalé vitální kapacity (VC) a plicní difúze (TLco) patrný signifikantní rozdíl mezi hospitalizovanými ve druhé vlně COVID-19 (kohorta A1) oproti všem ambulantně léčeným pacientům (A2, A2-2), ale stejně tak oproti hospitalizovaným v první vlně pandemie (A3). Zde může být limitací nižší počet (15) pacientů v kohortě A3. Signifikantní rozdíl mezi všemi hospitalizovanými, respektive všemi ambulantně léčenými je při srovnání po 3 měsících patrný pouze u parametru reziduálního plicního objemu (RV), jehož hodnota je u hospitalizovaných statisticky významně vyšší ( $p < 0,001$ ). Velmi zajímavé jsou výsledky funkčního vyšetření plic po 12 měsících, kde je již rozdíl mezi ambulantními pacienty (1. i 2. vlna COVID-19) a hospitalizovanými pacienty (1. i 2. vlna COVID-19) v parametrech TLC, VC, FVC a TLco staticky významný. Pacienti po těžším průběhu (hospitalizovaní) dosahovali v průměru signifikantně nižších hodnot TLC, VC, FVC a TLco oproti pacientů s průběhem lehkým (ambulantně léčeni) a jejich průměrný RV byl signifikantně vyšší. I v jiných studiích došli k závěru, že patologické nálezy na plicích se vyskytují častěji po středně těžkém a těžkém akutním průběhu onemocnění COVID-19. Při vyšetření plicních funkcí je nejčastějším nálezem snížení difúzní plicní kapacity (TLco), dále v menší míře také restriktivní ventilační porucha - snížená celková plicní kapacita (TLC) a omezená vitální kapacita plic (VC) (110)

Dále jsme u pacientů po prodělaném onemocnění COVID-19 porovnávali výsledky 6-minutového testu chůzí a to jak v dosažené vzdálenosti (6MWD) tak v četnosti výskytu ponáhlové desaturace. V průběhu celého sledování byl patrný staticky významný rozdíl mezi kohortami pacientů s lehkým průběhem (ambulantní, kohorty A2, A2-2) a kohortami pacientů s průběhem těžkým (hospitalizovaní, kohorty A1, A3), a to v obou sledovaných parametrech (6MWD, po námahová desaturace). Pacienti po těžkém průběhu akutního onemocnění dosahovali signifikantně nižší 6MWD a byla u nich signifikantně častěji přítomna ponáhlová desturace (a to jak po 3, 6, tak i 12 měsících od akutního onemocnění). Po 12 měsících pacienti po ambulantním průběhu (z 1., resp. 2. vlny) dosahovali v průměru 520, resp.

508 metrů (6MWD) a desaturace byla přítomna u 2 %, resp. 0 % pacientů. Oproti tomu v kohortě hospitalizovaných (z 1., resp. 2. vlny) dosahovali po 12 měsících pacienti 493, resp. 430 metrů (6MWD) a desaturace byla pozorována u 15 %, resp. 14 %. Dle Italské studie zaměřené na funkční následky po onemocnění COVID-19 (u hospitalizovaných pacientů) byla u části pacientů pozorována latentní respirační insuficience, verifikovaná pomocí šestiminutového chodeckého testu (6MWT), i 6 měsíců od akutního onemocnění (113). Vzhledem k četnějšímu zastoupení pacientů s plicními komorbiditami (CHOPN, astma bronchiale, či jiné plicní onemocnění) v kohortách pacientů hospitalizovaných (34 %) oproti pacientům ambulantně léčeným (13 %) nás zajímal možný vliv těchto komorbidit na pozorované rozdíly ve výsledcích funkčního vyšetření plic a 6-minutového testu chůzí. Při porovnání pacientů s plicními komorbiditami s pacienty bez těchto komorbidit, nebyl ve sledovaných parametrech funkčního vyšetření plic ani ve výsledcích 6MWT pozorován statisticky významný rozdíl. Pouze ve výskytu ponáhlové desaturace při 6MWT byl při kontrole po 12 měsících četnější výskyt u pacientů s plicní komorbiditou ( $p=0,013$ ).

