

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

PostCOVID postižení se zaměřením na respirační systém

Mikuláš Skála

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové
2023
Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

Disertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Plicní klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Mikuláš Skála
Plicní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Školitel: doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Plicní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Oponenti: jména se všemi tituly včetně uvedení pracoviště

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne v od hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

Garant studijního programu

Obsah

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky	6
3.1. Covid-19 onemocnění	6
3.2. Pandemie ve světě a v České republice	6
3.3. Virus SARS-CoV-2	7
3.4. Následky COVID-19 obecně	9
3.5. Dopady COVID-19 na respirační systém	10
4. Cíle disertační práce	13
5. Metody	14
5.1. Design studie sledování postcovidových následků	14
5.2. Metody klinických vyšetření	15
5.3. Statistické metody zpracování dat	15
6. Výsledky	16
6.1. Studie postcovidových následků v Královéhradeckém kraji	16
6.1.1. Charakteristika souboru (1. vlna pandemie COVID-19 – kohorty A3, A2)	16
6.1.2. Charakteristika souboru (2. vlna pandemie COVID-19 – kohorty A1, A2-2)	18
6.1.3. Prospektivní vývoj symptomů v průběhu ročního sledování	20
6.1.3.1. 1. vlna pandemie COVID-19 (kohorty A2, A3)	20
6.1.3.1.1. Prospektivní vývoj respiračních symptomů (kohorty A2, A3)	20
6.1.3.1.2. Srovnání vývoje respiračních symptomů mezi kohortami A2 a A3 v 1. vlně pandemie 20	
6.1.3.1.3. Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů během 1.vlny pandemie (kohorty A2, A3)	20
6.1.3.2. 2. vlna pandemie COVID-19	21
6.1.3.2.1. Prospektivní vývoj respiračních symptomů (kohorty A2-2, A1)	21
6.1.3.2.2. Srovnání vývoje respiračních symptomů mezi kohortami	21
6.1.3.2.3. Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů (kohorty A2-2, A1)	22
6.1.4. Vývoj plicních funkcí u nemocných z 1. i 2. vlny pandemie	22
6.1.4.1. Srovnání vývoje vybraných parametrů funkčního vyšetření plic za 3 a za 12 měsíců po diagnóze akutního COVID-19	22
6.1.5. Vývoj výsledku a hodnocení 6-minutového zátěžového testu chůzí (6MWT)	23
6.1.6. Srovnání pacientů dle přítomnosti plicních komorbidit	23
6.1.6.1. Porovnání vybraných parametrů funkčního vyšetření plic u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit	24

6.1.6.2	Porovnání výsledků 6-minutového testu chůze (6MWT) u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit	24
6.1.7	Prospektivní vývoj vybraných laboratorních parametrů	24
6.2	Návrh klasifikace post-covidového postižení	25
6.2.1	Popis klasifikace, její užití a aplikace do reálné praxe	25
6.2.2	Aplikace klasifikace na kohorty pacientů ze studie sledování dlouhodobých následků	26
6.2.2.1	Rozdělení pacientů dle klasifikace a porovnání mezi ambulantními a hospitalizovanými (ambulantní – sloučeny kohorty A2, A2-A, hospitalizovaní – sloučeny kohorty A3, A1).....	26
6.2.2.2	Porovnání výsledků funkčního vyšetření plic (a dalších charakteristik) u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D	27
6.2.2.3	Porovnání výskytu plicních komorbidit u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D	27
6.2.2.4	Porovnání výsledků vybraných laboratorních parametrů u jednotlivých kategorií dle klasifikace A-D	28
7.	Diskuse	28
8.	Závěry disertační práce	36
9.	Seznam literatury	37
10.	Přehled publikační činnosti autora	40
	Původní vědecké práce v impaktovaném časopise.....	40
	Ostatní práce v impaktovaném časopise.....	40
	Původní vědecké práce v neimpaktovaném časopise.....	41
	Postery na mezinárodních konferencích a abstrakta v impaktovaném časopise	41

1. Souhrn

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.

2. Summary

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 1st and 2nd 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.

3. Úvod do problematiky

3.1. Covid-19 onemocnění

Onemocnění COVID-19 je infekční onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2, které se objevilo na konci roku 2019 v čínském městě Wu-chan a následně se rychle rozšířilo v celosvětovou pandemii (1, 2). Onemocnění je přenášeno ve formě kapének z dýchacích cest nakaženého jedince (1). 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 onemocnění 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 (3).

