

2
2020/159

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Nový koronavirus (SARS-CoV-2)
a onemocnění COVID-19
[Trojánek M. et al.](#)

Aktuální problematika COVID-19
z pohledu imunologa
[Střížová Z. et al.](#)

Testování COVID-19 – co bychom měli mít na paměti
[Krátká Z. et al.](#)

Genetické mechanismy stárnutí
[Sourada L., Kuglík P.](#)

Molekulárně genetický pohled na podstatu
buněčné senescence v kontextu stárnutí organismu
[Lacey M., Mistrík M.](#)

O lékařském tajemství (nejen) za časů koronaviru
[Uhrek P.](#)

Eutanázie v zajetí věčných omylů
a falešných argumentačních strategií
[Černý D.](#)



NABÍDKA ČASOPISŮ

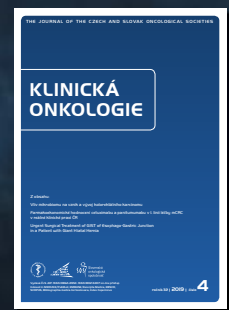
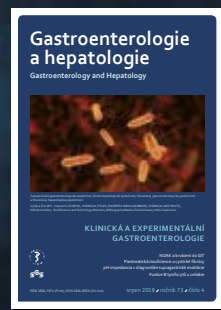
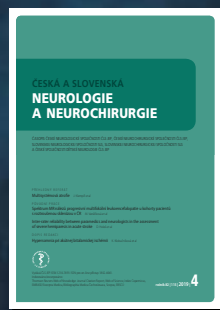
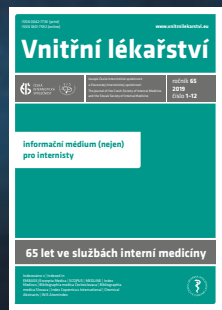
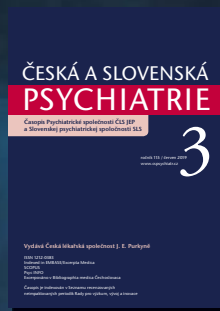
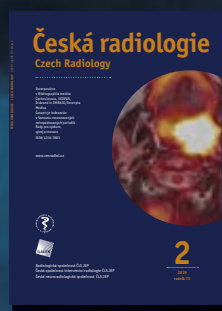
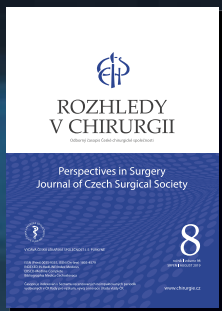
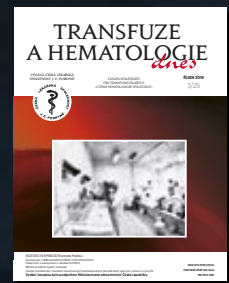
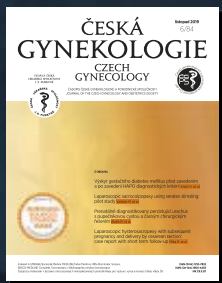
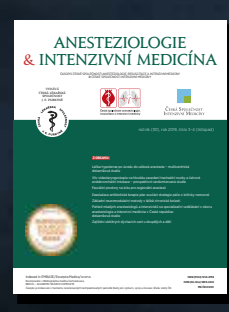
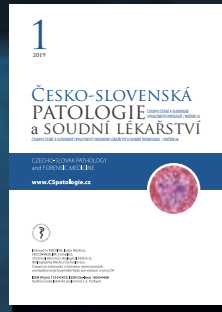
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP

SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2

tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

www.cls.cz



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

OBSAH

Původní práce

Krátká Z. et al. Testování COVID-19 – co bychom měli mít na paměti 72

Přehledové články

Trojánek M. et al. Nový koronavirus (SARS-CoV-2) a onemocnění COVID-19 55

Střížová Z. et al. Aktuální problematika COVID-19 z pohledu imunologa 67

Sourada L., Kuglík P. Genetické mechanismy stárnutí 81

Lacey M., Mistrík M. Molekulárně genetický pohled na podstatu buněčné senescence v kontextu stárnutí organismu 88

Právo

Uhrek P. O lékařském tajemství (nejen) za časů koronaviru 78

Recenze

Černý D. Eutanázie v zajetí věcných omylů a falešných argumentačních strategií (Vácha M. Eutanázie. Definice, historie, legislativa, etika) 93

Osobní zprávy 96

CONTENTS

Original articles

Krátká Z. et al. Testing for COVID-19: a few points to remember 72

Review articles

Trojánek M. et al. A novel coronavirus (SARS-CoV-2) and COVID-19 55

Střížová Z. et al. COVID-19 from the perspective of an immunologist 67

Sourada L., Kuglík P. Genetic mechanisms of aging 81

Lacey M., Mistrík M. The molecular genetics of cellular senescence in the context of organismal aging 88

Legislation

Uhrek P. On medical confidentiality (not only) in time of coronavirus 78

Review

Černý D. Euthanasia in the grip of factual errors and false argumentation strategies (Vácha M. Euthanasia. Definition, history, legislation, ethics) 93

Personal news 96

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2020

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

On-line verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Redaktoři:

Mgr. Martin Čermák, Mgr. Kristýna Poulová

Vydává: Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s.

Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk: Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

tel.: +420 224 266 223

e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.

Verichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.

Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA

Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk

e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8× ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

Informace o předplatném podává

a objednávky předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 11. 5. 2020.

Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením. Articles published in the Journal of Czech Physicians are subject to double review.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování

v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

ať již mechanickým nebo elektronickým,

včetně pořizování fotokopii, nahrávek,

informačních databází na mechanických

nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských

práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:

www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Časopis je vydáván s finanční podporou MZ ČR.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
toto číslo *Časopisu lékařů českých* mělo původně pracovní název „Varia“ – dostáváme průběžně zajímavé příspěvky, které se do tematických čísel vejdou jen zčásti. Nicméně pandemie COVID-19 zasáhla do redakční práce nečekaně pozitivně – obdrželi jsme tři zcela aktuální a velmi kvalifikované texty. Díky dvěma přehledovým článkům a jedné původní práci tak vedeme toto vydání jako „kovidové“. Tematika se sice v některých částech mírně překrývá, ale co může redakci potěšit více než důvěra autorů? Navíc k tématu připojujeme aktualitu našeho již tradičního příspěvatele z právní oblasti, která se současné situace rovněž dotýká.

Dva články z původního obsahu – o mechanismech stárnutí – tak trochu navazují na minulé vydání.

Krátce před uzávěrkou nás zastihla smutná zpráva o smrti profesora Milana Šamánka. Znal jsem jej osobně, ale rozhodně bych neuměl jeho osobnost vystihnout tak, jak to na pár řádcích dokázal profesor Jan Pirk – moc mu za to děkuji.

Na recenze nebývá zvykem upozorňovat, ovšem v tomto případě tak učiním, protože je po právu velmi kritická a ukazuje, že i v renomovaném vydavatelství se někdy „mistr utne“.

Petr Sucharda

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) 2. LF UK a FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
2. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.
3. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FNHK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Ministerstvo zdravotnictví ČR
Palackého nám. 4, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Nový koronavirus (SARS-CoV-2) a onemocnění COVID-19

Milan Trojánek^{1,2,3}, Vyacheslav Grebenyuk^{1,3}, Kristýna Herrmannová³, Tomáš Nečas⁴, Jana Gregorová⁵, Martin Kucbel⁶, Robin Šín⁷, Hana Roháčová³, František Stejskal^{1,3,8,9}

¹Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Katedra infekčního lékařství, IPVZ, Praha

³Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴Pediatrické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

⁵Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁶Radiodiagnostická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁷Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny LF UK a FN Plzeň

⁸Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Praha

⁹Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

Čas. Lék. čes. 2020; 159: 55–66

SOUHRN

Koncem roku 2019 byly v čínském Wu-chanu popsány první případy závažně probíhající pneumonie nejasného původu. Bylo prokázáno, že původcem onemocnění je nově identifikovaný β -koronavirus, který byl označen jako SARS-CoV-2 a onemocnění jím vyvolané jako COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Počátkem roku 2020 došlo k významnému rozšíření nákazy do řady světových regionů, proto Světová zdravotnická organizace (WHO) 30. ledna vyhlásila stav ohrožení veřejného zdraví mezinárodního významu a 11. března šíření infekce označila za pandemii.

Nákaza se přenáší především kapénkovou cestou a její inkubační doba se uvádí mezi 2 a 14 dny. U většiny infikovaných probíhá onemocnění mírně, avšak u některých pacientů může dojít až k rozvoji závažně probíhající pneumonie, syndromu akutní respirační tísně (ARDS), septického šoku a multiorgánového selhání. Mezi nejčastější symptomy infekce patří horečka, dráždivý kašel, bolesti svalů nebo dušnost. Typické laboratorní nálezy zahrnují normální či mírně snížený počet leukocytů, lymfocytopenii, u závažně nemocných se zvyšuje hodnota LDH, D-dimerů, CRP, případně i prokalcitoninu. Mezi nejčastěji popisované radiologické nálezy patří multifokální periferně lokalizované opacities charakteru mléčného skla nebo konsolidace, zesílení sept, *crazy paving* či cystické změny. Smrtnost infekce je závislá na věku postiženého, jeho komorbiditách a obvykle bývá udávána mezi 1 a 3 %. V terapii se zvažuje podání hydroxychlorochinu, remdesiviru, lopinaviru/ritonaviru či rekonvalescentního séra.

