

Oponentský posudek

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

Kandidát: MUDr. Mikuláš Skála

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

Univerzita Karlova Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program: Vnitřní lékařství

Stručný obsah disertační práce:

4. **Úvod do problematiky:** vysoký index nakažlivosti, vyšší než byl u „Španělské chřipky“, až 40,5 % onemocnění probíhá asymptomaticky, 15 % symptomatických nemocných musí být hospitalizováno, 5 % vyžaduje intenzivní péči, smrtnost 2,3 %, nejvyšší u varianty Delta (zemřelo 11,8 % z hospitalizovaných). Vakcíny proti Covid 19 významně snižují riziko těžkého průběhu onemocnění a riziko úmrtí. Za celou dobu pandemie bylo ke dni 30.5.2023 evidováno více 766 miliónů potvrzených případů nákazy a téměř 7 miliónů úmrtí. V České republice ke dni 30.5.2023 bylo zaznamenáno více než 4,6 miliónů nálezů virem SARS-CoV-2 a více než 42 tisíc úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19. Detailní popis SARS-CoV-2, u nás klinicky významné varianty Alfa, Delta, Omikron. Reakce na infekci je vystupňovaná exprese TNF- α a IFN- γ , která může vést až k život ohrožujícímu hyperzánětlivému stavu označovanému jako cytokinová bouře. Léčba: V České republice bylo ke dni 3.6.2023 s dokončeným základním očkováním 64,4 % obyvatel. U pacientů s lehkým průběhem onemocnění byl prokázán efekt antivirové terapie molnupiravirem, nirmatrelvir-ritonavirem a i.v remdesivirem+časné podání monoklonálních protilátek sotrovimab a tixagevimab-cilgavimab. Současná doporučení podporují u těchto pacientů užití kortikosteroidů (dexamethason, methylprednisolon), inhibitorů interleukinu-6 (tocilizumab) a inhibitorů Janus kinázy (baricitinib).

Následky Covid 19: Symptomy u dospělých pacientů s post-COVID syndromem: únava (23 %), poruchy paměti (14 %), dušnost (13 %), úzkost nebo deprese (11 %, 13 %), anosmie (11 %), porucha spánku (11 %) a bolesti kloubů (10 %). Nejčastějšími přetrvávajícími respiračními symptomy jsou dušnost (22-53 %), bolesti na hrudi (16-22 %) a kašel (16-19 %). Po 3 měsících od akutního onemocnění (tedy výskyt post-covidového syndromu, dle definice NICE) byla globální prevalence 32 %. 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).

Jeden rok po akutním onemocnění COVID-19 mělo 32,6 % pacientů reziduální patologické nálezy na CT plic (nejčastěji se jednalo o změny charakteru GGO, u 21,2 % pacientů). Terapeutické možnosti plicních následků onemocnění COVID-19, po vyloučení jiné příčiny obtíží, zahrnují v současnosti léčbu symptomatickou a intenzivní respirační fyzioterapii. Dosud žádná farmaka nebyla schválena FDA (Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) ani EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) pro léčbu post-COVID syndromu.

Mimoplicní následky COVID19

SARS-CoV-2 je spojen se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních komplikací. Poškození kardiovaskulárního systému v souvislosti s SARS-CoV-2 lze rozdělit do tří různých skupin: akutní komplikace, pozdní komplikace a postvakcinační komplikace.

Poškození renálního systému způsobené COVID-19 zahrnují přímé renální tubulární poškození, cytokinovou bouři, zánět, trombózu, akutní tubulární nekrózu a přímé renální poškození.

Neurologické komplikace spojené s infekcí SARS-CoV-2 zahrnují encefalopatii, encefalitidu, meningitidu, akutní encefalomyelitidu, ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodu a trombózu cerebrálních žilních splavů.

Kožní nálezy po COVID-19 byly klasifikovány do následujících kategorií: vezikulární (podobné planým neštovicím), papulovezikulární, makulopapulární a kopřivkové morfologie (145). Závažnějšími dermatologickými důsledky COVID-19 je rozvoj pustulárních dermatóz, včetně generalizované pustulární psoriázy a akutní generalizované exantematózní pustulózy.

COVID-19, je potenciálním spouštěčem reaktivních a autoimunitních onemocnění tím, že indukují hypersenzitivní reakce typu II a IV.

