

Pokovidový syndróm z pohľadu klinického imunológa



Doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD.

Oddelenie Klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava
Ústav laboratórnej medicíny SZU a OÚSA, Bratislava

Abstrakt

V súvislosti s chorobou COVID-19 sa okrem riešenia prevencie a liečby akútnej choroby budú musieť lekári venovať čoraz viac pokovidovému syndrómu, ktorý v mnohom pripomína chronický únavový syndróm (CUS) vznikajúci po niektorých vírusoch. Rozdiel v porovnaní s inými vírusmi spočíva v tom, že zatiaľ čo po „klasických“ vírusoch sa CUS vyskytuje u 1-10% pacientov, v prípade infekcie vírusom SARS-CoV-2 sa takýto stav vo väčšej či menšej miere objaví u vyše 50% pacientov. V článku priblížime pokovidový syndróm z pohľadu klinickej imunológie a načrtneme možné riešenia.

Kľúčové slová: COVID-19, pokovidový syndróm, profylaxia, liečba.

Post-covid syndrome from the view of clinical immunology

Abstract

In terms of the case COVID-19, beside the prevention and therapy of acute disease we have to deal with post-COVID syndrome which shares many features with chronic fatigue syndrome (CFS) occurring after some virus induced diseases. After "classical" and other virus induced conditions we observe CFU in 1 to 10% of patients, but in connection with infection caused by SARS-CoV-2 it can occur in more than 50% of cases. In this review we zoom in post-COVID syndrome from the view of clinical immunology and suggest possible solutions.

Key words: COVID-19, post-covid syndrome, prophylaxis, therapy.

COVID-19: nevyspytatelná choroba

COVID-19 je chorobou mnohých tvárí. Môže prebehnúť bezpríznakovito, pod obrazom miernej virózy aj vážnejšej chrípky, ale častý je aj závažný, potenciálne fatálny priebeh. Nateraz nevieme povedať, čo okrem veku a celkovej zdravotnej kondície postihnutého rozhoduje o priebehu. Čo sa týka závažnosti priebehu a mortality, síce stále prevládajú seniori a polymorbídni pacienti, pribúdajú ale aj dospelí a deti všetkých vekových kategórií, dosiaľ zdraví, u ktorých má COVID-19 závažný priebeh. Možno predpokladať podiel genetických aj epigenetických faktorov, ktoré určujú riziko infikovania sa a aj priebeh a závažnosť ochorenia. S pribúdajúcim počtom ľudí, ktorí prekonali COVID-19 pribúda aj počet postihnutých tzv. post-covidovým syndrómom. Z hľadiska zvyklostí slovenského pravopisu však navrhujeme tento stav pomenovať slovným spojením pokovidový syndróm.

Najčastejšie komplikácie choroby COVID-19

Ako sme už uviedli, COVID-19 je nevyspytatelná choroba mnohých tvárí a platí to jednoznačne aj pre jej komplikácie – čičasné alebo neskoré, resp. následné. Najčastejšou časovou komplikáciou je obojstranné postihnutie pľúc pneumóniou, ale môže sa vyskytnúť aj karditída, nefritída, neuritída. Pneumónia má charakter organizujúcej sa pneumónie a v niektorých prípadoch môže viesť ku klinickému obrazu ARDS. Rozsiahlnejšie postihnutie pľúc vedie k poklesu saturácie organizmu kyslíkom, od jej miery závisí potreba arteficiálnej oxygenácie a tiež to, či sa vystačí s prietokmi kyslíka (O_2) do 15 l/min, alebo či bude potrebné použiť pretlakovú, koncentrovanú aplikáciu pomocou HFNO (high-flow nasal oxygen), ktorou je možné aplikovať až 80 l kyslíka/min., resp. či bude potrebná umelá pľúcna ventilácia. Celkovo je najčastejšou komplikáciou tzv. pokovidový syndróm, ktorý sa môže vyskytnúť u kohokolvek – nezávisle na miere prekonanej choroby COVID-19 (ďalej) – u vyše 50% jedincov.

