

Poučení z pandemie covidu-19

Lochman I.^{1,2}, Thon V.^{2,3,4}, Šíma P.⁵

¹LKIS Spadia, Ostrava

²Ústav laboratorní medicíny LF OU, Ostrava

³RECETOX, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴AKIMED, Brno

⁵Laboratoř imunoterapie, Mikrobiologický ústav AV ČR Praha

SOUHRN

Počet diagnostikovaných a hlášených případů infekce virem SARS-CoV-2 vyvolávajícího onemocnění covid-19, které přerostlo v celosvětovou pandemii, zůstává zatím od května roku 2023, kdy Světová zdravotnická organizace vyhlásila její ukončení, ve všech zemích včetně České republiky trvale nízký. Je ale nutno říci, že opatření realizovaná v boji s touto infekcí nesplnila všechna očekávání. Přestože stále vznikají nové mutace viru, které mohou potenciálně vyvolávat onemocnění, ukazuje se, že většina lidí se s nimi naučila postupně spoluexistovat. Vzhledem k některým unikátním vlastnostem viru SARS-CoV-2 a jeho variant však budou stále existovat predisponovaní jedinci, kteří onemocní a bude nutné poskytnout jim jak hospitalizaci, tak i efektivní léčbu podpořenou a monitorovanou adekvátními laboratorními vyšetřeními. Tento článek je komentářem k této problematice a zabývá se především diagnostikou a péčí o jedince postižené tímto infekčním onemocněním v jeho časně fázi. Autorský překlad článku do anglické verze je dostupný na: <https://www.spadia.cz/media/2085/lessons-from-the-covid-19-pandemic.pdf>.

KLÍČOVÁ SLOVA

SARS-CoV-2 – covid-19 – aktuální stav – včasná léčba

ABSTRACT

Lochman I., Thon V., Šíma P.: Lessons from the COVID-19 pandemic

The numbers of diagnosed and reported cases of infection with the SARS-CoV-2 virus causing the disease COVID-19, which grew into a global pandemic, have remained consistently low in all countries, including the Czech Republic, since May 2023, when the World Health Organization declared an end to the pandemic. However, it must be said that the measures implemented to control this infection did not meet all expectations. Although new mutations of the virus that can potentially cause disease, continue to emerge, it appears that most people have gradually learned to coexist with them. However, due to some unique properties of the SARS-CoV-2 virus and its variants, there will still be predisposed individuals who will develop illness and need hospitalization along with effective treatment to be supported and monitored by adequate laboratory tests. This article is a commentary on this issue and deals primarily with the diagnosis and care of early-phase COVID-19 patients. Author's translation of the article into English is available at: <https://www.spadia.cz/media/2085/lessons-from-the-covid-19-pandemic.pdf>.

KEYWORDS

SARS-CoV-2 – COVID-19 – current status – timely treatment

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2024; 73(1): 51–58
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6254/20240123/136242>

INFEKCE VIREM SARS-CoV-2 A PANDEMIE COVIDU-19

V prosinci 2019 byla v čínském Wu-chanu identifikována řada případů relativně těžkého zápalu plic neznámé etiologie. To vyvolalo rychlou odezvu zdravotních úřadů, lékařů a výzkumných laboratoří, a vedlo k rychlému objevení původce onemocnění, nového druhu jednovláknových RNA virů z rodu *Coronavirus* (řád *Nidovirales*, podčeled *Orthocoronavirinae*), který byl označen jako SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus), tj. těžký akutní respi-

rační syndrom. V únoru 2020 nazvala Světová zdravotnická organizace (SZO) toto onemocnění jako covid-19 (CoronaVirus Disease 2019). Jako pandemické označila SZO covid-19 11. března 2020 a toto označení pro něj zrušila 5. května roku 2023. V 11. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí MKN, která byla schválena na 72. Světovém zdravotnickém zasedání v květnu 2019 a vstoupila v platnost dne 1. ledna 2022 s pětiletým přechodným obdobím pro reportování statistik příčin úmrtí, má sekce zahrnující SARS-CoV-2 infekci kód XN109 (<https://www.findacode.com/icd-11/code-243015485.html>).

Dnes je dostupné obrovské množství literatury zabývající se onemocněním covid-19, jež je vyvolána koronavirem SARS-CoV-2, a jeho léčbou. Poměrně aktuální přehled s odkazy na literaturu i pro širší veřejnost lze najít např. na <https://cs.wikipedia.org/wiki/Covid-19>.

Je rovněž třeba přiznat si, že během pandemie covidu-19 došlo k řadě chyb a omylů, z nichž alespoň některé je možné omluvit jen v prvních fázích onemocnění, a to zejména pro poměrně neznámé infekčního agens, rychlý nástup a masové šíření této infekce. V rozhovoru poskytnutém pro New York Times je rozebral a zhodnotil krátce po svém odchodu do důchodu koncem roku 2022 A. Fauci, šéf Národního institutu pro alergie a infekční nemoci USA [60]. Tyto počáteční chyby, které vedly nejen ke ztrátě důvěry k institucím pečujícím o veřejné zdraví, k prvním vyvinutým vakcínám, ale rovněž i k zbytečně velkým ekonomickým ztrátám, nebyly charakteristické jen pro USA, ale projevy se v podstatě celosvětově. K této nedůvěře přispěla i cenzura omezující zveřejňování názorů a diskusí, které se neztotožňovaly s oficiálními vládními názory jednotlivých zemí, jak řešit nastalou situaci. Zmínil to ve svém rozhovoru poskytnutému českému internetovému zpravodajskému webu Seznam zprávy 12. 2. 2023 profesor imunologie Jakub Abramson z Weizmannova institutu [56].