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 (4). Těžký průběh nemoci může postihnout i mladé, jinak zdravé jedince. Celková smrtnost se při klinicky vyjádřeném onemocnění odhaduje na 2,3 % (4). 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 ≥ 65 let (4). Zatímco mortalita onemocnění je u osob do 19 let udávána 0,1 %, u pacientů nad 80 let dosahuje až 14,8 % (5). 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 (6).

3.2. 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 (1). Izolovat původce onemocnění se podařilo 7. ledna 2020. Dne

30. ledna 2020 byl Světovou zdravotnickou organizací (WHO) vyhlášen globální stav zdravotní nouze. 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 (7).

V České republice měla první vlna pandemie poměrně mírný průběh a trvala zhruba 3 měsíce. Za tuto dobu bylo celkově na našem území potvrzeno necelých 12 tisíc případů onemocnění COVID-19, z toho v našem Královehradeckém kraji bylo evidováno jen 187 případů (8). Česká republika patřila v prvotních měsících pandemie k nejméně zasaženým oblastem světa a zprvu přísná restriktivní opatření vlády byla záhy rozvolňována nebo úplně rušena (9).

Počty nově nakažených začaly v Česku prudce stoupat znovu v polovině září roku 2020. V průběhu listopadu 2020 až ledna 2021 dosáhly denní přírůstky nových případů až 18 tisíc a Česká republika se v této době v relativních číslech řadila naopak k nejhůře postiženým státům světa (9).

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. 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 (8).

3.3. Virus SARS-CoV-2

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 (10). Genetická sekvence SARS-CoV-2 se ze 70 % shoduje s genetickou informací viru SARS-CoV (11).

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 % (12).

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 (12).

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. Ne každá mutace ale vede k zásadní změně varianty viru (13).

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.1.351, 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.

3.4. 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 (14) (14).

Vzhledem k této variabilitě symptomů a průběhu, stále ještě není definice syndromu po prodělaném onemocnění COVID-19 zcela ustálená.

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 (15).

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 zvládnání fyzické zátěže a omezení možných aktivit pacientů (16).

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 (17). 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 (17), 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 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 (16). Z celé řady publikovaných je jednoznačně patrné, že onemocnění COVID-19 dokáže způsobit dlouhotrvající obtíže (17) (16) (18) (19) (20) (21), a to jak u pacientů s těžkým až kritickým průběhem, tak i u pacientů, kteří měli mírný průběh akutního onemocnění (18).

Dlouhodobé sledování pacientů zotavených z COVID-19 napomohlo identifikovat některé faktory, které zvyšují riziko rozvoje post-COVID syndromu. Například riziko post-COVID syndromu může být u žen dvakrát pravděpodobnější než u mužů. Rizikovým faktorem je také zvyšující se věk (22) a přítomnost komorbidit (23).

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 (24) (25). Psychologické problémy jako posttraumatický stres také přispívají k rozvoji post-COVID syndromu (26).

3.5. 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 (27). 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 (28).

Virus SARS-CoV-2 se šířený aerosolem, který je vdechován do dýchacích cest a zde se váže na angiotenzin-konvertující enzym 2 (ACE2), který je exprimován v alveolárních buňkách typu I a II (29). Po navázání na ACE2 a následném vstupu viru do alveolárních buněk dochází k jejich poškození (30) Alveolární buňky fungují za normálních okolností tak, že syntetizují a vylučují surfaktant, metabolizují xenobiotika, pomáhají s transepiteliálním pohybem vody a regenerují alveolární epitel (31). 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 systémovým projevy (32). 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 (33).

Proto nepřekvapuje, že existuje mnoho dlouhodobých plicních následků a komplikací popsaných po infekci COVID-19 (18) (34). Následky mohou vzniknout jak po těžkém průběhu akutního onemocnění COVID-19, tak i po průběhu lehkém, ambulantním, ale i po asymptomatické infekci (35). 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 (36). Nejčastějšími přetrvávajícími respiračními symptomy jsou dušnost (22-53 %), bolesti na hrudi (16-22 %) a kašel (16-19 %) (18, 19) (36).

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 restriktivní ventilační porucha - snížená celková plicní kapacita (TLC) a omezená vitální kapacita plic (VC) (37). Radiologické změny zahrnují nejčastěji opacity mléčného skla (GGO), lineární opacity a retikulace. Fibrotická přestavba plicního intersticia charakteru voštiny a trakční bronchiektázie jsou méně časté (37). 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 %) (38). 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 (39). I všechny tyto jednotlivé nálezy byly méně přítomny po lehčím průběhu akutního onemocnění ve srovnání s průběhem těžkým (39).

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. (36). 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 (40).

