

# Long covid a postižení ledvin

MUDr. Ivan Zahrádka

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

## SOUHRN

Dlouhodobé následky prodělání onemocnění covid-19, tzv. syndrom dlouhého covidu (long covid), patří mezi relativně časté a svízelné komplikace infekce virem SARS-CoV-2. V následujícím textu jsou shrnuty problematika nejčastějších klinických otázek, nové pohledy na patofyziologii vzniku tohoto onemocnění a v neposlední řadě jeho dopad na ledviny a pacienty s chronickým onemocněním ledvin.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antivirotika – autoinflamatorní syndromy – covid-19 – funkce ledvin – imunosupresivní léčba – long covid – očkování

Pandemie onemocnění covid-19, jeden z nejzávažnějších stavů zdravotní nouze v posledních dekadách, si jen v České republice vyžádala více než 42 tisíc obětí,<sup>1</sup> přičemž tato čísla jsou pravděpodobně dokonce podhodnocena.<sup>2</sup> Akutní průběh onemocnění již v současnosti ale nepředstavuje tak vysoké riziko jako na počátku pandemie. Pokles závažnosti je pravděpodobně způsoben kombinací faktorů: 1. nižší vnímavost populace (ať již vlivem vakcinace, nebo prodělání onemocnění); 2. nové možnosti cílené antivirotické terapie u rizikových skupin pacientů a 3. vývoj virových variant, které způsobují méně závažný průběh infekce. Akutní průběh ale není jedinou komplikací infekce virem SARS-CoV-2. V současné době se popisuje široké spektrum dlouhodobých následků tohoto onemocnění, byl vytvořen celý terminologický aparát – následky covidu-19 (post-acute sequelae of COVID-19; PASC), chronický covidový syndrom (chronic COVID syndrome; CCS) nebo syndrom dlouhého covidu neboli long covid, což je termín, který bude dále používán v tomto textu.

Definice long covidu se různí. Například Světová zdravotnická organizace definuje long covid jako soubor příznaků, které přetrvávají nebo se vyvíjejí po 12 a více týdnech po prodělání covidu-19 a které nejsou vysvětlitelné jinou příčinou.<sup>3</sup> Long covid je zánětlivé onemocnění, jež může postihovat prakticky každou orgánovou soustavu. Mezi nejčastější příznaky patří přetrvávající dušnost, únava až vyčerpání, poruchy paměti, koncentrace a zhoršení kognitivních funkcí a bolesti svalů a kloubů. Důležitým aspektem je, že často dochází ke zhoršení příznaků po fyzické nebo psychické námaze. Příznaků bylo ale popsáno více než 200 a naprostá většina je velmi nespecifická.<sup>3</sup>

Neexistuje žádný biomarker použitelný pro spolehlivou diagnózu long covidu, a ta je proto v současnosti téměř zcela založena na subjektivních příznacích pacienta. Jedinou objektivizovatelnou součástí long covidu je zdokumentovaná infekce covid-19. I tento bod je však značně problematický, neboť infekce covid-19 je v populaci poddiagnostikována. Může se proto stát, že se v klinické praxi lékař setká s pacientem referujícím suspektní obtíže, a až po důkladném odebrání anamnézy zjistí, že příznaky vznikly v návaznosti na infekci dýchacích cest, při níž ovšem nebyl proveden test na covid-19. Vysoká míra subjektivity a absence zlatého standardu při diagnostice tohoto onemocnění potom u části lékařů vede k podhodnocení problému a v některých případech i k bagatelizaci.<sup>4,5</sup>

Přesná patofyziologie vzniku long covidu je nejasná. Přestože detailní mechanistické studie zatím nebyly provedeny, je velmi pravděpodobné, že se jedná o multifaktoriální proces, na kterém se může mimo jiné podílet poškození orgánů v důsledku průběhu akutní fáze onemocnění včetně trombotických komplikací a endoteliální dysfunkce, fyzická de kondice, perzistence viru v organismu, indukce imunitní dysregulace a autoimunitního onemocnění nebo rozvoj myalgické encefalomyelitidy, která je popsána i po prodělání jiných infekčních chorob.<sup>4</sup>