Další velmi zajímavé výsledky přineslo prospektivní sledování vývoje vybraných laboratorních parametrů. Zde jsme zjistili přetrvávání vyšší hladiny D-dimerů (DDI) a hladiny fibrinogenu (FBG) u pacientů po hospitalizaci. V případě pacientů po hospitalizaci z 2. vlny byl rozdíl oproti pacientům ambulantním statisticky významný ve všech kontrolách (po 3,6 i 12 měsících,  $p<0,001$ ), u pacientů po hospitalizaci z 1. vlny COVID-19 dosáhl rozdíl statistické významnosti pouze v kontrole po 3 měsících ( $p<0,001$ ), v dalším sledování již statistické významnosti nedosáhl. Zde opět může být limitujícím faktorem nízký počet pacientů v této kohortě (15 pacientů). Staticky významně snížená hladina sérového albuminu (S\_ALB) byla pozorována u pacientů po hospitalizaci po 2. vlně pandemie COVID-19 (kohorta A1). Po zotavení docházelo k postupnému nárůstu S-ALB, avšak i po 12 měsících zůstává statisticky signifikantní rozdíl mezi hospitalizovanými a ambulantními pacienty (po 3 měsících  $p<0,001$ , po 12 měsících  $p=0,006$ ). Hladina sérového albuminu se tedy jeví jako významný marker závažného průběhu onemocnění COVID-19.

Ze sledovaných kardiomarkerů byl zaznamenán staticky významný rozdíl mezi pacienty po hospitalizaci a ambulantně léčenými prokázán u sérového troponinu T (S-TnT) a N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP), a to ve všech kontrolách (po 3, 6 i 12 měsících). Akutní i pozdní komplikace souvisí s primárním mechanismem infekce



SARS-CoV-2, což je vazba virového povrchového S-proteinu na ACE2, který je nejen vysoce exprimován v plicích, ale je také široce distribuován v srdci, zejména v kardiomyocytech a pericytech (120). Vazba viru může ovlivnit funkci srdečních buněk a může vést ke kardiovaskulárním symptomům, které mohou být dlouhotrvající i přes zotavení z COVID-19. Mezi symptomy patří bolest na hrudi, bušení srdce, únava, dušnost, zrychlený tep a arytmie. Tyto příznaky mohou přetrvávat v důsledku poškození myokardu, srdečního zánětu nebo systémového poškození, které mohlo být způsobeno během infekce (121, 122). Přetrvávající poškození srdce u pacientů s těžkým průběhem onemocnění COVID-19, popsané v řadě studií (např. (123)), potvrzují tak i naše laboratorní výsledky.

Vzhledem k enormnímu množství nakažených jedinců v rámci celosvětové pandemie onemocnění COVID-19, a tedy i relativně velkého množství pacientů s prolongovaným průběhem nebo s možnými dlouhodobými následky, jsme vytvořili originální klasifikaci post-covidového postižení založenou na jednoduché analýze přítomnosti (či absence) alespoň jednoho z respiračních symptomů (dušnost, kašel, bolesti na hrudi) a alespoň jedné prokázané plicní patologie charakteristické pro postcovidové postižení (snížení plicní difúze, přítomnost ponámahové desaturace, radiologické poškození plic kompatibilní s post-covidovým postižením). Tato klasifikace byla navržena k rychlé stratifikaci pacienta po onemocnění COVID-19 na základě ambulantního vyšetření pneumologem, za použití běžně dostupných a rutinně používaných vyšetřovacích metod.

Klasifikace dělí pacienty na kategorii A – pacienti bez respiračních symptomů a bez post-covidového plicního postižení. Dále na kategorii B – pacienti se subjektivními respiračními symptomy, ale bez objektivně prokázaného plicního postižení. Do kategorie C jsou zařazeni pacienti bez respiračních symptomů, ale s plicním poškozením. V kategorii D jsou pacienti se symptomy a s objektivním plicním post-covid postižením. Pro komplexnost klasifikace jsme zavedli podkategorii E, do které jsou zařazeni pacienti s mimoplicními symptomy a dle charakteru a tíže těchto symptomů, je péče o tyto pacienty směřována k příslušnému specialistovi. Při aplikaci naší originální klasifikace na sledovaný soubor pacientů jsme prokázali její nezávislost na pohlaví, BMI, kuřácké anamnéze a plicních komorbiditách. Pozitivní korelace byla shledána pro věk a celkový komorbidní index (CCI),  $p < 0,001$ .