Je zajímavé, že některé studie uvádějí malou nebo žádnou korelaci mezi subjektivními obtížemi udávanými pacienty a objektivně prokázanými funkčními abnormalitami a CT patologiemi (41). 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 (42). Spolupodíl celkové dekondice a nesomatických příčin podílejících se na symptomatologii postcovidového syndromu není zatím zcela kvantifikován, ale vliv těchto aspektů na vytváření celkového klinického obrazu se předpokládá (39).

Terapeutické možnosti plicních následků onemocnění COVID-19, po vyloučení jiné příčiny obtíží, zahrnují v současnosti léčbu symptomatickou a intenzivní respirační fyzioterapii (37). 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 (43). 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 (44). 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 (45). 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 (44).

4. 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).

Díličmi 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 provázejících 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

5. Metody

5.1. Design studie sledování postcovidových následků

Jedná se o jednoroční observační prospektivní monocetrickou multioborovou studii probíhající ve FN Hradec Králové. Pacienti byli do studie zařazováni od července 2020 do března 2021 (v rámci první a druhé vlny pandemie COVID-19 v České republice). Zařazení pacienti 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. Všichni pacienti byli systematicky komplexně ambulantně vyšetřeni ve schématu 3, 6 a 12 měsíců od začátku onemocnění. V rámci každé ambulantní kontroly pacienti absolvovali strukturovaný pohovor s lékařem zaměřený na vývoj, dále standardní měření základních fyziologických funkcí, BMI, 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 sebeuposuzovací stupnice deprese, Beckův inventář úzkosti) a odběr krve na biochemické zpracování, odečet krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem a na stanovení 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.

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

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.

Celkem bylo do studie zařazeno 403 pacientů, z toho 222 hospitalizovaných a 181 ambulantně léčených.

5.2 Metody klinických vyšetření

Jednotlivá klinická vyšetření probíhala dle platných mezinárodních a národních postupů. Detailní popis jednotlivých metod je uveden v disertační práci.

5.3 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).

6. Výsledky

6.1 Studie postcovidových následků v Královéhradeckém kraji

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

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

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

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

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

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

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

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

6.1.3 Prospektivní vývoj symptomů v průběhu ročního sledování

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

6.1.3.1.1 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.

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.

6.1.3.1.2 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).

6.1.3.1.3 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 léčeni) 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 %.

6.1.3.2 2. vlna pandemie COVID-19

6.1.3.2.1 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. Odeznívání 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.

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.

6.1.3.2.2 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 léčeni) 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.

6.1.3.2.3 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.

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

6.1.4.1 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 léčení) 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.

6.1.5 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.

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).

6.1.6 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 čtené 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.

6.1.6.1 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.

6.1.6.2 Porovnání výsledků 6-minutového testu chůzí (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 chůzí, tak u ujitě 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.

6.1.7 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.

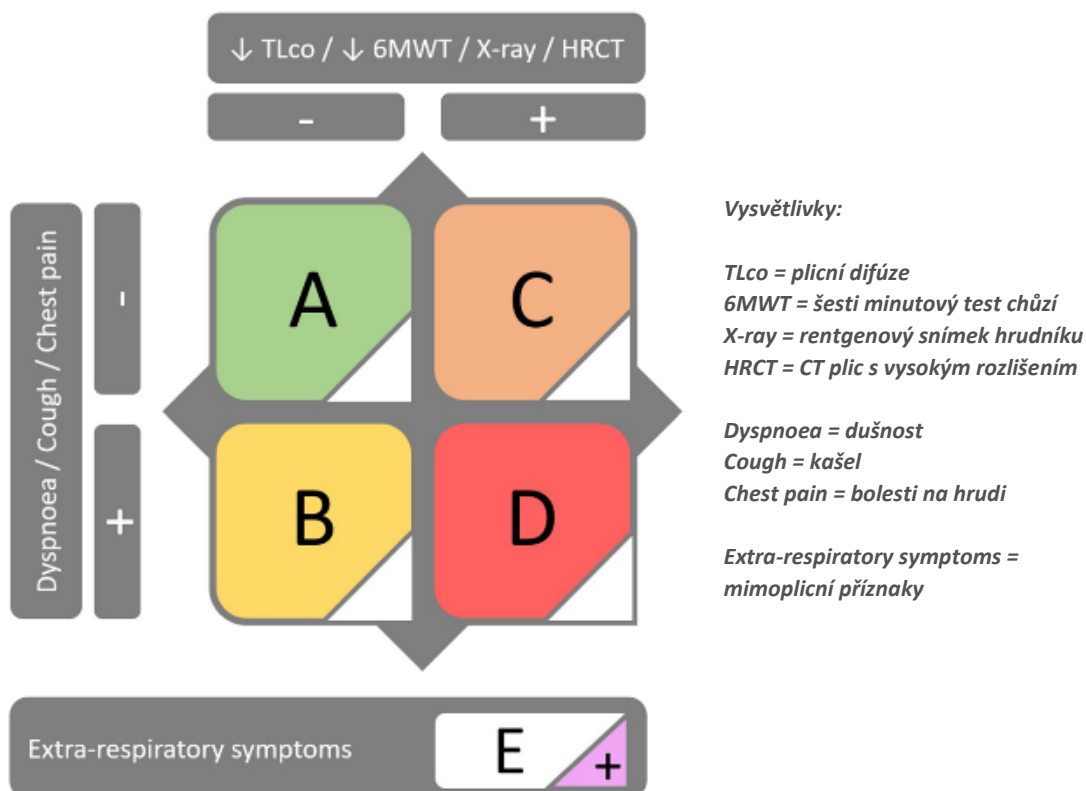
Hladina D-dimerů (DDI) byla po 3 měsících signifikantně vyšší u pacientů po hospitalizaci (a to jak v kohortě z první vlny pandemie A3, tak i v kohortě z druhé vlny pandemie A1). Při kontrole po 6, resp. 12 měsících byla hladina DDI staticky vyšší u pacientů po hospitalizaci z 2. vlny pandemie (kohorta 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).