Chronický únavový syndróm

Pokovidový syndróm v mnohom pripomína stav vznikajúci po rôznych vírusoch (napr. EBV, CMV, HHV-6, RRV, HBV, rubeola...), ktorý dostal názov chronický únavový syndróm (CUS), v odbornej literatúre chronic fatigue syndrome (CFS).⁽¹⁻³⁾ Ukazuje sa, že medzi možné vy-

volávajúce agenty budeme musieť zaradiť aj vírus SARS-CoV-2. Predpokladá sa, že patofyziologickým podkladom CFS je dysregulácia imunitného systému navodená prekonanou infekciou (nemožno vylúčiť, že v niektorých prípadoch perzistujúcou), prípadne vírusovou infekciou iniciovaná autoimunitná reakcia imunitného systému. Patologické zmeny v jednotlivých orgánoch môžu byť následkom priameho vplyvu vírusu, prípadne v dôsledku poruchy perfúzie pri zápalom navodenej hyperkoagulácii so sprievodnou hypoxiou. Pri všetkých týchto príčinách zohrávajú významnú úlohu cytokíny, pričom v takomto prípade prevládajú zápal indukujúce cytokíny nad imunoregulačnými cytokínmi. V prípade bolesti hlavy, ktoré sú častým prejavom CFS, môže byť príčinou konkrétne "zostava" cytokínov vedúca k perzistujúcej aktivácii gliových buniek. Nesmieme tiež zabúdať na možné nežiaduce účinky použitých liekov ako možnú príčinu stavu.

Pojem CFS sa v literatúre prvý raz objavil v r. 1988 pri opise zostavy symptómov bez známej príčiny, ktoré lekári pozorovali v oblasti Lake Tahoe v americkom štáte Nevada.⁽⁴⁾ Základnými prejavmi bola oslabujúca únava, bolesti hlavy, svalov, zhoršenie kognitívnych funkcií, depresia, úzkostné stavy a ortostatika dysbalancia. Únava sa u postihnutých prejavila zníženou schopnosťou vykonávať aktivity, ktoré predtým jedinec bežne bez problémov vykonával, pričom tento stav sa nezlepšil ani po oddychu, resp. spánku a trval 4-6 a viac mesiacov. Už autori prvého opisu CFS predpokladali, že ide o následok infekcie, pretože CFS mal v danej oblasti epidemický charakter. Neskôr realizované výskumy potvrdili patogenetickú úlohu vyššie uvedených vírusov, ale aj niektorých baktérií (*Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*). CFS sa môže vyskytnúť u 1-10% pacientov, ktorí prekonali uvedené, prípadne iné infekcie.

Pokovidový syndróm ako forma CFS

Mnohí rekonvalescenti po prekonaní COVID-19 sa rôzne dlhú dobu sťažujú na minimálne 1 z prejavov ako celková únava, nevykonnosť, problém sústrediť sa ("brain fog"), porucha spánku, bolesti hlavy, svalov, väčšia/menšia dýchavica. Pokovidový syndróm (v literatúre uvádzaný aj ako „Long-Covid“, pacienti ako „Long haulers“) vzniká až u 80% pacientov, hoci sú už „COVID negatívni“.^(5,6) Až u tretiny pacientov po prekonaní COVID-19 vznikajú pľúcne fibrotické zmeny. Za prí-