KLÍČOVÁ SLOVA

koronaviry, SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonie

SUMMARY

Trojánek M., Grebenyuk V., Herrmannová K., Nečas T., Gregorová J., Kucbel M., Šín R., Roháčová H., Stejskal F.
A novel coronavirus (SARS-CoV-2) and COVID-19

By the end of 2019 the first cases of severe pneumonia of unknown origin were reported in Wuhan, China. The causative agent was identified as a novel β -coronavirus SARS-CoV-2 and the disease was named COVID-19. Since the beginning of 2020, the infection has spread worldwide, which led the WHO to declare COVID-19 a public health emergency of international concern and to characterize the current situation as a pandemic.

The transmission occurs mainly via respiratory droplets and the incubation period ranges from 2 to 14 days. Most cases are mild, but some patients develop severe pneumonia with acute respiratory distress, septic shock and multi-organ failure. The most common symptoms include fever, dry cough, myalgia and shortness of breath. Characteristic laboratory findings are normal white blood cell count or mild leukopenia, marked lymphopenia, in severe cases elevated CRP, procalcitonin, LDH, and D-dimer are commonly found. Typical imaging findings include multifocal peripherally distributed ground-glass opacities or consolidations, interlobular septal thickening, *crazy paving* appearance and cystic changes. The overall case fatality rate is estimated to range from 1 to 3 %, however, it is dependent on age and underlying medical comorbidities. Current potential treatment options include hydroxychloroquine, remdesivir, lopinavir/ritonavir and convalescent plasma.

KEYWORDS

coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia

ÚVOD

Koronaviry představují významné původce akutních respiračních infekcí. Některé z nich (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 a HCoV-HKU1) se uplatňují jako původci běžných a obvykle nekomplikovaných infekcí horních či dolních cest dýchacích (1). Avšak počátkem tohoto století se ukázalo, že koronaviry mohou vyvolat i epidemie závažně probíhajících infekcí. V letech 2002–2003 proběhla epidemie onemocnění SARS (*severe acute respiratory syndrome*), která byla vyvolána novým vysoce patogenním koronavirem SARS-CoV. Celkem bylo Světové zdravotnické organizací (WHO) hlášeno 8096 nakažených a nemoci podlehl 774 z nich (smrtnost u hlášených případů 9,6 %). Na Blízkém východě byl v roce

2012 popsán výskyt další závažně probíhající koronavirové infekce MERS (*Middle East respiratory syndrome*) a do února letošního roku bylo diagnostikováno celkem 2519 případů, přičemž 866 pacientů zemřelo (smrtnost 34,4 %). Ukázalo se, že původními hostiteli obou těchto virů jsou netopýři, z nichž došlo k přenosu na další savce (cibetkovité šelmy v případě SARS-CoV a velbloudy v případě MERS-CoV) a teprve následně na člověka. U SARS došlo k epidemickému šíření mezi lidmi v období od listopadu 2002 do července 2004, ale přísnými karanténními opatřeními byla tato infekce eliminována. MERS se objevuje ve formě sporadických infekcí nebo malých epidemií především na Arabském poloostrově dosud (1, 2).

V prosinci 2019 byly ve Wu-chanu, hlavním městě čínské provincie Chu-pej, popsány první případy nového akutního a závažně probíhajícího respiračního onemocnění, pro které bylo typické postižení dolních cest dýchacích a jež bylo vyvoláno dosud neznámým virovým agens. Některé z prvních případů onemocnění měly spojitost s místním velkoobchodním tržištěm Chua-nan, na kterém se prodávaly desítky různých druhů živých zvířat a masa v různém stupni zpracování. Již v průběhu prosince bylo ve Wu-chanu hospitalizováno 27 pacientů, z toho 8 bylo v kritickém stavu. Dne 31. prosince byla o výskytu nové infekce informována čínská pobočka Světové zdravotnické organizace (WHO) a místními i státními orgány veřejného zdraví bylo zahájeno vyšetřování epidemiologických souvislostí (3, 4).