KORONAVIRY ZPŮSOBUJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ LIDÍ

Málo je známo, že o koronavirech jako původcích respiračních onemocnění se ví už bezmála sto let. V roce 1931 v Severní Dakotě došlo k masového úhynu kuřat. Původce tohoto onemocnění označovaného jako ptačí infekční bronchitida je virus (IBV, Infectious Bronchitis Virus), avšak tehdy nebyl přesněji identifikován. Bylo jen jisté, že to nebyla ani bakterie, ani nějaký druh toxinu [52]. Až o šest let později byl veterinárními mikrobiology F. Beaudettem a C. Hudsonem v New Jersey jako původce této ptačí bronchitidy objeven a dnes je řazen mezi viry rodu *Gammacoronavirus* [5, 18].

Po mnoho let se předpokládalo, že koronaviry jsou primárně spojeny s onemocněním dýchacího ústrojí a střev u zvířat. U savců to byly koronaviry převážně z rodu *Alphacoronavirus*, (u netopýřů, skotu, psů, koček a fretek) a u ptáků z rodu *Gammacoronavirus* (hlavně u drůbeže). To vše se změnilo na počátku roku 1960 poté, co vědci izolovali viry u lidí s neobvyklými vlastnostmi ve vzorcích pacientů s běžným nachlazením. První, označený B814, byl detegován v roce 1962 ve výtěrech z krku a z nosních výplachů u chlapců ve věku 12–17 let, kteří vykazovali příznaky běžného nachlazení týmem britských vědců vedených D. Tyrrellem. Virus B814 se posléze podařilo pěstovat v orgánových kulturách a prokázalo se, že po podání dobrovolníkům může vyvolat příznaky běžného nachlazení [29].

Je zde na místě třeba předeslat, že první lidský koronavirus byl doložen skotskou viroložkou J. D. Almei-

dovou pomocí imunoelektronové mikroskopie v roce 1964 [4].

Dosud bylo popsáno 7 koronavirů (hCoV), které vyvolávají onemocnění lidí [37, 50]. Postupně tak byly popsány hCoV 229E (popsán roku 1966), OC43 (1967), SARS (2002), NL63 (2004), HKU1 (2005), MERS (2012) a SARS-2 (2019).

SARS-CoV-2 vstupuje do těla postiženého jedince především přes sliznice respiračního a gastrointestinálního traktu prostřednictvím angiotensin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), který slouží v součinnosti s transmembránovou serinovou proteázou 2 (TMPRSS2) a heparan sulfát proteoglykany (HSPGs) také jako receptor hrotové (spike) oblasti SARS-CoV-2 [21, 30]. Kompetuje při tom s fyziologickou rolí ACE2, která spočívá v tom, že ACE2 štěpí vazokonstriktor angiotensin 2 (Ang II) za vzniku protizánětlivého cytoprotektivního peptidu angiotensinu 1–7 (Ang 1–7). Ten zbraňuje prostřednictvím receptoru spřaženého s G proteinem (MAS) patofyziologickým účinkům indukovaným Ang II prostřednictvím jeho receptorů, včetně vazokonstrikce, zánětu, hyperkoagulace a fibrózy.

SARS-CoV-2 soutěží o vazebná místa receptoru ACE2 a posouvá renin-angiotensinový systém (RAS) směrem k nadměrné expresi Ang II. To odpovídá řadě škodlivých projevů SARS-CoV-2 infekce [26]. Receptory ACE2 jsou exprimovány na buňkách řady tkání a orgánů, takže se dá říci, že jsou „všudypřítomné“. Zvláště výrazně jsou exprimovány na epiteliálních buňkách střeva, endoteliálních a buňkách hladké svaloviny krevních cév, srdce (epikardie, adipocyty, fibroblasty, myocyty, koronární tepny) a plic (makrofágy, bronchiální a tracheální epiteliální buňky typu 2). ACE2 však není jedinou receptorovou strukturou, prostřednictvím které může SARS-CoV-2 do buněk vstupovat [42]. Vstoupí-li virus do buňky, vyvolá postupně její destrukci včetně okolní tkáně doprovázené zánětem. Záleží na rozsahu tohoto poškození, kdy jsou poškozovány a ničeny i okolní buňky včetně receptorových a nervových zakončení. Jejich regenerace pak může trvat týdny, měsíce až roky. V té době již samotný virus v poškozené oblasti nemusí být zjištěn [64].

Závažnější problémy způsobily u lidí dosud jen SARS, MERS a SARS-2 varianty hCoV. SARS, se objevil v jižní Číně v roce 2002 a rychle se rozšířil do 28 dalších zemí. Do července 2003 bylo nakaženo více než 8 000 lidí a 774 zemřelo. Malá epidemie v roce 2004 zahrnovala pouze čtyři další případy. Tento koronavirus způsobuje horečku, bolesti hlavy a dýchací potíže, jako je kašel a dušnost.

Epidemie MERS vypukla v Saúdské Arábii v roce 2012. Téměř všechny z necelých 2 500 případů se týkaly lidí, kteří žili nebo cestovali na Blízký východ. Tento koronavirus se ukázal méně nakažlivý než jeho „bratranec“ SARS, ale jako smrtelnější, a zabil 858 lidí. Jeho respirační příznaky jsou stejné, ale může také způsobit selhání ledvin [48].

Za pozornost stojí také indicie, které ukazují na to, že betakoronavirus OC43 infikující mimo člověka (původce běžné rýmy) také hovězí dobytek mohl být původcem tzv. ruské chřipky, která v letech 1889–1892 zapříčinila úmrtí zhruba 1 miliónu z tehdejšího celosvětového počtu 1,5 miliardy lidí [6].