U pacientů po hospitalizaci (1. i 2. vlna COVID-19) bylo signifikantně více pacientů hodnoceno kategorií D (a to jak po 3, 6, tak i 12 měsících) a signifikantně méně kategorií A (také ve všech

kontrolách) v porovnání s pacienty ambulantními (z 1. i 2. vlny COVID-19,  $p < 0,001$ ). Při srovnání jednotlivých kategorií klasifikace (A-D) ve výsledcích funkční vyšetření plic, byla pozorována signifikantně nižší průměrná hodnota VC, FVC a TLC u pacientů v kategorii D ( $p < 0,001$ ). Tento staticky významný rozdíl byl pozorován u všech 3 ambulantních kontrol (tedy po 3, 6 a 12 měsících). Vliv plicních komorbidit (CHOPN, astma bronchiale, nebo jiné plicní onemocnění) prokázán nebyl. Při porovnání pacientů s mimoplicními symptomy (podkategorie E) byl staticky významně vyšší výskyt komorbidit (CCI) a anamnézy kouření. I zde byl překvapivě pozorován signifikantně nižší výsledek VC a FVC. Při porovnání výsledků vybraných laboratorních hodnot mezi kohortami pacientů dle klasifikace A-D je patrná signifikantně vyšší hodnota u parametru D-dimerů (DDI) v kategorii C a D po 3 měsících a v kategorii D po 6 i 12 měsících. Hodnota sérového albuminu (S\_ALB) je statisticky nižší v kohortě D po 3 i 6 měsících, ale po 12 měsících již rozdíl staticky významný není. Hodnoty sérového troponinu-T (S\_TnT) a sérové hladiny N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) jsou u kohorty D staticky významně vyšší, a to jak po 3, 6, tak 12 měsících. Tyto výsledky ukazují, že pomocí navržené klasifikace lze stratifikovat pacienty s klinicky závažnými post-covidovými následky, a to jak mezi pacienty po těžkém průběhu akutního onemocnění (hospitalizovanými), tak i mezi pacienty s primárně lehkým průběhem onemocnění COVID-19.

V rámci běžné klinické praxe v Centru post-covidové péče FN Hradec Králové jsme u pacientů s postcovidovými respiračními symptomy a plicním postižením (hodnoceny dle klasifikace kategorií D) často pozorovali nesprávnou mechaniku dýchání, omezené či asymetrické rozvíjení hrudního koše a zapojování pomocných nádechových svalů. Tito pacienti výrazně profitovali ze zavedené cílené respirační rehabilitace, která vedla ke zlepšení mechaniky dýchání, redukci respiračních symptomů, zlepšení plicní difúze a zvýšení plicních objemů (VC, FVC, TLC). Tato tvrzení vycházejí z našich klinických zkušeností a jsou v souladu i s výsledky jiných studií, které k zmírnění plicních následků COVID-19 doporučují intenzivní respirační fyzioterapii (110). U pacientů po COVID-19 vede fyzioterapie hrudníku, ve formě tréninku dýchacích svalů, tréninku bránice a protahovacího cvičení k prokazatelnému zlepšení plicních funkcí (FVC, TLco). Fyzioterapie také pomáhá zlepšit celkovou kondici, zlepšuje kvalitu života a snižuje příznaky úzkosti a deprese (116).

## 9. Závěry disertační práce

V našich studiích byl detailně popsán dopad onemocnění COVID-19 na relevantním vzorku populace z Královéhradeckého kraje, a to jak u pacientů s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 (léčení ambulantně), tak i u pacientů s průběhem těžkým (s nutností hospitalizace).