činu sa považuje mikrotrombotizujúca vaskulitída s endotelitídou a nadmerná aktivácia komplementového systému, ktorá je súčasťou tzv. cytokínovej búrky. Vaskulitída s endotelitídou viac-menej postihuje aj iné orgány, okrem pľúc aj mozog, myokard, obličky. Nateraz nie jasné, čo rozhoduje o tom, ktorý(é) orgán(y) bude postihnutý v akútnom štádiu choroby a prípadne pri pokovidovom syndróme. Aj pri vývoji pokovidového syndrómu bude rozhodujúcu úlohu zohrávať genetika a epigenetika, ale aj adekvátnosť, včasnosť a dĺžka zvolenej liečby. Ak COVID-19 trval menej ako týždeň, fibróza pľúc vzniká u 4%, v prípade trvania 1-3 týždne u 24% a až u 61% pacientov, ktorých choroba trvala viac ako 3 týždne.⁽⁵⁾ Podiel na vzniku môže mať aj typ intenzívnej starostlivosti a terapeutické intervencie ako ventilácia, oxygenoterapia a ďalšie. I keď nevieme s istotou odhadnúť u koho a v akej miere pokovidové pľúcne zmeny vzniknú, predsa možno vymenovať rizikové faktory. Prvým je - podobne ako pri MERS - vek pacienta, ďalšie riziká sú závažnosť priebehu, komorbidity (hypertenzia, diabetes, ischemická srdcová choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc) a niektoré laboratórne nálezy ako lymfopénia, leukocytóza a zvýšená laktátdéhydrogenáza.^(7,8) V neposlednom rade je rizikom pre neskoršie pľúcne komplikácie napojenie na umelú pľúcnu ventiláciu a jej dĺžka.⁽⁵⁾ Výrazne častejší výskyt po prekonaní infekcie a závažné orgánové komplikácie sú základnou odlišnosťou pokovidového syndrómu a "klasického" CFS.

Je možná profylaxia a liečba?

Panel expertov NIH (National Institute of Health, USA) pre tvorbu odporúčaní pre chorobu spôsobenú SARS-CoV-2 nateraz neodporúča žiadnu pred- či po- expozíciu profylaxiu (úroveň tvrdenia AIII = silné odporúčanie na úrovni názoru expertov). Naproti tomu panel expertov FLCCC je iného názoru a pred- aj po- expozíciu profylaxiu odporúča.⁽⁹⁾ Svoje tvrdenia opiera o novšie dáta ukazujúce, že najmä ivermektín, melatonin, kombinácia kvercetínu, prípadne ďalších antioxidantov s vitamínom C, acetylsalicylová kyselina, vitamín D3 a zinok môžu zohrávať významnú úlohu v pred-expozíčnej aj po-expozíčnej profylaxii.⁽⁹⁻¹¹⁾ Za týmto účelom experti FLCC vytvorili protokol I-MASK+ určený práve pre pred- a po-expozíciu profylaxiu. Protokol sa podrobne zaoberá dávkovaním a mechanizmami účinku uvede-

ných látok, súčasne zdôrazňuje prístup R-O-R.⁽⁹⁾ Záujemcu o odporúčané farmaká a doplnky (vrátane dávkovania, predpokladaných a dokázaných mechanizmov účinku, ako aj miery dôkazov klinickej účinnosti) odkazujeme na podrobne spracovaný článok o profylaxii a liečbe COVID-19 na stránke Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie.⁽¹²⁾ Nateraz však chýbajú dostatočné dôkazy, že adekvátna profylaktická liečba či liečba počas infekcie môže pomôcť predchádzať pokovidovému syndrómu. Navyše, pokovidový syndróm sa vyskytuje v každom veku, u oboch pohlaví bez rozdielu, aj u jedincov do prekónania COVID-19 zdravých. Z rizikových faktorov pre vznik pokovidového syndrómu sa ale predsa jeden ukazuje: je ním hospitalizácia pre COVID-19, teda závažný priebeh choroby; ešte raz však pripomíname, "post-COVID" sa môže vyskytnúť bez varovných príznakov u kohokolvek.