Long covid jako následek orgánového poškození během akutní fáze infekce byl jedním z prvních zvažovaných mechanismů. U pacientů s kritickým průběhem se navíc předpokládal rozvoj syndromu postintenzivní péče.<sup>6</sup> Záhy se ale ukázalo, že projevy long covidu vznikají i u pacientů s lehkým průběhem akutního onemocnění, kde se tak závažné poškození orgánů předpokládat nedá.<sup>7-9</sup>

Další hypotézou vzniku long covidu je perzistence viru SARS-CoV-2 v cílových orgánech.<sup>10</sup> I přes odeznění symptomů může u některých pacientů pozitivita SARS-CoV-2 přetrvávat dlouhou dobu jak z nazofaryngeálního stěru, tak z dalších tělních tekutin.<sup>11,12</sup> Současně byly virové antigeny nalezeny u velké části pacientů s long covidem.<sup>13</sup> Zdá se, že pacienti, u nichž se vyvine long covid, měli během akutní fáze covidu-19 slabší protilátkovou odpověď, a to může přispívat k horší eliminaci viru z organismu.<sup>14,15</sup> Navíc SARS-CoV-2 je schopen průniku do celé řady orgánů.<sup>16,17</sup> Pro vznik long covidu může být zásadní schopnost viru proniknout do centrální nervové soustavy, a to jak hematogenní cestou, tak podél čichového nervu.<sup>10</sup> Dalším nepřímým důkazem je schopnost perzistence v orgánech a indukce onemocnění včetně nervové soustavy popsána u jiných koronavirů.<sup>18</sup>

Long covid může také pravděpodobně vznikat jako následek imunitní dysregulace, která vede k reaktivaci latentních patogenů, jako jsou virus Epstein-Barr (EBV) a lidský herpesvirus 6 (HHV6),<sup>19,20</sup> nebo k indukci autoimunitních poruch.<sup>21</sup> Velkým tématem je rozvoj myalgické encefalomyelitidy (ME) po proděláním covidu-19. Myalgická encefalomyelitida, méně vhodným názvem chronický únavový syndrom (CFS), je závažné multisystémové inflamatorní onemocnění, které vzniká v návaznosti na proděláním různých infekčních onemocnění. ME/CFS je definován zhoršením schopnosti vykonávat běžné činnosti v porovnání s úrovní před onemocněním. Hlavními příznaky jsou výrazná únava, která se nezmírňuje odpočinkem, dále špatná tolerance námahy, poruchy spánku, zhoršení kognitivních schopností a ortostatická intolerance.<sup>22</sup> Až 75 % pacientů s ME/CFS není schopno plného pracovního procesu a 25 % má symptomy tak závažné, že téměř znemožňují běžné denní aktivity.<sup>23</sup> Myalgická encefalomyelitida může vzniknout jako následek celého spektra infekčních onemocnění, a to včetně infekce SARS-CoV (původce onemocnění SARS), kde vzniká až ve čtvrtině případů,<sup>24</sup> a až polovina pacientů s long covidem splňuje kritéria ME/CFS. Pacienti s ME/CFS mohou mít další obtíže, jako jsou poruchy funkce autonomního nervového systému, tzv. dysautonomie. Sem patří například syndrom posturální ortostatické tachykardie, který je charakterizován excesivní tachykardií při ortostáze a často dalšími vegetativními příznaky. Přestože ME není novým onemocněním, je o této problematice u laické i odborné veřejnosti stále velmi malé povědomí,<sup>25,26</sup> což by se ale mohlo s dalším výzkumem v oblasti long covidu změnit.