Infekce COVID-19 může mít gastrointestinální a hepatobiliární projevy. Tyto projevy jsou většinou mírné a přechodné, ale mohou být i závažné a persistentní. Průjem je nejčastějším GI příznakem u pacientů s COVID-19 a vyskytuje se až u poloviny z nich. Byly hlášeny další GI příznaky, jako je anorexie, diskomfort, nevolnost, bolest břicha, ztráta chuti a zvracení. V GI traktu je nejčastějším a nejdůležitějším důsledkem COVID-19 ischemická enterokolitida.

5. Cíle disertační práce

Hlavní cíl: 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).

Dílčí cíle:

1. Sledovat postižení respiračního traktu
2. Sledovat vývoj laboratorních parametrů
3. Porovnat evoluci post-covidových symptomů a plicního poškození
4. Identifikovat potenciální rizikové skupiny pacientů
5. Navrhnout klinickou klasifikaci (A-B-C-D/E) tíže post-covid postižení

6. Metody : jednoroční observační prospektivní monocentrická multioborová studie jak u hospitalizovaných, tak i u ambulantních pacientů s COVID19. Všichni pacienti podstoupili tři kontroly (ve schématu 3, 6 a 12 měsíců). Přitom bylo vyšetřeno: spirometrie, bodypletysmografie, měření plicní difúze, 6-minutový zátěžový test chůzí, HRCT plic (pokud bylo HRCT ve 3. měsíci normální, dále se neopakovalo), biomarkery.

7. Výsledky

Do první fáze (1. vlna COVID 19) studie bylo zařazeno 15 nemocných hospitalizovaných a 87 ambulantně léčených.

Do druhé fáze (2.vlna COVID19) studie bylo zařazeno 207 nemocných hospitalizovaných a 94 ambulantně léčených.

Dále jsou popsány nejčastější příznaky v akutním stadiu nemoci: nejčastější byla únava, dále teploty a respirační symptomy (dušnost, kašel, bolest na hrudi) dále ztráta čichu.

Prospektivní vývoj respiračních symptomů u pacientů 1. vlny COVID 19

U pacientů léčených ambulantně byl pozorován rychlý ústup symptomů nicméně po 12 měsících udávalo kašel, dušnost a bolesti na hrudi, 10 %, resp. 11 % a 6 % pacientů. Podobný trend v ústupu obtíží byl pozorován i u nemocných hospitalizovaných.

Byly sledovány i mimoplicní příznaky (únava, ztráta čichu aj), kde byl pozorován podobný ústup během 12 měsíců. Po jednom roce udávalo únavu 14 % pacientů léčených ambulantně a 29 % hospitalizovaných pacientů.

Prospektivní vývoj respiračních symptomů u pacientů 2. vlny COVID19

Po 12 měsících udávalo kašel, dušnost a bolesti na hrudi, 12 %, resp. 14 % a 8 % ambulantních pacientů a 8 %, 35 % a 7 % hospitalizovaných pacientů.

Prospektivní vývoj mimoplicních symptomů - nejčastěji po 12 měsících přetrvávala u ambulantně léčených únava (17 %) a poruchy paměti (17 %), u hospitalizovaných byla únava po roce u 25 %, bolesti svalů a kloubů byly u nich druhým nejčastějším symptomem u 21 %.

Srovnání vývoje vybraných parametrů funkčního vyšetření plic za 3 a za 12 měsíců po diagnóze akutního COVID-19 Při porovnání výsledků vyšetření po 12 měsících je již signifikantní rozdíl mezi hospitalizovanými (A1, A3) a ambulantně léčenými (A2, A2-2) v parametrech TLC, VC a TLco

Vývoj výsledků a hodnocení 6-minutového zátěžového testu chůzí (6MWT) - horší výsledky u hospitalizovaných.

Srovnání pacientů dle přítomnosti plicních komorbidit. Statisticky významně více z pacientů s plicními komorbiditami bylo hospitalizováno oproti ambulantnímu průběhu léčby (76 % vs. 24 %). Pacienti s plicními komorbiditami se statisticky významně nelišili ve sledovaných parametrech funkčního vyšetření plic od pacientů bez plicních komorbidit.

Porovnání výsledků 6-minutového testu chůzí (6MWT) u pacientů s plicními komorbiditami a pacientů bez plicních komorbidit : bez statistických rozdílů. V případě výskytu ponámahové desaturace byl signifikantní rozdíl zaznamenán pouze při kontrole po 12 měsících.

Prospektivní vývoj vybraných laboratorních parametrů Vyšší byly D dimery a fibrinogen u nemocných hospitalizovaných. Naopak nižší u nich byla hladina sérového albuminu. Ze sledovaných kardiomarkerů byly statisticky vyšší hodnoty zaznamenány u hospitalizovaných pacientů 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).