Charakteristika pandemie covidu-19, kterou v letech 2020–2023 vyvolal SARS-CoV-2, je uvedena v tabulce 1. Při hodnocení dat uvedených v této tabulce si musíme uvědomit, že za nemocné covidem-19 jsou označováni často i jedinci, kterým sice byla prokázána virová RNA nebo specifické virové antigeny z jeho hrotových struktur ve stěrech z nosohltanu, ale nepozorovali u sebe vůbec, nebo jen 2–3 dny trvající slabé příznaky covidu-19. Ukazuje se totiž, že velká část populace infikovaná virem SARS-CoV-2 prodělala tuto infekci bezpříznakově nebo jen s malými zdravotními problémy. Jen predisponovaní jedinci jsou postižení závažnějšími problémy, které se mohou objevit už po vystavení minimálnímu množství viru. Jejich predispozice může také záviset kromě genetických a fyziologických faktorů (komorbiditě) i na životním stylu, či způsobu stravování. Tito jedinci mohou mít také problémy spojené s postkovidovým syndromem (long covid, viz níže), případně i po vakcinaci proti SARS-CoV-2. Je však třeba zdůraznit, že vakcinace nebo prodělaná infekce SARS-CoV-2 může ochránit od těžkého průběhu druhotné infekce tímto virem i po řadu měsíců [1, 10, 13, 22, 33, 39, 53].

Ukázalo se, že hCoV mohou být řazeny mezi tzv. sezonní viry charakteristické pro chladnější zimní období společně s viry chřipky a RSV. Tyto viry mohou spolu soutěžit při „obsazování“ hostitele. Významnou úlohu zde hraje imunitní imprinting (viz níže) [40].

VAKČINY V PREVENCI INFEKCE SARS-CoV-2 A COVIDU-19

Velké naděje v prevenci covidu-19 a navození imunity proti SARS-CoV-2 se vkládaly především do RNA vakcín. Jejich příprava je relativně snadná, mohou být poměrně rychle a snadno modifikovány, a reagovat tak na mutace infekčního agens. Tyto typy vakcín indukují v imunokompetentních buňkách tvorbu proteinových segmentů hrotové (spike) oblasti nacházející se na povrchu viru SARS-CoV-2. Na tomto principu fungují dnes nejčastěji používané RNA vakcíny Pfizer a Moderna. Obsahují modifikovanou mRNA, která kóduje hrotový glykoprotein SARS-CoV-2 dodávaný ve formě lipidových nanočástic, aby jeho prostup do hostitelských buněk byl efektivnější [38]. Nanočástice jsou pak z místa aplikace vakcíny zanášeny tělním oběhem volně, či fagocytované prakticky do celého těla často s důsledkem nežádoucích účinků [44]. Slizniční imunitu, která je pro obranu proti viru zejména v počátečních fázích imunitní reakce nejdůležitější, však stimulují jen málo.

Musíme si uvědomit, že primární reakce napadeného organismu na porušení homeostázy je víceméně nespecifická a účastní se jí řada faktorů, které jsou produkovány a realizovány řadou buněk těla, které nepatří k buňkám vytvářeným během hematopoézy, tedy buňkami, které patří do klasického imunitního systému tak, jak jej dnes chápeme. Jsou to mechanismy mnohem starší, než je hematopoetický imunitní systém člověka [31, 36, 37]. Patří sem např. některé faktory komplementového systému [17, 30, 37] nebo sialoglycinové receptory mukózy s afinitou k SARS-CoV-2 tvořené během infekce [59] i faktory produkovány buňkami mikrobiomu [11].

Postupně se objevují práce, které dokládají, že u vnímavějších osob už jen sama vakcinace může vyvolat příznaky a obtíže jako infikující virus SARS-CoV-2 [20, 45]. Stejně tak, pravděpodobně díky postupující adaptaci tohoto viru na člověka, dochází ke snížení patogenity nově vznikajících monitorovaných variant tohoto viru klasifikovaných podle ECDC (European Centre of Disease prevention and Control) jako VOC (Variants Of Concern). Ty už nezpůsobují závažnější průběh onemocnění covidem-19 než varianty starší, které tyto nové varianty postupně vytlačují [2, 24, 61].

IMUNITNÍ SYSTÉM A SARS-CoV-2 INFEKCE

Jak se v současné době prokazuje, neefektivněji a nejdéle chrání zatím před proděláním covidu-19 s těžším průběhem při opětovné nákaze SARS-CoV-2 imunita, která vzniká:

- a) po vakcinaci současnými vakcínami před proděláním nebo po proděláním infekce, nebo
- b) v době první vakcinace SARS-CoV-2 u naivních pacientů pak opakovaná vakcinace dvěma různými vakcínami, která bývá označována jako hybridní vakcinace [15].

SARS-CoV-2 je slizniční infekce. V současné době parenterálně podávané RNA vakcíny však indukují jen krátkodobou, a především systémovou ochranu, pokud se virus přes sliznice dostane dovnitř napadeného organismu. Jak ukázalo monitorování sérových koncentrací protilátek a buněčné IGRA testy (Interferon Gamma Releasing Assays) častá revakcinace vede k oslabení reaktivity imunitního systému, a to zvláště u osob s dostatečnou koncentrací sérových protilátek nebo vysokou reaktivitou IGRA testů [7, 9, 23, 35].