Covid-19 a long covid mají řadu negativních vlivů na ledviny a potažmo na nefrologické pacienty. Samotný akutní průběh covidu-19 je nezdírkou komplikován vznikem akutního poškození ledvin, které je pak rizikovým faktorem pro další renální a kardiovaskulární příhody v následném životě. Navíc ale proděláním covidu-19 může být spojeno s dlouhodobými riziky pro zdraví ledvin, jako je zvýšené riziko akutního poškození ledvin nebo rychlejší úbytek renální funkce, a to bez ohledu na závažnost akutní fáze

onemocnění nebo na to, zda během něj došlo ke vzniku akutního poškození ledvin.<sup>27,28</sup> Protože jsou choroby ledvin obvykle asymptomatické, poškození ledvin v důsledku covidu-19 ve své podstatě nesplňuje výše uvedená definiční kritéria pro long covid. Přesto je zřejmé, že poškození ledvin lze vnímat jako samostatný a závažný subtyp long covidu. Subtyp, který bude pravděpodobně významněji zasahovat především pacienty s již existujícím onemocněním ledvin v době infekce a povede k rychlejší progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) u těchto pacientů.

Chronické onemocnění ledvin je samo o sobě asociováno s celou řadou aberací imunitního systému,<sup>29</sup> které jsou dále zhoršovány u pacientů užívajících imunosupresi. Lze předpokládat, že porušená imunitní reakce bude zasahovat do několika navrhovaných mechanismů rozvoje long covidu, a tím povede k vyšší vnímavosti populace s CKD k rozvoji tohoto onemocnění. Například porušená imunitní odpověď může vést k nedostatečnému odstranění viru z organismu.<sup>30</sup> S tím je spojeno riziko závažnějšího průběhu akutní infekce,<sup>31</sup> perzistence viru nebo reaktive oportunních infekcí. Tomu nasvědčují i současná epidemiologická data. Zatímco long covid vzniká u běžné očkované populace zhruba v 10 % případů,<sup>32</sup> incidence u pacientů po transplantaci ledviny se zdá významně vyšší, většinou v řádu 30–50 % případů.<sup>33,34</sup> Je ale nutno zdůraznit, že tyto odhady nebudou zcela přesné kvůli různici se definicí long covidu a metodologií sběru dat mezi studiemi.

## Závěr

Long covid je další z řady výzev, před které medicínskou komunitu postavila pandemie covidu-19. Přesná patofyziologie vzniku long covidu je stále nejasná, pravděpodobně se ale uplatňuje celá řada různých mechanismů. Long covid, stejně jako covid-19, může postihovat takřka všechny orgánové soustavy a z toho pramení široké spektrum často nespécifických klinických příznaků. Můžeme tak nepochybně opustit narativ, že covid-19 je „pouhé“ respirační onemocnění. Na rozdíl od covidu-19, kde pro diagnózu stačí jednoduchý test průkazu viru v organismu, pro long covid takto jednoznačný test nemáme. Diagnóza long covidu je proto v současnosti založena na hodnocení subjektivních obtíží pacienta, průkazu anamnézy proděláním covidu-19 a vyloučení jiných příčin pacientových obtíží. Nejasná definice, obtížná klinická diagnóza, malé obecné povědomí i v profesionální komunitě mohou vést k poddiagnostikovanosti. Z pohledu nefrologa je významné, že pacienti s onemocněním ledvin mají nejen vyšší riziko závažného průběhu infekce, ale také, zdá se, disproporčně vyšší pravděpodobnost rozvoje long covidu. Samotný long covid pak může přispět k rychlejší progresi renálního onemocnění.