Návrh klasifikace post-covidového postižení

Pro základní stratifikaci pacientů do skupin A-D je hodnocena přítomnost alespoň jednoho z respiračních symptomů (dušnost a/nebo kašel a/nebo bolesti na hrudi) a alespoň jedné z následujících patologií: snížení plicní difúze (v rámci funkčního vyšetření plic), latentní respirační insuficience (v rámci 6MWT) a radiologického nálezu odpovídajícímu post-covid postižení (na RTG či CT plic). V rámci komplexnosti stratifikačního schématu pacienti s mimoplicními symptomy jsou v každé kategorii označeni přidáním písmenem E.

Při porovnání jednotlivých základních kategorií A-D dle klasifikace v dalších sledovaných parametrech 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 statisticky významný rozdíl byl patrný v průběhu celého ročního sledování. Dále zpracovali výskyt komorbidit u jednotlivých skupin A-D/E. Byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt pacientů s plicními komorbiditami v kategorii D pouze po 12 měsících.

8. Diskuse

Rekapitulují: 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).

Stejně jako v americké studii Tenforde a kol. (182) pozorovali u hospitalizovaných pacientů oproti pacientům ambulantním vyšší míru dušnosti (72 % vs 32 %) a nižší frekvenci ztráty čichu a chuti (43 % vs 59 %; $p = 0.030$).

Při prospektivním sledování dalšího vývoje výskytu respiračních symptomů (dušnost, kašel, bolesti na hrudi) byl signifikantně vyšší výskyt dušnosti u pacientů po hospitalizaci v rámci 2. vlny pandemie (kohorta A1).

Pacienti po těžším průběhu (hospitalizovaní) dosahovali v průměru signifikantně nižších hodnot TLC, VC, FVC a TLco oproti pacientům s průběhem lehkým (ambulantně léčeni) a jejich průměrný RV byl signifikantně vyšší. I v jiných studiích došli k závěru, že patologické nálezy na plicích se vyskytují častěji po středně těžkém a těžkém akutním průběhu onemocnění COVID-19. Při vyšetření plicních funkcí je nejčastějším nálezem snížení difúzní plicní kapacity (TLco), dále v menší míře také restriktivní ventilační porucha - snížená celková plicní kapacita (TLC) a omezená vitální kapacita plic (VC) (110).

Pacienti po těžkém průběhu akutního onemocnění dosahovali signifikantně nižší 6MWD a byla u nich signifikantně častěji přítomna ponáhlová desaturace (a to jak po 3, 6, tak i 12 měsících od akutního onemocnění).

Dále zjistili přetrvávání vyšší hladiny D-dimerů (DDI) a hladiny fibrinogenu (FBG) u pacientů po hospitalizaci a významně sníženou hladinu sérového albuminu (S_ALB). Dále byly u hospitalizovaných pacientů prokázány vyšší hladiny sérového troponinu T (S-TnT) a N terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP).

Dále rekapituluji jimi navrženou klasifikaci post Covidu ABCD/E. Navržené kategorie dobře korelují s funkčním vyšetřením. Např. nemocní zařazení do kategorie D měli signifikantně nižší průměrné hodnoty VC, FVC a TLC ($p < 0,001$), vyšší D dimery a statisticky nižší hodnoty sérového albuminu (S_ALB) a vyšší hodnoty sérového troponinu-T (S_TnT) a sérové hladiny N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP).

9. Závěry disertační práce

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 Medicinæ a část je připravována k publikování.

10. Seznam literatury : 184 odkazů, 124 stran

Závěr oponenta:

1/Zvolené téma je vysoce aktuální, dosud mnoha odborníky i laiky nazíráno jako nadbytečné, často interpretované na základě subjektivních pocitů, ne na základě objektivních dat.

2/ Metoda prospektivního sledování souboru 403 nemocných z jednoho pracoviště (ambulantně léčených i hospitalizovaných) se mi jeví jako optimální způsob získání věrohodných dat na dostatečně velkém vzorku konsekutivně zařazovaných nemocných vyšetřovaných podle předem připraveného protokolu.