Dalším možným typem efektivní imunity proti covidu-19 může být tzv. vyškolená imunita (trained immunity), nazývaná také „vrozená imunologická paměť“. Nedávno se prokázalo, že nejen adaptivní, získaná neboli specifická imunita má imunologickou paměť, ale má ji rovněž imunita konstitutivní, přirozená neboli nespecifická [58]. Na rozdíl od imunity adaptivní, vrozená imunita rozpoznává cizí struktury pomocí zárodečně kódovaných molekulárních senzorů, tzv. receptory rozpoznávající vzory PRR (Pattern Recognition Receptors)

[31, 37], které se vyvíjejí dříve než imunokompetentní tkáň, buňky a efektorové mechanismy imunity adaptivní. PRR jsou exprimovány hlavně na makrofázích, monocitech, neutrofilech a epiteliálních a dendritických buňkách, a váží se na molekulární struktury exprimované na površích patogenních organismů, které potenciálně ohrožují integritu jednotlivce, což jsou vlastně molekulární struktury nesené patogenními organismy, případně jejich produkty (toxiny), které jsou označovány shrnujícím názvem PAMP (Pathogen-Associated-Molecular-Patterns [46]). Vazba PRR s PAMP pak vyvolává efektivní fagocytózu a produkci cytokinů, enzymů a kyslíkových radikálů zabíjejících případně neutralizujících jeho produkty. Takto indukovaná vyškolená imunita se může pak stát účinnou preventivní antivirovou ochranou infekce SARS-CoV-2 [17, 43].

V kontextu s tím, že funkce imunitního systému není založena na přísné specifitě, a že primární imunitní odpověď je v zásadě nespecifická, bylo proto významné i naše zjištění, že u 20 z 24 jedinců zařazených do studií (83 %), které byly prováděny v rámci verifikace testů zaváděných postupně do laboratorní diagnostiky v laboratořích Spadia, byly soupravou Euroline anti-SARS-CoV-2 Profile (IgG) opakovaně prokázány protilátky alespoň proti jednomu nebo několika nukleokapsidovým (NC) antigenům lidských koronavirů HKU1, OC43, NL63 a 229E, které dnes nezpůsobují závažné respirační infekce a protilátky proti nim se běžně nevyšetřují. Lze tedy předpokládat, že značná část populace je před setkáním se SARS-CoV-2 preimunizována alespoň některým z těchto virů [33]. To souhlasí i s výsledky práce Dugase et al. [14].

V návaznosti na infekci SARS-CoV-2, pokud se virus dostane přes sliznice do nitra postiženého a vnímavého organismu, může vzniknout postinfekční syndrom označovaný také jako tzv. Long COVID neboli PCC (Post COVID Conditions), PASC (post-acute sequelae of SARS CoV-2 infection), což je označení stavu, kdy příznaky, které se objeví po zotavení z akutního covidu-19, přetrvávají týdny, měsíce nebo dokonce roky bez jiného vysvětlení. Příznaky, jako je chronická bolest, „mozková mlha“, dušnost, bolest na hrudi, intenzivní únava, ztráta čichu nebo chuti aj. mohou být pro postiženého jedince vysilující a stresující. Tyto příznaky závisí na tom, která část organismu člověka je postižena [13]. Vzhledem k rozmanitosti příznaků onemocnění Long COVID je i jeho léčba složitá a musí být individuálně přizpůsobována. Ukázalo se, že příznaky Long COVID je postiženo až 10 % Američanů, kteří prodělali infekci variantou Omicron [55].

Klíčovým zdrojem ochranné imunity proti patogenům je imunitní paměť. Expozice virovým antigenům, včetně koronavirů vyvolávajících onemocnění u lidí (hCoV), se indukuje během infekce a/nebo vakcinace výraznou imunologickou paměť (imunitní imprinting). Nevýhoda imunitního imprintingu je, že může omezit tvorbu *de novo* imunitní odpovědi proti nové variantě infekce nebo reakce na vakcíny nové generace. Imunitní imprinting u infekce hCoV je zatím evidován a zkou-

mán především u B lymfocytů [24]. Imunitní imprinting byl poprvé pojmenován jako „původní antigenní hřích“ u viru chřipky americkým mikrobiologem a epidemiologem Thomasem Francisem již v roce 1960 [19].

I když už dnes víme o infekci SARS-CoV-2 a jí vyvolávanému onemocnění covidem-19 mnoho, stále ještě zbývá odkrýt mnoho tajů a nejasností. Je zapotřebí doplnit znalosti o chování viru po jeho průniku dovnitř napadené buňky, implementaci jeho RNA do ribozomů endoplazmatického retikula, sestavování funkčního nukleokapsidu a uvolnění funkčního virionu z postižené buňky. Ukázalo se, že virus není při infekci příliš efektivní. Poměr mezi kopiemi RNA měřenými RT-PCR a počtem infekčních jednotek měřených v TCID50 je ~104. Tedy jen desetiny promile virové RNA potřebné a prokazatelné uvnitř jednotlivých orgánů napadeného organismu je nakonec uvolněno ve formě virionů detekovatelných funkčními plakovými technikami [51]. Mechanismy, které dovolují nebo zabraňují viru infikovat buňky se také teprve upřesňují [47].

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA A PÉČE O PACIENTY V ČASNÝCH STADIÍCH INFEKCE SARS-CoV-2 A COVID-19