Do uvedených tvrdení bez výhrad zapadá stav imponujúci ako CFS, neplatí to však pre riziko vývoja komplikácií v prípade, že u hospitalizovaného pacienta vznikla organizujúca sa pneumónia, karditída, nefritída či neuritída. Tu platí potreba čo najskoršieho liečebného zásahu - závisí od neho prognóza pacienta. Pokles saturácie kyslíkom má byť znamením ihneď začať protizápalovú liečbu kortikoidmi. Dávky volíme individuálne od 16 mg metylprednizolónu (alebo ekvivalentu) až po 1 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. V prípade ďalšieho zhoršovania stavu, najmä pri vývoji organizujúcej sa pneumónie, volíme pulzné dávky, čiže až 500 mg metylprednizolónu/deň niekoľko dní po sebe.⁽¹²⁾ Súčasne sú pri závažnom priebehu potrebné plne dávkovaná antikoagulačná liečba a vysoké dávky vitamínu C. Častou chybou býva nielen nedostatočná dávka kortikoidov, ale aj krátka doba podávania. Skoré ukončenie liečby kortikoidmi a kyselinou askorbovou po prepustení z nemocnice sa môže prejavovať zhoršením klinického stavu, v ich podávaní sa preto má pokračovať podľa stavu pacienta týždeň až mesiac aj v štádiu rekonvalescencie.⁽⁹⁾ Nateraz chýbajú relevantné štúdie, ktoré by dokázali správnosť takehoto postupu, klinické skúsenosti sú však jednoznačné: po prolongovanej kortikoterapii spolu s vysokodávkovaným vitamínom C (až 1000 mg denne) a antioxidantmi ako kvercetín/dihydrokvercetín či resveratrol sa pozoruje postupné zlepšovanie funkčných pľúcnych parametrov, aj zlepšenie HRCT nálezov. Podobné skúsenosti majú s príslušnými pokovidovými prejavmi aj kardiológovia, neurológovia či nefrológovia.

Pri profylaktických opatreniach treba uviesť, že okrem špecifickej vakcinácie proti vírusu SARS-CoV-2 (skúsenosti s jednotlivými vakcínami sa stále ešte len zbierajú) sa ukázalo, že aj očkovanie proti chrípke a proti pneumokokom (polysacharidovou vakcínou) má istý preventívny efekt - zaočkovaní ochorejú na COVID-19 menej často a ak ochorejú, priebeh choroby je miernejší.⁽¹³⁾ Mechanizmus môže byť sprostredkovaný aktiváciou receptora TLR-7 chrípkovou vakcínou, prípadne môže ísť o tzv. heterofilný efekt vakcín a indukciu trénovanej imunity s moduláciou tvorby interferónov. Taktiež môže ísť o dôsledok lepšího celkového zdravotného stavu zaočkovaných jedincov. Pri riešení pokovidového syndrómu, resp. po-

kovidového postihnutia pľúc, srdca, či iných orgánov, nesmieme zabudnúť na vyváženú stravu bohatú na čerstvú zeleninu a ovocie. U pacientov, u ktorých došlo počas choroby COVID-19 k významnej strate na hmotnosti treba zvážiť prechodne substitúciu špeciálnymi potravinami určenými na liečebnú výživu, pomocou ktorých pacienta substituujeme kaloricky, aj jednotlivými elementárnymi makro- a mikro-nutrientami. Rovnako má byť od samého začiatku súčasťou liečby adekvátna (zdravotnému stavu primeraná) rehabilitácia, najmä dychová a kardiovaskulárna. Začínať s ňou treba už počas hospitalizácie a pokračovať v nej treba v domácom prostredí minimálne týždeň, optimálne mesiace po prekónaní akútnej choroby. Zdravá výživa a pohyb sú základom správneho fungovania imunitného systému - prispievajú k vyrovnaniu hladín cytokínov do normálneho, adekvátne vybalansovaného (regulovaného) stavu. Z tohto pohľadu je dobré, že zdravotné poisťovne začali pacientom po ťažkom priebehu COVID-19 hradit liečebné 3-týždňové kúpeľné pobyty. Indikácie bude treba časom prehodnotiť, pretože sa ukazuje, že jediným kritériom by nemal byť iba prekonaný závažný COVID-19. Potreba kúpeľnej liečby môže byť adekvátna aj u pacienta, ktorý prekonal ľahkú formu choroby, ale u ktorého sa (napriek tomu) vyvinul pokovidový syndróm.