Na základě shromážděných dat a jejich analýz:

1. Byla detailně popsána časová evoluce respiračních symptomů a objektivních známek poškození struktury a funkce plic provázejících akutní a post-akutní fáze COVID-19.
2. Byl zjištěna korelace některých laboratorních parametrů s klinickým vývojem symptomů, jejich přetrváváním v čase. S-ALB, S-TnT NT-proBNP by mohly být považovány za markery těžkého průběhu onemocnění COVID-19.
3. Byly zjištěny signifikantní rozdíly v evoluci post-covidových symptomů a plicního poškození u kohorty hospitalizovaných a ambulantních pacientů.
4. Byli identifikováni starší pacienti s vysokým CCI a těžkým průběhem akutního onemocnění jako potenciální rizikové skupiny s ohledem na vznik post-covidového postižení.
5. Byla navržena originální klinická klasifikace (A-B-C-D/E) tíže post-covid postižení na základě ambulantního vyšetření pacienta pneumologem s využitím běžně dostupných metod a tato klasifikace byla ověřena a aplikována v podmínkách rutinní praxe.

Část výsledků disertační práce již byla publikována v časopisech Virology Journal a Acta Medicae a část je připravována k publikování. Další výsledky vycházející z provedené studie, jež ale nejsou obsahem této práce, byly již publikovány v několika dalších časopisech.

## 10. Seznam literatury

1. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>.  
[Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>.
2. [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1).  
[Available from: <https://covid19.who.int/>.
3. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020;26(4):506-10.
4. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442(7101):448-52.
5. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med*. 2009;7:30.
6. Kucharski AJ. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill*. 2015;20:14.
7. Wallinga P, Teunis J. Different Epidemic Curves for Severe Acute Respiratory Syndrome Reveal Similar Impacts of Control Measures. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):509-16.
8. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2228008.
9. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis. *JAMA Network Open*. 2021;4(12).
10. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/overview-of-covid-19/>.  
[Available from: [www.covid19treatmentguidelines.nih.gov](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov).
11. Kenneth McIntosh M. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features> 2023  
[Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>.
12. Oke J. <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/> 2020 [Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>.
13. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*. 2022;376:e069761.
14. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):Cd015477.
15. Bayani F, Hashkavaei NS, Arjmand S, Rezaei S, Uskoković V, Alijanianzadeh M, et al. An overview of the vaccine platforms to combat COVID-19 with a focus on the subunit vaccines. *Prog Biophys Mol Biol*. 2023;178:32-49.
16. Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:2508-17.
17. <https://www.avcr.cz/>. Přehledně: typy vakcín proti covidu-19, jejich fungování a účinnost 2022  
[Available from: <https://www.avcr.cz/cs/o-nas/aktuality/Prehledne-typy-vakcin-proti-covidu-19-jejich-fungovani-a-ucinnost/>.
18. <https://www.who.int/>. <https://www.who.int/> 2023 [Available from: <https://www.who.int/>.
19. <https://cs.wikipedia.org/>. 2023 [Available from: [https://cs.wikipedia.org/wiki/Pr%C5%AFb%C4%9Bh\\_pandemie\\_covidu-19\\_v\\_%C4%8Cesku](https://cs.wikipedia.org/wiki/Pr%C5%AFb%C4%9Bh_pandemie_covidu-19_v_%C4%8Cesku).
20. MZČR. onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19 2023 [Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>.
21. SZÚ. COVID-19: úvod, inkubační doba, původce a sezónnost onemocnění 2023 [Available from: <https://www.nzip.cz/clanek/447-covid-19-zakladni-informace>.