Od vzniku pandemie covidu-19 se výrazně změnila možnost laboratorní diagnostiky SARS-CoV-2 infekce. Je dostupná řada testů různých výrobců schválených kompetentními orgány jako IVD (In Vitro Diagnostika). Chybí však vzájemná harmonizace výsledků těchto testů, a proto je pro interpretaci jejich výsledků zapotřebí brát v úvahu jak jejich analytické, tak klinické charakteristiky. To však není pro srovnávání výsledků stanovených v různých laboratořích snadné. Také se od doby vrcholící pandemie v mnohém změnila požadavky na počty jednotlivých laboratorních vyšetření. Zatímco v letech 2021 a 2022 bylo zapotřebí vyšetřovat až stovky vzorků denně metodami PCR nebo imunoanalytickými testy, dnes už se vyšetřuje maximálně jen několik desítek vzorků týdně. Avšak vzhledem k tomu, že u predisponovaných nebo vnímavějších jedinců může infekce SARS-CoV-2 stále vyvolávat vážné komplikace, je nutné věnovat se diagnostice onemocnění i nadále a maximálně využívat veškeré současné možnosti a znalosti. Abychom získali potřebné informace, je zapotřebí používat adekvátní testy. Nejčastěji používané sérologické testy stanovující IgG protilátky proti hrotovým antigenům SARS-CoV-2 dnes při proočkovanosti, přirozené proměnlivosti populace, stále se měnícím novým aktuálním infikujícím variantám viru a existenci imunitního imprintingu ztrácejí informační hodnotu. O nedávno proběhlé nebo probíhající infekci vypovídají lépe sérové IgA protilátky, které většinou dobře korelují se sekrečními IgA. Zda se jednalo o přirozenou infekci, nebo odpověď na vakcínu pomůže rozlišit při konstrukci současných vakcín vycházejících z hrotových (spike) antigenů viru

stanovení IgG a IgA protilátek proti nukleokapsidovým antigenům, popř. stanovení z těchto antigenů samotných v séru. Antigenní složení nukleokapsidu VOC navíc nepodléhá takové variabilitě jako hrotová oblast viru.

Jak jsme uvedli v předchozí práci [33], laboratorní diagnostika musí být dobře dostupná, levná a rychlá. Lékař by měl znát výsledek tohoto vyšetření týž den, kdy mu pacient sdělil své potíže. Ideální by proto bylo, kdyby mohla být provedena přímo v ordinaci lékaře nebo v diagnostické laboratoři, která je pacientovi snadno dostupná. Diagnostika by také měla být prováděna verifikovanými testy. V ordinaci lékaře by jako optimální měly být využity tzv. POCT testy (Point of Care Test), které poskytnou výsledek obvykle do 20 minut po odběru vzorku od pacienta. Jako příklad takového dostupného testu je HIT-180 Analysis System (<https://www.biouhan.com/AgS/index.aspx>), který umožňuje s dostatečnou citlivostí stanovovat antigeny SARS-CoV-2 ve stěrech z nosohltanu, nukleokapsidové antigeny a IgG protilátky proti hrotovým antigenům v kapce krve, séra, či plazmy. Na základě anamnézy a výsledků vyšetření pak může lékař bezprostředně zjistit aktuální stav potenciálně infikovaného pacienta a doporučit vhodný postup léčby.

Pokud pacient přijde k lékaři na počátku infekce (pozitivní stěry z nosohltanu a zjištěná koncentrace nukleokapsidového antigenu v krevních vzorcích je nižší než 100 pg/ml), pak je nejdůležitější co nejrychleji odstranit virus ze sliznic. Efektivní se ukázala inhalace horké páry, nicméně nelze ji doporučit jako standardní postup. Pro inaktivaci viru by bylo totiž nutné aplikovat páru horkou alespoň 55 °C, a to po dobu cca 20 minut [3, 8, 49], avšak překročení takto vysoké teploty by mohla sliznici nosní dutiny vážně poškodit.

Nabízí se však efektivnější a prakticky nepoškozující způsob inaktivace viru. Virus je totiž ve vysokých koncentracích vylučován také do slin, proto může být v běžné klinické praxi inaktivován a eliminován pomocí dezinfekce ústní dutiny a nosohltanu např. jodovaným povidonem ve formě kloktadla, několikrát denně. Příznaky by měly ustoupit do 3. až 5. dne po zahájení léčby, virus na sliznicích by neměl být prokazatelný a rovněž koncentrace nukleokapsidového antigenu v krvi by zhruba do 7. dne měla klesnout pod hranici 100 pg/ml. V rámci podpůrné léčby by pacienti měli hned od objevení se prvních příznaků onemocnění začít užívat léčbu N-acetylcysteinem, vitaminem D3 a vitaminem C, a to po dobu 5–7 dní. Z potenciálně vhodných antivirotik pro domácí léčbu jsou u nás dostupné paxlovid a lagevrio. Oba přípravky však mají indikační omezení a měly být pro to i vzhledem k ceně používány spíše jen při hospitalizaci za monitorování koncentrace nucleokapsidových antigenů v séru, aby se sledovala jejich účinnost. Oficiální cena léčebné kúry paxlovidu není u nás známa, podle zahraničních údajů by to mohlo být cca 1 390 USD. Cena léčebné kúry lagevria je cca 18 150 Kč. Existují však přípravky, které byly vyvinuty pro léčbu jiných infekčních včetně virových onemocnění a jsou vhodné i pro léčbu

covidu-19 už od jeho časných projevů [36, 46]. Jedním z komplexních imunoregulatorů zánětu vhodným pro včasnou léčbu a prevenci postinfekčního syndromu je např. perorálně podávaný montelukast, který má výborný bezpečnostní profil a je dlouhodobě používán [30]. Lze jen doufat, že se i u nás objeví cílenější a cenově dostupná antivirotika použitelná pro domácí léčbu SARS-CoV-2 infekce, jak je to navrhováno v zahraničí [12].

ZÁVĚR

V tomto přehledu jsme ukázali, že i v současné době je zapotřebí věnovat jedincům s příznaky onemocnění covidem-19 náležitou pozornost a péči, a to už od jejich prvních projevů. Léčení by nemělo být nákladné a mělo by být široce aplikovatelné. Bohužel dnes ještě není možné ve screeningu rutinně používat vyšetřovací metody, které by vytypovávaly jedince se zvýšenou náchylností k SARS-CoV-2 infekci a těžšímu průběhu covidu-19 kvůli jejich pracovní i ekonomické náročnosti.