Jako původce onemocnění byl identifikován nový β -koronavirus, který byl nejprve označen 2019-nCoV (*novel coronavirus*) a později jej Mezinárodní výbor pro klasifikaci virů (ICTV) pojmenoval SARS-CoV-2. Onemocnění vyvolané tímto koronavirem bylo označeno jako COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

PREVALENCE

Koncem ledna bylo v Číně diagnostikováno celkem 7734 případů infekce a 90 dalších bylo hlášeno z 19 různých zemí. Dne 30. ledna 2020 byl WHO vyhlášen stav ohrožení veřejného zdraví mezinárodního významu. V průběhu února se epicentrum nákazy přesouvá do Evropy (5). První případy infekce COVID-19 v České republice byly diagnostikovány 1. března 2020, přičemž u všech došlo k nákaze pravděpodobně v Itálii (MZ ČR). Od konce prosince 2019 do 10. května 2020 bylo dosud celosvětově hlášeno celkem 4 097 158 případů onemocnění, z toho 282 495 nemocných infekci podlehl (smrtnost u hlášených případů 6,9 %). Z celkového počtu případů je více než 1,48 milionu hlášeno z Evropy (z toho 560 tisíc zotavených a 142 tisíc úmrtí) a 1,36 milionu ze Spojených států amerických (z toho 210 tisíc zotavených a 80 tisíc úmrtí). V České republice bylo ke shodnému datu hlášeno celkem 8123 případů onemocnění (z toho 4482 vyléčených) a 280 úmrtí v souvislosti s COVID-19 (smrtnost 3,4 %). Vzhledem k dalšímu celosvětovému šíření infekce byl výskyt onemocnění COVID-19 dne 11. března 2020 Světovou zdravotnickou organizací označen za pandemii (6).

PŮVODCE ONEMOCNĚNÍ

Koronaviry jsou středně velké obalené viry (60–140 nm), jejichž genom je tvořen nesegmentovanou jednovláknovou RNA pozitivní polaritou o velikosti 26–32 kb. Nukleokapsida bývá pleomorfní a obvykle sférického tvaru. Název celé čeledi je odvozen od typického vzhledu virionu v elektronovém mikroskopu, neboť povrchové S proteiny připomínají věnec či sluneční korunu při zatmění (z lat. *corona* = koruna, věnec).

Koronaviry se dělí do 4 rodů: α -, β -, γ - a δ -koronaviry, přičemž α - a β -koronaviry mohou infikovat savce, zatímco γ - a δ -koronaviry infikují savce i ptáky (1, 3). Dosud bylo identifikováno 7 různých lidských koronavirů, které náležejí do dvou rodů. Mezi α -koronaviry patří HCoV-229E a HCoV-NL63, zatímco mezi β -koronaviry náležejí HCoV-OC43, HCoV-HKU1, ale i SARS-CoV, SARS-CoV-2 a MERS-CoV. Genom nově popsaného viru je tvořen 29 891 nukleotidy a má 79,5% sekvenční homologii s virem SARS-CoV a asi 50% s MERS-CoV. SARS-CoV-2 a SARS-CoV jsou řazeny do podrodu *Sarbecovirus*,

na rozdíl od MERS-CoV, který náleží do odlišného podrodu *Merbecovirus* (1–3).

K přenosu zvířecích koronavirů na lidskou populaci dochází při těsném kontaktu člověka se zvířaty, přičemž zcela ideální podmínky pro tento přenos byly v případě SARS-CoV-2 vytvořeny na tržišti v čínském Wu-chanu. Dosud není přesně jasné, který zvířecí druh byl mezičlánkem, od něhož došlo k přenosu infekce na člověka. Mezi nejbližší příbuzné nového koronaviru patří β -koronaviry izolované od netopýrů, přičemž s koronavirem RaTG-13, který byl izolován v roce 2013 v čínské provincii Yunan, má sekvenční homologii 96,2% a s viry bat-SL-CoVZC45 a bat-SL-CoVZXC21, které byly zachyceny ve východní Číně v roce 2018, potom přibližně 88%. Spekulovalo se, že k přenosu na člověka došlo z luskounů, avšak podrobnější molekulární biologické analýzy zatím tuto teorii nepotvrdily (1–3, 7).

Při genomické analýze 103 kmenů SARS-CoV-2 bylo zjištěno, že v průběhu evoluce vznikly 2 genetické linie viru označovaných jako linie S a L. Poslední jmenována je evolučně mladší, virulentnější, vyvolává onemocnění závažnějšího průběhu a šíří se rychleji. Protiepidemická opatření však vedou k selekčnímu tlaku a vzájemné zastoupení linií se postupně mění ve prospěch méně agresivní linie S (8).