3/Výsledky této studie jsou rozsáhlé a z našeho pohledu (tedy v rámci České republiky) jsou nové, bezpochyby originální. Díky této studii nyní víme, jaké můžeme očekávat obtíže po prodělaném onemocnění COVID-19 jak u ambulantně léčených, tak u hospitalizovaných. Víme rovněž, jaké můžeme očekávat funkční změny i jaké jsou nejčastější mimoplicní příznaky (poruchy paměti u 17 % , únava u 25 %, bolesti svalů a kloubů u 21 %). V porovnání s nemnoha podobně zaměřenými studiemi ve světové literatuře došli autoři k podobným výsledkům. Za nové poznatky i v mezinárodním měřítku lze považovat prokázanou korelaci některých laboratorních parametrů sledovaných po 3, 6 a 12měsících s klinickým vývojem symptomů, s jejich přetrváváním v čase.

V podobných pracech publikovaných ve světě jsem nenalezl takto opakovaně sledovaný vývoj těchto parametrů. Maximální doba sledování v mnou nalezených studiích byla 1 měsíc, např. v případě NT-proBNP (Khourssaji, Mehdi et al. "A biological profile for diagnosis and outcome of COVID-19 patients" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 58, no. 12, 2020, pp. 2141 -2150. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0626>).

S-ALB, S-TnT NT-proBNP by mohly být považovány za markery těžkého průběhu onemocnění COVID-19.

Jistě originální je autory navržená a v praxi prověřená klasifikace (A-B-C-D/E) tíže post-covid postižení na základě ambulantního vyšetření pacienta pneumologem. Tato nová klasifikace postcovid syndromu byla implementována do dispenzárního modulu Informačního systému infekčních nemocí (ISIN) spadajícího pod Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) České republiky.

4/Podle mého názoru tato disertační práce zcela splnila mnoho stanovených cílů.

Závěr

Tato disertační práce splnila zadání jak po stránce obsahové, tak i formální. Proto ji **doporučuji k obhajobě**

Otázky:

1/ V sestavě 403 nemocných mělo CHOPN/astma /jiné plicní onemocnění 100...tedy 25 %

Ve výsledcích píšete:

Pacienti s plicními komorbiditami se statisticky významně nelišili ve sledovaných parametrech funkčního vyšetření plic od pacientů bez plicních komorbidit. ...srovnání po 12 měsících je v tabulce 12.

Ze 100 nemocných s plicní komorbiditou mělo astma 55 osob, CHOPN 17, jinou plicní nemoc 37..tj 109 ...asi 9 pacientů mělo nemoci dvě.

a/V tabulce 12 je TLC, VC, FVC, RV a TLco bez statistického rozdílu.. čekal jsem, že se budou lišit..prosím o Váš komentář... proč se neliší ??

b/ V tabulce jsem postrádal hodnoty FEV₁, možná, že v tomto parametru by se uvedených 100 pacientů (17 CHOPN) lišilo?? nebo se mýlím?? proč jste do tabulky FEV₁ nevedli?

2/ Prokázali jste korelace některých laboratorních parametrů s klinickým vývojem symptomů, s jejich přetrváváním v čase. Mám na mysli zejména D dimery, fibrinogen, S-ALB, S-TnT NT-proBNP, o kterých píšete, že by mohly být považovány za markery těžkého průběhu onemocnění COVID-19. V případě D

dimerů, fibrinogenu a snížené hladiny S-ALB jsem v diskuzi nenašel žádný literární odkaz. V oddíle týkajícím se S-TnT NT-proBNP ano, citace 123 :*Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Ambrosy AP, Slade JJ. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. Current Atherosclerosis Reports. 2022;24(7):563-70.*

Jak tyto Vaše výsledky hodnotíte ve srovnání se světovou literaturou? Do jaké míry jsou i ve světovém měřítku nové?

3/ Sledování výše zmíněných laboratorních parametrů v čase se mi jeví jako zcela ojedinělé, či zcela originální ve světovém měřítku. Jak se díváte na možnost ve sledování těchto prognostických faktorů pokračovat?

4/ Zajímá mě Váš názor na užívání slova "mrtvice" ?? viz:

Řada studií prokázala neurologické a psychiatrické následky SARS-CoV-2, kterých může být široká škála od mírných účinků (např. únava) až po závažné události, jako je *mrtvice*. Strana 39

.....bolesti hlavy, závratě, křeče a *mrtvice*. Strana 40

.....ischemické *mrtvice* str 41

Nejsem neurolog nicméně si myslím, že slovo *mrtvice* by šlo nahradit v disertační práci např. výrazem „cévní mozková příhoda“, nebo „iktus“... jaký je Váš názor?

Děkuji

Prof. MUD. Miloslav Marel, CSc.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

6. 3. 2024