22. Hui DS, E IA, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-6.
23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
24. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):766-88.
25. Agency UHS. Investigation-of-sars-cov-2-variants-of-concern-variant-risk-assessments 2023 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-of-concern-variant-risk-assessments>].
26. Zhang W, Chua BY, Selva KJ, Kedzierski L, Ashhurst TM, Haycroft ER, et al. SARS-CoV-2 infection results in immune responses in the respiratory tract and peripheral blood that suggest mechanisms of disease severity. *Nat Commun.* 2022;13(1):2774.
27. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011;30(1):16-34.
28. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):291.
29. Yin X, Riva L, Pu Y, Martin-Sancho L, Kanamune J, Yamamoto Y, et al. MDA5 Governs the Innate Immune Response to SARS-CoV-2 in Lung Epithelial Cells. *Cell Rep.* 2021;34(2):108628.
30. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-24.
31. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202.
32. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937-42.
33. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol.* 2022;94(7):2969-76.
34. MZČR. 2023 [Available from: <https://ockovani.opendatalab.cz/statistiky>].
35. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1125246.
36. Lui G. Drug treatment of COVID-19 infection. *Curr Opin Pulm Med.* 2023;29(3):174-83.
37. Brat. Hospitalizační léčba COVID-19 2023 [Available from: [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz)].
38. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-20.
39. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408.
40. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790-8.
41. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e342-e9.
42. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-15.

43. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(13):1236-46.
44. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-96.
45. Wynia MK, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Davis CB, Kwan BM, et al. Real-World Evidence of Neutralizing Monoclonal Antibodies for Preventing Hospitalization and Mortality in COVID-19 Outpatients. *Chest*. 2023;163(5):1061-70.
46. Dryden-Peterson S, Kim A, Joyce MR, Johnson JA, Kim AY, Baden LR, et al. Bebtelovimab for High-Risk Outpatients With Early COVID-19 in a Large US Health System. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(11):ofac565.
47. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med*. 2023;388(1):89-91.
48. Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;30:100602.
49. Suzuki Y, Shibata Y, Minemura H, Nikaido T, Tanino Y, Fukuhara A, et al. Real-world clinical outcomes of treatment with molnupiravir for patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 during the Omicron variant pandemic. *Clin Exp Med*. 2022:1-9.
50. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(12):1681-93.
51. Chokkalingam AP, Hayden J, Goldman JD, Li H, Asubonteng J, Mozaffari E, et al. Association of Remdesivir Treatment With Mortality Among Hospitalized Adults With COVID-19 in the United States. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2244505.
52. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, et al. Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comparative Analysis of In-hospital All-cause Mortality in a Large Multicenter Observational Cohort. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e450-e8.
53. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Rogalska M, Kryńska JA, Kowalska J, Dutkiewicz E, et al. Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. *Pharmacol Rep*. 2022;74(6):1279-85.
54. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
55. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50.
56. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):222-38.
57. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(1):C1-C11.
58. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e7.
59. CDC. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. 2022.
60. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
61. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol*. 2021;93(2):673-4.

62. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023;15(3).
63. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C, Mendez M, et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr*. 2022;10:894204.
64. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-607.
65. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144.
66. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
67. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399-401.
68. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8.
69. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *Bmj*. 2020;370:m3489.
70. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75.
71. Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. *Cleve Clin J Med*. 2020.
72. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
73. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020;9:636.
74. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.
75. Anaya JM, Herrán M, Beltrán S, Rojas M. Is post-COVID syndrome an autoimmune disease? *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):653-66.
76. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Viol J*. 2022;19(1):158.
77. Ma MJ, Qiu SF, Cui XM, Ni M, Liu HJ, Ye RZ, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection in asymptomatic young adults. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):77.
78. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022;612(7941):758-63.
79. Buonsenso D, Piazza M, Boner AL, Bellanti JA. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(3):187-93.
80. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, Beltrão FEL, Ferreira ACF, Fortunato RS, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1041676.
81. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022;20(1):129.
82. Krishna BA, Lim EY, Mactavous L, Lyons PA, Doffinger R, Bradley JR, et al. Evidence of previous SARS-CoV-2 infection in seronegative patients with long COVID. *EBioMedicine*. 2022;81:104129.
83. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):666-82.
84. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103-12.

85. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, Jr., et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880-5.
86. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
87. Aymonnier K, Ng J, Fredenburgh LE, Zambrano-Vera K, Münzer P, Gutch S, et al. Inflammasome activation in neutrophils of patients with severe COVID-19. *Blood Adv*. 2022;6(7):2001-13.
88. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11).
89. Ladikou EE, Sivaloganathan H, Milne KM, Arter WE, Ramasamy R, Saad R, et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):e178-e82.
90. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):264-9.
91. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
92. Shashank MP, Prithvi SS, Ramith R. The Pathogenicity of MERS-CoV, SARS-CoV and SARS-CoV-2: A Comparative Overview. *Research Journal of Biotechnology*. 2021;16(1):182-92.
93. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):529-39.
94. Huntley CC, Patel K, Bushra S, Mobeen F, Armitage MN, Pye A, et al. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Erj Open Research*. 2022;8(2).
95. Khaswal A, Kumar V, Kumar S. Long-Term Health Consequences of SARS-CoV-2: Assumptions Based on SARS-CoV-1 and MERS-CoV Infections. *Diagnostics*. 2022;12(8).
96. Ramandi MMA, Yarmohammadi H, Beikmohammadi S, Fahimi BHH, Hatami F, Beydokhti H, et al. Comparison of the cardiovascular presentations, complications and outcomes following different coronaviruses' infection: A systematic review. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2021;13(2):92-101.
97. Kukla M, Skonieczna-Zydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Loniewski I, Lara LF, et al. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury-Systematic Review of the Existing Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5).
98. Silva GAD, da Silva SP, da Costa MAS, da Silva AR, Alves RRD, Tenorio F, et al. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 infections in pregnancy and fetal development. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020;49(10).
99. Kruckow KL, Zhao K, Bowdish DME, Orihuela CJ. Acute organ injury and long-term sequelae of severe pneumococcal infections. *Pneumonia (Nathan)*. 2023;15(1):5.
100. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396-8.
101. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koefman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57.
102. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-9.
103. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548-51.
104. Castranova V, Rabovsky J, Tucker JH, Miles PR. The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1988;93(3):472-83.
105. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
106. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.



107. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-46.
108. Ma Y, Deng J, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Long-Term Consequences of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2).
109. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576-8.
110. Sommer N, Schmeck B. [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med (Heidelb).* 2022;63(8):819-29.
111. Watanabe A, So M, Iwagami M, Fukunaga K, Takagi H, Kabata H, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2022;27(8):605-16.
112. Huntley CC, Patel K, Bil Bushra SE, Mobeen F, Armitage MN, Pye A, et al. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022;8(2).
113. Ora J, Zerillo B, De Marco P, Manzetti GM, De Guido I, Calzetta L, et al. Effects of SARS-CoV-2 Infection on Pulmonary Function Tests and Exercise Tolerance. *J Clin Med.* 2022;11(17).
114. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
115. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med.* 2021;181:106383.
116. Abdullahi A. Safety and Efficacy of Chest Physiotherapy in Patients With COVID-19: A Critical Review. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:454.
117. Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature.* 2021;599(7886):546-8.
118. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):43-55.
119. Rego LOS, Braga LLA, Vilas-Boas GS, Cardoso MSO, Duraes AR. Cardiovascular and Neurological Complications of COVID-19: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(8).
120. Shu HY, Wen Z, Li N, Zhang ZX, Ceesay BM, Peng YZ, et al. COVID-19 and Cardiovascular Diseases: From Cellular Mechanisms to Clinical Manifestations. *Aging and Disease.* 2023.
121. Lugo GA, Nizami H, Haniff F, Su LLY, Marsh D, Gupta S, et al. Possible Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19. *Current Cardiology Reviews.* 2023;19(2).
122. Valova T. Cardiovascular Complications in COVID-19. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics.* 2022;18(2):85-100.
123. Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Ambrosy AP, Slade JJ. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Current Atherosclerosis Reports.* 2022;24(7):563-70.
124. Kole C, Stefanou E, Karvelas N, Schizas D, Toutouzas KP. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2023.
125. Pruzansky AJ, Slade JJ, Stephenson M, Pursnani S. A Review of Cardiovascular Complications among Pregnant Patients with COVID-19. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2022;23(11).
126. Liu RY, Pan JB, Zhang CX, Sun XL. Cardiovascular Complications of COVID-19 Vaccines. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022;9.
127. Leowattana W, Leowattana T. COVID-19 vaccination and cardiac dysfunction. *World Journal of Cardiology.* 2022;14(6):343-54.