Zhrnutie

Na temu koronavírusu SARS-CoV-2 a s ním súvisiacej choroby COVID-19 sa denne objavujú desiatky nových vedeckých článkov, z ktorých však iba malá časť spĺňa požiadavky medicíny dôkazov. Je to dané krátkosťou času a urgentnou potrebou nových poznatkov. Na temu pokovidového syndrómu taktiež pribúdajú rôzne publikácie, ale na klinické štúdie, pomocou ktorých by bolo možné hodnoterne zhodnotiť väčšinu vyššie uvedených odporúčaní si ešte budeme musieť počkať, pretože skúsenosť nás učí, že dostatok dôkazov nám poskytnú až analýza viacerých na seba nezávislých štúdií skúmajúcich ten istý problém. Z uvedeného vyplýva, že to môže trvať ešte niekoľko rokov. Dovedy budeme musieť vychádzať zo skúsenosti s podobnými chorobami a klinickými skúsenosťami všetkých, ktorí sa kovidovým a pokovidovým pacientom venujú. Nateraz nemáme na liečbu COVID-19 univerzálny liek, sme odkázaní na kombináciu viacerých látok s protizápalovými, antioxidantnými a imunomodulačnými účinkami. Sem možno zaradiť v prvom rade kortikoidy, vitamíny C a D a nízkomolekulový heparín. Skoré ukončenie podávania kortikoidov a kyseliny askorbovej môže viesť k tzv. rebound fenoménu, a teda zhoršeniu klinického stavu. Najmä v prípade pokovidového syndrómu treba ich podávanie prolongovať, výhodná môže byť kombinácia s flavonoidmi. Aj v závere ešte raz pripomíname význam zdravej vyváženej stravy a pohybu.

Pacienti s pokovidovým postihnutím dominantne v jednom orgáne/systéme by mali byť okrem všeobecných lekárov sledovaní v príslušných ambulanciách špecialistov. Ideálnym riešením by bolo, keby v rámci niektorých odborností vznikli pokovidové špecializované ambulancie.

Literatúra

1. Chronic fatigue syndrome. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-fatigue-syndrome/symptoms-causes/syc-20360490>. 2. NICE draft guidance addresses the continuing debate about the best approach to the diagnosis and management of ME/CFS. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-addresses-the-continuing-debate-about-the-best-approach-to-the-diagnosis-and-management-of-me-cfs>. 3. CFS (Chronic Fatigue Syndrome). <https://www.healthline.com/health/chronic-fatigue-syndrome>. 4. Chronic fatigue breakthrough offers hope for millions. <https://www.newsscientist.com/article/mg22730283-000-chronic-fatigue-breakthrough-offers-hope-for-millions/#:VZiaZB0qkq>. 5. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? [published online ahead of print, 2020 Nov 10]. Indian J Tuberc. 2020; doi:10.1016/j.ijtb.2020.11.003. 6. Kossárová K, Bobčáková A, Jeseňák M. Postkovidový syndróm. https://www.ssaiki.eu/wp-content/uploads/2021/02/LONG_COVID19.pdf. 7. Zhou F, Yu T, du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054e1062. 8. 7. Liu X, Zhou H, Zhou Y, et al. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. J Infect. 2020;81(1):e95e97. 9. I-MASK+ Prophylaxis & Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/>. 10. Arslan B, Ergun NU, Topuz S et al. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: Is a possible guard for front liners? ssn 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3682517. 11. Colunga Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). Front. Immunol. 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>. 12. Hrubiško M, Jeseňák M. Možnosti liečby a profylaxie COVID-19. Prehľad aktuálnych poznatkov. https://www.ssaiki.eu/wp-content/uploads/2021/03/THERAPY_COVID19.pdf. 13. Jehi L, Ji X, Milinovich A et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. Results from 11,672 patients. Chest 2020; 158:1364-75.