Existenci long covidu je pod tíhou důkazů jednoznačně třeba uznat a zahrnout do diferenciální diagnostiky v klinické praxi. Přístup k pacientům s long covidem by měl být celostní a empatický, lékaři by neměli propadat terapeutickému nihilismu, jenž pramení z absence efektivní kauzální léčby. Léčbu lze zaměřit na diagnostiku a intervenci často dekom-

penzovaných komorbidit a ovlivnitelných faktorů (např. léčba symptomů ME/CFS, která je popsána už dlouho před vznikem pandemie covidu-19). V neposlední řadě je pak namísto symptomatické léčby, protože obtíže lze často zmírnit symptomatickou farmakologickou terapií, psychologickou podporou nebo nácvikem fyzických a kognitivních dovedností.<sup>5</sup> Protože je vakcinace aktuálně jediným nástrojem, jak riziko vzniku long covidu snížit,<sup>4</sup> měla by jí být věnována patřičná pozornost. Pro vakcinaci hovoří i fakt, že reinfekce je asoci-

ována s podobným rizikem vzniku long covidu jako infekce předchozí,<sup>35</sup> a tak prodělání nemoci před vznikem long covidu zdá se nechrání. Řádná vakcinace by měla být prioritou u pacientů s poruchou imunity, mezi něž nepochybně patří také pacienti s chronickým onemocněním ledvin nebo příjemci transplantované ledviny. Odborné společnosti by pak měly cílit na odbornou i laickou veřejnost a podporovat vyšší povědomí o této problematice, což může pomoci zamezit šíření řady dezinformací o tomto onemocnění.

## LITERATURA

- Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. 5. března 2020 [citován 24. března 2023]. Dostupné z: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/czech-republic>
- Estimation of total and excess mortality due to COVID-19. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citován 24. března 2023]. Dostupné z: <https://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>
- Post COVID-19 condition (Long COVID). [citován 24. března 2023]. Dostupné z: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133–146.
- Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, et al. Long covid – an update for primary care. *BMJ* 2022;378:e072117.
- Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med* 2017;5:90–92.
- Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, et al. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022;12:3369.
- Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multi-state Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 [citován 24. března 2023];69. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm>
- FAIR Health Releases Study on Post-COVID Conditions. [citován 24. března 2023]. Dostupné z: <http://www.fairhealth.org/article/fair-health-releases-study-on-post-covid-conditions>
- Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Frontiers in Microbiology*. 2021 [citován 24. března 2023];12. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.698169>
- Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine* 2021;64:103230.
- Sun J, Xiao J, Sun R, et al. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1834–1838.
- Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis* 2023;76:e487–e490.
- García-Abellán J, Padilla S, Fernández-González M, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. *J Clin Immunol* 2021;41:1490–1501.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 1. červenec 2021 [citován 24. března 2023];6. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00099-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00099-5/fulltext)
- Liu J, Li Y, Liu Q, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov* 2021;7:1–4.
- Yao XH, Luo T, Shi Y, et al. A cohort autopsy study defines COVID-19 systemic pathogenesis. *Cell Res* 2021;31:836–846.
- Murray RS, Cai GY, Hoel K, et al. Coronavirus infects and causes demyelination in primate central nervous system. *Virology* 1992;188:274–284.
- Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest*. 1. únor 2023 [citován 24. března 2023];133(3). Dostupné z: <https://www.jci.org/articles/view/163669>
- Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int* 2022;42:1523–1530.
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021;4:100100.
- Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) | CDC. 2022 [citován 24. března 2023]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>
- Bateman L, Basted AC, Bonilla HF, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2861–2878.
- Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:2142–2147.
- Twomey R, DeMars J, Franklin K, et al. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Phys Ther* 2022;102:pzaco05.
- Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015;30:223–249.
- Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2851–2862.
- Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:705908.
- Espi M, Koppe L, Fouque D, Thauan O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins (Basel)* 2020;12:300.
- O'Sullivan ED, Lees JS, Howie KL, et al. Prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2021;26:328–332.
- Jdiaa SS, Mansour R, Alayli AE, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol* 2022;35:69–85.
- Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of Long COVID in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac464.
- Amorim CEN, Gomes VLT, Cristelli MP, et al. High Prevalence of Long-COVID Among Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Cohort Study. *Transplantation* 2022;106:2408.
- Alasfar S, Chiang TPY, Snyder AJ, et al. PASC in Solid Organ Transplant Recipients With Self-reported SARS-CoV-2 Infection. *Transplantation* 2023;107:181–191.
- Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28:2398–2405.