Podle rozhodnutí SZO z května roku 2023 sice už pandemie covidu-19 nepředstavuje stav nouze v mezinárodním měřítku, ale přesto je nutné vzít do úvahy mutační variabilitu koronaviřů, a to nejen těch, které byly dosud identifikovány jako původci onemocnění člověka, ale počítat i s druhy koronaviřů vyvolávajících onemocnění zvířat, protože se mohou potenciálně šířit formou aerosolů z původních zdrojů.

Z tohoto důvodu by problematika infekčních onemocnění vyvolaných koronaviry neměla být v žádném případě odsunována na vedlejší kolej. Je proto potřeba uvážít hlavně dva aspekty:

- Šíření infekčních chorob z přírodních rezervoárů zastavením rizikových *gain-of-function* (GOF) laboratorních virových experimentů celosvětově.

Z původců infekčních chorob, zejména virových, známe jen nepatrnou část. Neznáme nejen jejich cykly v přírodě a potenciální přenašeče, natož jejich mezipřenositele a způsoby přenosu mezi nimi. Jako příklad podezříváných živočišných zdrojů koronaviřů lze uvést některé druhy netopýrů rodu *Rhinolopus* [63]. Neznáme také další možné druhy variant koronaviřů, kterých za poslední dobu byla objevena celá řada [57].

- Jak dokazuje bleskové rozšíření minulé pandemie, stále přetrvává možnost nového vzplanutí onemocnění covidem-19 (nebo jejích nových variant), a to díky stále vzrůstající migrační aktivitě lidí mezi kontinenty a navzdory všem moderním hygienickým opatřením.

Autoři proto zdůrazňují, i když je tomuto onemocnění věnována v současné době stále menší pozornost, že je i nadále důležité věnovat zvýšenou pozornost a odpovídající péči, včetně včasné léčby, lidem postiženým infekcí SARS-CoV-2 i postinfekčním syndromem, přičemž by se mělo využívat údajů, které byly během proběhlé pandemie získány a jsou postupně stále doplňovány (tab. 1).

Tabulka 1. Pandemie covidu-19**Table 1.** COVID-19 pandemic

	Počty případů k 26. 5. 2023		Počty případů k 27. 9. 2023	
	svět	Česko	svět	Česko
Onemocnění	690 913 305	4 642 716	695 817 426	4 650 112
Úmrtí	6 895 349	42 810	6 920 337	42 843
Uzdravených	663 428 530	4 599 609	667 826 598	4 604 202
Aktivních případů	20 589 426	297	21 070 491	3 067 (7)
Celková populace	8 040 077 455	10 736 784	8 063 100 170	10 495 295
% úmrtí z onemocnělých	1,00	0,92	0,99	0,92
% uzdravených z onemocnělých	96,02	99,07	95,98	99,01
% aktivních případů z celkové populace	0,26	< 0,01	0,26	0,03
% onemocnělých z celkové populace	8,59	43,24	8,63	44,31

Číslo 7 v závorce udává počet hospitalizovaných pacientů s těžším průběhem.

Převzato a upraveno z <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

The number 7 in brackets indicates the number of hospitalized patients with a more severe course.

Taken and modified from <https://www.worldometers.info/coronavirus>.

LITERATURA

- Abbasi J. Genetic Explanation for Why Some People Had Asymptomatic COVID-19. *JAMA*, published online August 02, 2023. doi:10.1001/jama.2023.14703.
- Abbasi J. What to Know About EG.5, the Latest SARS-CoV-2 "Variant of Interest". *JAMA*, Published online 2023. doi:10.1001/jama.2023.16498.
- Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. *Transbound Emerg Dis.*, 2020, 202;68(2):296–312. doi: 10.1111/tbed.13707. PMID: 32603505; PMCID: PMC7361302.
- Almeida JD, Tyrrell, DAJ. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses, that grow in organ culture. *J. Gen. Virol.*, 1967;1:175–178.
- Baudette FR, Hudson CB. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc.*, 1937;90:51–58.
- Berche P. The enigma of the 1889 Russian flu pandemic: A coronavirus? *La Presse Médicale*, 2022;51(3):104111. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104111. PMID: 35124103; PMCID: PMC8813723.
- Bhattacharya D. Instructing durable humoral immunity for COVID-19 and other vaccineable diseases. *Immunity*, 2022;55:945–964. doi: 10.1016/j.immuni.2022.05.004. PMID: 35637104; PMCID: PMC9085459.
- Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, et al. SARS-CoV-2 is rapidly inactivated at high temperature. *Environ Chem Lett.*, 2021;19(2):1773–1777. doi: 10.1007/s10311-021-01187-x. PMID: 33551702; PMCID: PMC7856623.
- Bogeska R, Mokecin AM, Kaschutnik P, et al. Inflammatory exposure drives long-lived impairment of hematopoietic stem cell self-renewal activity and accelerated aging. *Cell Stem Cell*, 2022;29(8):1273–1284.e8. doi: 10.1016/j.stem.2022.06.012. PMID: 35858618; PMCID: PMC9357150.
- Cappadona C, Rimoldi V, Paraboschi EM, Asselta R. Genetic susceptibility to severe COVID-19. *Infect Genet Evol.*, 2023;110:105426. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105426. PMID: 36934789; PMCID: PMC10022467.
- Chen P, Wu M, He Y, et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Sig Transduct Target Ther*, 2023;8: 237. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01510-8](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01510-8).
- Chew KW, Malani PN, Gandhi RT. COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients – Updates and Future Directions. *JAMA*, Published online September 29, 2023. doi:10.1001/jama.2023.19542.
- D'Antonio M, Nguyen JP, Arthur TD, et al. SARS-CoV-2 susceptibility and COVID-19 disease severity are associated with genetic variants affecting gene expression in a variety of tissues. *Cell Reports*, 2021;37(7):110020 10.1016/j.celrep.2022.110968. Erratum for: *Cell Rep*, 2021;37(7):110020. PMID: 35705058; PMCID: PMC9195561.
- Dugas M, Grote-Westrics T, Vollenberg R. et al. Less severe course of COVID-19 is associated with elevated levels of antibodies against seasonal coronaviruses OC43 and HKU1 (HCoV OC43 and HCoV HKU1). *Int J Infect Dis*, 2021;105:304–306. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.085. PMID: 33636357; PMCID: PMC7901274.
- Why hybrid immunity is so triggering. *Lancet Infectious Diseases*, 2022;22(12):1649. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00746-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00746-0).
- Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space. *Immunol Rev*, 2016;274(1):9–15. doi: 10.1111/imr.12474. PMID: 27782327; PMCID: PMC5108576
- Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020;117:17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117.
- Fabricant J. The early history of infectious bronchitis. *Avian Dis*, 1998;42(4):648–650. Dostupné na [www: https://doi.org/10.2307/1592697](https://doi.org/10.2307/1592697).
- Francis T Jr. On the Doctrine of Original Antigenic Sin. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 1960;104(6):572–578.
- Goddard K, Lewis N, Fireman B, et al. Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Vaccine*, 2022;40(35):5153–5159. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.007. PMID: 35902278; PMCID: PMC9273527.
- Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *J Pharm Pharm Sci*, 2021;24:84–93. doi: 10.18433/jpps31455. PMID: 33626315.
- Gupta K, Kaur G, Pathak T, Banerjee I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene*, 2022;30,844:146790. doi: 10.1016/j.gene.2022.146790. PMID: 35987511; PMCID: PMC9384365.
- Harne R, Williams B, Abdelal HFM, et al. SARS-CoV-2 infection and immune responses. *AIMS Microbiol.*, 2023;9(2):245–276. doi: 10.3934/microbiol.2023015. PMID: 37091818; PMCID: PMC10113164.
- Harris E. CDC Assesses Risk From BA.2.86, Highly Mutated COVID-19 Variant. *JAMA*, 2023. doi:10.1001/jama.2023.16105.