6.2 Návrh klasifikace post-covidového postižení

6.2.1 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 chůzí (6MWT) a rentgenový snímek hrudníku (RTG plic), ev. podobnější zobrazení pomocí HRCT plic.



Obrázek 1 Originální klasifikace post-covid následků. Obrázek klasifikace byl ponechán v originálním jazyce a v původní publikované podobě. Příklad 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 přidaným písmenem E. Přehledné zobrazení klasifikačních skupin A-D/E (obr. 1)

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* (46). 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).

6.2.2 Aplikace klasifikace na kohorty pacientů ze studie sledování dlouhodobých následků

6.2.2.1 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 čtenější výskyt symptomatických pacientů bez objektivně prokázaného plicního postižení (kategorie B) u pacientů po ambulantním průběhu COVID-19 oproti pacientům s nutností hospitalizace.

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.

6.2.2.2 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.

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).

6.2.2.3 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.

6.2.2.4 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 statisticky významný není. Hodnoty sérového troponinu-T (S_TnT) a sérové hladiny N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) jsou u kohorty D statisticky významně vyšší, a to jak po 3, 6, tak 12 měsících.

7. 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 multiorgánového 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 (47). 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 (48) (49) (50).

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 (14). V současné době je popsáno více než 100 možných dlouhodobých následků (16) 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“ (51) (52) (53). 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 statisticky 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. (54), 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 (55).

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 (56) 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 anemie, úzkosti, deprese, dysgeuzie, únavy, bolesti hlavy, myalgie a poruch spánku. Naopak přijetí do nemocnice bylo spojeno s vyšší frekvencí dlouhodobých problémů s pamětí (57).

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 léčení) 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 léčení) 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 restriční ventilační porucha - snížená celková plicní kapacita (TLC) a omezená vitální kapacita plic (VC) (37)

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 ponámažové 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 ponámažová desaturace (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 (40). 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 ponámažové 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 (58). 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 (59, 60). Přetrvávající poškození srdce u pacientů s těžkým průběhem onemocnění COVID-19, popsané v řadě studií (např. (61)), 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 (37). 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 (43).

8. 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. Byla 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 impaktovaných časopisech.

9. 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. [Available from: <https://covid19.who.int/>.
3. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/overview-of-covid-19/>. [Available from: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov.
4. Kenneth McIntosh M. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features> 2023 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>.
5. 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/>.
6. 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.
7. <https://www.who.int/>. <https://www.who.int/> 2023 [Available from: <https://www.who.int/>.
8. MZČR. onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19 2023 [Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>.
9. <https://cs.wikipedia.org/>. 2023 [Available from: https://cs.wikipedia.org/wiki/Pr%C5%AFb%C4%9Bh_pandemie_covidu-19_v_%C4%8Cesku.
10. SZÚ. COVID-19: úvod, inkubační doba, původce a sezónnost onemocnění 2023 [Available from: <https://www.nzip.cz/clanek/447-covid-19-zakladni-informace>.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(1):C1-c11.
15. 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.
16. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023;15(3).
17. 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.
18. 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.
19. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
20. 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.
21. 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.

22. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *Bmj*. 2020;370:m3489.
23. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75.
24. Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. *Cleve Clin J Med*. 2020.
25. 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.
26. 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.
27. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny 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.
28. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-46.
35. 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).
36. 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.
37. Sommer N, Schmeck B. [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med (Heidelb)*. 2022;63(8):819-29.
38. 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.
39. 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).
40. 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).
41. 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.
42. 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.
43. Abdullahi A. Safety and Efficacy of Chest Physiotherapy in Patients With COVID-19: Critical Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:454.
44. Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature*. 2021;599(7886):546-8.
45. 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.
46. 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. *Virol J.* 2021;18(1):73.
 47. 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).
 48. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology.* 2017;39(5):529-39.
 49. 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).
 50. 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).
 51. 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.
 52. CDC. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. 2022.
 53. 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) Copyright © NICE 2020.; 2020.
 54. 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.
 55. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 2023;74:55-64.
 56. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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).
 60. Valova T. Cardiovascular Complications in COVID-19. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics.* 2022;18(2):85-100.
 61. 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.

10. Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

1. Heterogeneity of post-COVID impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. Skala M, Svoboda M, Kopecky M, Kocova E, Hyrsi M, Homolac M, Chrobok V, Bostik P, Fajfr M, Prasil P, Plisek S, Sleha R, Koblizek V. *Virology*. 2021 Apr 12;18(1):73. doi: 10.1186/s12985-021-01546-8. PMID: 33845839; PMCID: PMC8040356. IF 3,9, Q2, citací 10
2. Long-Term Antibody Response and Vaccination Efficacy in Patients with COVID-19: A Single Center One-Year Prospective Study from the Czech Republic. Fajfr, Miroslav, Radek Sleha, Sylva Janovska, Vladimir Koblizek, Mikulas Skala, Stanislav Plisek, Petr Prasil, Petr Smahel, and Pavel Bostik. 2022. *Viruses* 14, no. 3: 526. doi.org/10.3390/v14030526 IF 4,8, Q2, citací 0
3. Neopterin and kynurenine in serum and urine as prognostic biomarkers in hospitalized patients with delta and omicron variant SARS-CoV-2 infection. Krčmová, Lenka Kujovská, Matoušová, Kateřina, Javorská, Lenka, Šmahel, Petr, Skála, Mikuláš, Koblížek, Vladimír, Škop, Jan, Turoňová, Dorota, Gančarčíková, Markéta and Melichar, Bohuslav. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 61, no. 11 (2023): 2053-2064. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0381> IF 5,1, Q1, citací 2
4. Imatinib-induced changes in the expression profile of microRNA in the plasma and heart of mice-A comparison with doxorubicin. *Biomed Pharmacother*. Hanousková B, Skála M, Brynychová V, Zárybnický T, Skarková V, Kazimírová P, Vernerová A, Souček P, Skálová L, Pudil R, Matoušková P. 2019 Jul;115:108883. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108883. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004989. IF 6,8, Q1, citací 17

Ostatní práce v impaktovaném časopise

1. MicroRNAs in the diagnosis and prevention of drug-induced cardiotoxicity. Skála M, Hanousková B, Skálová L, Matoušková P. *Arch Toxicol*. 2019 Jan;93(1):1-9. doi: 10.1007/s00204-018-2356-z. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30460422. IF 5,7, Q1, 32 citací

Původní vědecké práce v neimpaktovaném časopise

1. První jednoróční data z prospektivní observační studie postcovidových následkú u kohorty pacientú z první vlny covidu-19 v Královéhradeckém kraji, MUDr. Mikuláš Skála, MUDr. Michal Kopecký, MUDr. Libor Nevoránek, Acta medicae 8–9/2022

Postery na mezinárodních konferencích a abstrakta v impaktovaném časopise

1. The long-COVID in the Czech Republic - interim analysis of population based survey, V Koblizek, J Jarkovsky, I Cierna Peterova, P Petr Dostalova, M Horackova, M Sipkova, J Posker, Z Antusova, M Stefankova, I Opletalova, M Kopecky, M Skala, K Benesova, O Sanca, H Zelinkova, L Nevoranek, L Solichova, European Respiratory Journal 2022 60: 1437; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1437
2. Eight clusters of long-covid symptoms, V Koblizek, M Kopecky, M Skala, V Sedlak, J Mares, H Cigler, European Respiratory Journal 2022 60: 2632; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2632
3. The changes in microRNA expression in plasma and heart of mice treated with cardiotoxic anticancer drugs Matoušková P.1, Skála, M.2, Skarková V.2, Brynychová V.3, Souček P.3, Heglasová S.1, Dugasová L.1, Skálová, L.1, TOXCON 2018