128. Chang YF, Lv GL, Liu C, Huang EW, Luo B. Cardiovascular safety of COVID-19 vaccines in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Vaccines*. 2023;22(1):25-34.
129. Parise RS, Govindarajulu M, Ramesh S, Thomas T, Moore T, Dhanasekaran M. COVID-19 induced renal injury differs from that in other viral-infections. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022;2(1):23-31.
130. Armaly Z, Kinaneh S, Skorecki K. Renal manifestations of COVID-19: Physiology and pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(6):1-24.
131. Armentano GM, Carneiro-Ramos MS. Effect of COVID-19 on cardiorenal axis: known or unknown universe? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2022;55.
132. Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, Pham AD, Ly EI, Brondeel KC, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2021;35(3):449-59.
133. Qamar MA, Kogut LM, Tebha SS, Arif A, Ninmol J, Abdul Razzaque MR, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis secondary to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(2):92-101.
134. Broła W, Wilski M. Neurological consequences of COVID-19. *Pharmacological Reports*. 2022;74(6):1208-22.
135. Patel UK, Mehta N, Patel A, Patel N, Ortiz JF, Khurana M, et al. Long-Term Neurological Sequelae Among Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus Journal of Medical Science*. 2022;14(9).
136. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Communications*. 2022;4(1).
137. Okrzeja J, Garkowski A, Kubas B, Moniuszko-Malinowska A. Imaging and neuropathological findings in patients with Post COVID-19 Neurological Syndrome-A review. *Frontiers in Neurology*. 2023;14.
138. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;434.
139. Mehrabani MM, Karvandi MS, Maafi P, Doroudian M. Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(6).
140. Unlu B, Simsek R, Kose SBE, Yirun A, Erkekoglu P. Neurological Effects of SARS-CoV-2 and Neurotoxicity of Antiviral Drugs Against COVID-19. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2022;22(2):213-31.
141. Zhang YY, Ren KD, Luo XJ, Peng J. COVID-19-induced neurological symptoms: focus on the role of metal ions. *Inflammopharmacology*. 2023;31(2):611-31.
142. Hosseini R, Askari N. A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. *European Journal of Medical Research*. 2023;28(1).
143. Nabizadeh F, Noori M, Rahmani S, Hosseini H. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2023;111:57-70.
144. Lange K, Matthies M, Firouzi-Memarpuri P, Homey B. COVID-19 and skin manifestations: overview of current literature. *Hautarzt*. 2022;73(4):291-7.
145. Masood W, Ahmad S, Khan NA, Shakir A, Rokni GR, Gold MH, et al. Pathobiology of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 and Their Management. *Viruses-Basel*. 2022;14(9).
146. Goyal PK, Mohammed TO, Mahmoud A, Zaidi A, Nguyen CV. COVID-19 infection leading to acute pustular dermatoses. *Archives of Dermatological Research*. 2023;315(4):685-97.
147. Pendlebury GA, Oro P, Haynes W, Merideth D, Bartling S, Bongiorno MA. The Impact of COVID-19 Pandemic on Dermatological Conditions: A Novel, Comprehensive Review. *Dermatopathology*. 2022;9(3):212-43.