25. Henry C, Palm AE, Krammer F, Wilson PC. From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine. *Trends Immunol.*, 2018;39(1):70–79. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003. PMID: 28867526; PMCID: PMC5748348.
26. Hersh EV, Wolff M, Moore PA, Theken KN, Daniell H. A Pair of “ACEs”. *J Dent Res.*, 2022;101(1):5–10. doi: 10.1177/00220345211047510. PMID: 34689655; PMCID: PMC8721725.
27. Hess C, Kemper C. Complement-Mediated Regulation of Metabolism and Basic Cellular Processes. *Immunity*, 2016;45(2):240–254. doi: 10.1016/j.immuni.2016.08.003. PMID: 27533012; PMCID: PMC5019180.
28. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Evolution of the innate immune system. Dostupné na www: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27138/>.
29. Kendall EJ, Bynoe ML, Tyrell DAJ. Virus isolation from common colds occurring in a residential school. *British Med J.*, 1962;2:82–86. doi: 10.1136/bmj.2.5297.82. PMC 1925312. PMID 14455113.
30. Kim SH, Kearns FL, Rosenfeld MA, et al. SARS-CoV-2 evolved variants optimize binding to cellular glycocalyx. *Cell Rep Phys Sci.*, 2023;4(4):101346. doi: 10.1016/j.xcrp.2023.101346. PMID: 37077408; PMCID: PMC10080732.
31. Kumar H, Kawai, T, Akira, S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*, 2011;30:16–34. doi:10.3109/08830185.2010.529976.
32. Lochman I, Kratochvíla J, Friedecký B. Laboratorní diagnostika COVID-19. *Klin. Biochem. Metab.*, 2020; 28/49(3):93–96.
33. Lochman I, Thon V, Kratochvíla J. Možnosti péče o jedince postižené infekcí SARS-CoV-2. *Klin. Biochem. Metab.*, 2023;31(52):37–47. Dostupné na www: https://casopiskbm.cz/wp-content/uploads/KBM/22023/obsah_223/KBM_2_2023_3.pdf. In Czech, Full English version available at: <https://www.spadia.cz/media/2085/CareoptionsforindividualsaffectedbySARS-CoV-2infection.pdf>.
34. Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, Trouw LA. Production of complement components by cells of the immune system. *Clin Exp Immunol.*, 2017;188(2):183–194. doi: 10.1111/cei.12952. PMID: 28249350; PMCID: PMC5383442.
35. Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, et al. Insights for COVID-19 in 2023. *Rev Esp Quimioter.*, 2023;36(2):114–124. doi: 10.37201/req/122.2022. PMID: 36510683; PMCID: PMC10066911.
36. Maurya SK, Bhattacharya A, Shukla P, Mishra R. Insights on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Possible Treatment of COVID-19 Infection. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci.*, 2022;92(3):485–493. doi: 10.1007/s40011-021-01319-x. PMID: 35068664; PMCID: PMC8761055.
37. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev*, 2000;173:89–97. doi:10.1034/j.1600-065x.2000.
38. Mirtaleb MS, Falak R, Heshmatnia J, et al. An insight overview on COVID-19 mRNA vaccines: Advantageous, pharmacology, mechanism of action, and prospective considerations. *Int Immunopharmacol.*, 2023;117:109934. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109934. PMID: 36867924; PMCID: PMC9968612.
39. Mitchell R, Cayen J, Thampi N, et al. Trends in Severe Outcomes Among Adult and Pediatric Patients Hospitalized With COVID-19 in the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, March 2020 to May 2022. *JAMA Netw Open*, 2023;6(4):e239050. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.9050.
40. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.*, 2020;29,7(1):83–101. doi: 10.1146/annurev-virology-012420-022445. PMID: 32196426.
41. Mulabbi EN, Twyongyere R, Byarugaba DK. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses. *Onderstepoort J Vet Res.*, 2021;88(1):e1–e8. doi: 10.4102/ojvr.v88i1.1872. PMID: 33567843; PMCID: PMC7876959.
42. Nassar A, Ibrahim IM, Amin FG, et al. A Review of Human Coronaviruses' Receptors: The Host-Cell Targets for the Crown Bearing Viruses. *Molecules*, 2021; 26:6455. Dostupné na www: <https://doi.org/10.3390/molecules26216455>.
43. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtiss N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, Bonten M. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell*, 2020;181:969–977. doi:10.1016/j.cell.2020.04.042. PMID: 32437659.
44. Nushida H, Ito A, Kurata H, et al. A case of fatal multi-organ inflammation following COVID-19 vaccination. 2023;63:102244. Dostupné na www: <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2023.102244>.
45. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*, 2022;327(4):331–340. doi:10.1001/jama.2021.24110.
46. Perico N, Cortinovis M, Suter F, Remuzzi G. Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents. *Lancet Infect Dis.*, 2023;23(1):e22–e33. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00433-9. PMID: 36030796; PMCID: PMC9411261.
47. Prasad V, Cerikan B, Stahl Y, et al. Enhanced SARS-CoV-2 entry via UPR-dependent AMPK-related kinase NUA2. *Molecular Cell*, 2023;83:2559–2577. Dostupné na www: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.06.020>.
48. Rath L. Coronavirus History. *The Scientist*, 2022. Dostupné na www: <https://www.webmd.com/covid/coronavirus-history#:~:text=Scientists%20first%20identified%20a%20human,Seven%20coronaviruses%20can%20infect%20humans>.
49. Riddell S, Goldie S, Hill A, et al. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology*, 2020;17:145. Dostupné na www: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7>.
50. Santoni G, Cardinali C, Morelli MB, Santoni M, Nabissi M, Amanitini C. Danger- and pathogen-associated molecular patterns recognition by pattern-recognition receptors and ion channels of the transient receptor potential family triggers the inflammatory activation in immune cells and sensory neurons. *J Neuroinflammation*, 2015;12:21. doi: 10.1186/s12974-015-0239-2.
51. Sender R, Bar-On YM, Gleizer S, Bernshtein B, et al. The total number and mass of SARS-CoV-2 virions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021;118(25):e2024815118. doi: 10.1073/pnas.2024815118. PMID: 34083352; PMCID: PMC8237675.
52. Schalk AF, Hawn MT. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *J Amer Vet Assoc*, 1931;78:413–420.
53. Srivastava A, Hollenbach JA. The immunogenetics of COVID-19. *Immunogenetics*, 2023; 75:309–320. Dostupné na www: <https://doi.org/10.1007/s00251-022-01284-3>.
54. Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. *J Clin Virol*, 2022;155:105246. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105246. PMID: 35930858; PMCID: PMC9301904.
55. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 2023:E1–E13. doi:10.1001/jama.2023.8823.
56. Válková Z. Imunolog: Babičky léčily kysaným zelím. Neřeknu, že je to blbost. *Seznam zprávy*, 12.2.2023, in Czech. Dostupné na www: <https://www.seznamzpravy.cz/clanek/tech-technologie-veda-imunolog-babicky-lecily-kysanym-zelim-nereknu-ze-je-to-blbost-225372>.
57. Valitutto MT, Aung O, Tun KYN, Vodzak ME, et al. Detection of novel coronaviruses in bats in Myanmar. *Plos One*, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0230802.
58. Větvička V, Šíma P, Vannucci L. Trained immunity as an adaptive branch of innate immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22. Dostupné na www: <https://doi.org/10.3390/ijms221910684>.
59. Wallace LE, Liu MM, van Kuppeveld FJM, de Vries E, Cornelis AM, de Haan CAM. Respiratory mucus as a virus-host range determinant. *Trends in Microbiology*, 2021;29(11): 983–992. Dostupné na www: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.014>.
60. Wallace-Wells D. Dr. Fauci Looks Back: Something Clearly Went Wrong. *New York Times*, 04.24.2023. Dostupné na www: <https://www.nytimes.com/interactive/2023/04/24/magazine/dr-fauci-pandemic.html>.
61. Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*, 2023;186(2):279–286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018. PMID: 36580913; PMCID: PMC9747694.
62. Williams S. A Brief History of Human Coronaviruses. *The Scientist*, 2020. Dostupné na www: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/a-brief-history-of-human-coronaviruses-67600>.

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

63. Xu J, Zhao S, Teng T, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, 2020; 12(2):244. Dostupné na [www: https://doi.org/10.3390/v12020244](https://doi.org/10.3390/v12020244).
 64. Yao Q, Doyle ME, Liu QR, et al. Long-Term Dysfunction of Taste Papillae in Sars-CoV-2. *NEJM*, 2023:1–11. doi: 10.1056/EVI-Doa2300046.
 65. Zhou Z, Barrett J, He X. Immune Imprinting and Implications for COVID-19. *Vaccines*, 2023;11:875. Dostupné na [www: https://doi.org/10.3390/vaccines11040875](https://doi.org/10.3390/vaccines11040875).
-

Do redakce došlo 16. 10. 2023.

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Ivo Lochman, CSc.

Spadia Lab.

Dr. Martinka 7

730 00 Ostrava – Hrabůvka

e-mail: ivo.lochman@spadia.cz