148. Moscicka P. Body care activities and its consequences related to COVID-19 pandemic. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023;22(1):16-20.
149. Sarfraz Z, Sarfraz A, Sarfraz M, Felix M, Bernstein JA, Fonacier L, et al. Contact dermatitis due to personal protective equipment use and hygiene practices during the COVID-19 pandemic: A systematic review of case reports. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;74.
150. Akdas E, Ilter N. Dermatological adverse effects of COVID-19 vaccines. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology and Venerology*. 2022;56(4):147-53.
151. Avallone G, Quagliano P, Cavallo F, Rocuzzo G, Ribero S, Zalaudek I, et al. SARS-CoV-2 vaccine-related cutaneous manifestations: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2022;61(10):1187-204.
152. Zebardast A, Hasanzadeh A, Shiadeh SAE, Tourani M, Yahyapour Y. COVID-19: A trigger of autoimmune diseases. *Cell Biology International*. 2023;47(5):848-58.
153. Votto M, Castagnoli R, Marseglia GL, Licari A, Brambilla I. COVID-19 and autoimmune diseases: is there a connection? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2023;23(2):185-92.
154. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Kaushik A, Kujawska M, Batiha GES. Hemolytic anemia in COVID-19. *Annals of Hematology*. 2022;101(9):1887-95.
155. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2022;47.
156. Gildea D, Woo SM, O'Connor CE, Rangnekar AS. COVID-19-Associated Liver Injury. *Hepatic Medicine-Evidence and Research*. 2023;15:1-9.
157. Sgamato C, Rocco A, Compare D, Minieri S, Marchitto SA, Maurea S, et al. Autoimmune liver diseases and SARS-CoV-2. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(12):1838-51.
158. Samim MM, Dhar D, Goyal S, Dey T, Parvin N, Shah RD, et al. AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With COVID-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *Journal of Clinical Neurology*. 2022;18(6):692-710.
159. Chen Y, Xu ZW, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022;165(4):386-401.
160. Zheng H, Zhang T, Xu YY, Lu X, Sang XT. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
161. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, Rezaei N, Rostami MR, Moghadasi AN. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;62.
162. Jin SX, Lu XF, Xu CY. COVID-19 induces gastrointestinal symptoms and affects patients' prognosis. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(10).
163. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Human Pathology*. 2023;132:39-55.
164. Xue WJ, Honda M, Hibi T. Mechanisms of gastrointestinal barrier dysfunction in COVID-19 patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(15):2283-93.
165. Lewandowski K, Kaniewska M, Rosolowski M, Rydzewska G. Gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Gastroenterology Review-Przegląd Gastroenterologiczny*. 2023;18(1):61-6.
166. Ozkurt Z, Tanriverdi EC. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(4):1140-63.
167. Peshevska-Sekulovska M, Boeva I, Sekulovski M, Zashev M, Peruhova M. Gastrointestinal Ischemia-Stumbling Stone in COVID-19 Patients. *Gastroenterology Insights*. 2022;13(2):206-17.
168. Neag MA, Vulturar DM, Gherman D, Burlacu CC, Todea DA, Buzoianu AD. Gastrointestinal microbiota: A predictor of COVID-19 severity? *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(45):6328-44.
169. Negro A, Villa G, Rolandi S, Lucchini A, Bambi S. Gastrointestinal Bleeding in COVID-19 Patients A Rapid Review. *Gastroenterology Nursing*. 2022;45(4):267-75.
170. Papagiouvanni I, Kotoulas SC, Pataka A, Spyratos DG, Porpodis K, Boutou AK, et al. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(2):257-71.

171. Yang RQ, Feng JH, Wan H, Zeng XA, Ji P, Zhang JF. Liver injury associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2023;11.
172. Li PH, Liu Y, Cheng ZQ, Yu XR, Li YX. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;154.
173. Dawood RM, Salum GM, Abd El-Meguid M. The Impact of COVID-19 on Liver Injury. *American Journal of the Medical Sciences*. 2022;363(2):94-103.
174. Li XC, Wang WT, Yan SY, Zhao WP, Xiong H, Bao CP, et al. Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
175. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, Eftekhari M, Najari S, Mirsaiedi M, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
176. Roy A, Verma N, Singh S, Pradhan P, Taneja S, Singh M. Immune-mediated liver injury following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Hepatology Communications*. 2022;6(9):2513-22.
177. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35.
178. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
179. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
180. Knížek Z, Vodička J, Brothánková P, Shejbalová H. [Olfactory function in patients undergoing FESS for chronic rhinosinusitis]. *Cas Lek Cesk*. 2017;156(4):187-91.
181. Skala M, Svoboda M, Kopecky M, Kocova E, HyrsI M, Homolac M, et al. Heterogeneity of post-COVID impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. *Virology*. 2021;18(1):73.
182. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(26):841-6.
183. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med*. 2023;74:55-64.
184. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2036142.