SARS-CoV-2 je tvořen 4 hlavními strukturálními proteiny: povrchovým (S), obalovým (E), transmembránovým (M) glykoproteinem a vnitřním fosforylovaným nukleokapsidovým proteinem (N). Genom viru dále kóduje celkem 16 nestrukturálních proteinů (nsp1–nsp16) a akcesorní proteiny. Hlavní faktor virulence však představuje především povrchový S (*spike*) glykoprotein, který je tvořen 2 podjednotkami S1 a S2. První z nich (S1) slouží k vazbě virionu na buněčné receptory a její struktura ovlivňuje buněčný a hostitelský tropismus viru, zatímco druhá (S2) se uplatňuje při fúzi viru s buněčnou membránou. Povrchový S protein vyvolává tvorbu specifických neutralizačních protilátek (1, 2, 7).

EPIDEMIOLOGIE

Onemocnění COVID-19, podobně jako většina jiných akutních virových respiračních infekcí, představuje kapénkovou nákazu. Hlavním zdrojem viru je infikovaný člověk, který jej vylučuje zejména respiračními sekrety při kašlání a kýchání. Takto vzniklé relativně velké kapénky o průměru > 5–10 μm se obvykle šíří pouze na krátké vzdálenosti (1–2 metry) a následně působením tíhy klesají k zemi a ulpívají na površích. K samotnému přenosu infekce dochází nejčastěji vdechnutím nebo přímým zasažením sliznic kapénkami při úzkém kontaktu s infikovanou osobou nebo nepřímo kontaktem s kontaminovanými předměty či povrchy (7, 9). Virus zůstává infekční na řadě povrchů, přičemž v laboratorním experimentu bylo prokázáno, že na plastech a nerezové oceli vydržel více než 72 hodin, na kartonu přibližně 24 hodin a na mědi 4 hodiny (10).

Infekční částice nemají tendenci přetrvávat ve vzduchu, na rozdíl od menších částic (< 5 μm), které se uplatňují při přenosu tzv. vzdušných nákaz, mezi něž řadíme například spalničky či plané neštovice. V případě COVID-19 nebyl přenos vzdušnou cestou dosud prokázán, avšak zvažuje se, že by k němu teoreticky mohlo dojít při dlouhodobější expozici infekčnímu aerosolu v nemocničním prostředí. V laboratorních podmínkách bylo prokázáno, že virus zůstal infekční v aerosolu po dobu 3 hodin, což může mít význam při provádění úkonů, během kterých aerosol vzniká (např. orotracheální

intubace, neinvazivní ventilace, bronchoskopie, stomatologické výkony nebo kardiopulmonální resuscitace) (7, 9, 10).

Při péči o pacienty se suspektním nebo prokázaným onemocněním COVID-19 doporučuje WHO zdravotnickému personálu používat osobní ochranné pomůcky (OOP), mezi které patří voděodolný plášť či zástěra, ochranné brýle nebo štít, chirurgická obličejová maska, přičemž u výkonů spojených s tvorbou aerosolu je nutno použít respirátor třídy FFP2 (*filtering face piece*) nebo FFP3 (9, 11). V prevenci přenosu infekce COVID-19 na zdravotnický personál s ohledem na možný nedostatek OOP doporučuje WHO podle míry rizika jejich následující užití (11):

1. Triáž pacientů (dotazování, bezkontaktní měření teploty): užívání OOP není vyžadováno, je doporučován odstup min. 1 metr od pacientů, případně je doporučena chirurgická maska, ochrana očí a dostatečná hygiena rukou.
2. Péče o pacienty se suspektní či prokázanou nákazou COVID-19, jež není spojená s výkony generujícími aerosol: doporučují se standardní OOP, chirurgická maska, plášť, rukavice, ochranné brýle či štít.
3. Péče o pacienty spojená s výkony generujícími aerosol: jednoznačně doporučen respirátor třídy FFP2/FFP3 a další OOP včetně pláště, zástěry, rukavic a ochranných brýlí či štítu.

Standardní chirurgická rouška poskytuje ochranu horních dýchacích cest uživatele proti kapénkám a zároveň snižuje pravděpodobnost kontaminace sliznic při dotyku obličeje. Respirátor chrání před vdechnutím kapének i malých vzduchem přenosných částic, avšak na rozdíl od roušek je před užitím nutná zkouška přiléhavosti. Stupně protekce respirátorů se odvozují od účinnosti při filtraci částic a v prevenci přenosu SARS-CoV-2 při práci v prostředí s infekčním aerosolem se doporučují respirátory třídy FFP2 či FFP3 (9, 11). Doporučená doba používání respirátoru se pohybuje v rozmezí 3–8 hodin, avšak v podmínkách nedostatku ochranných pomůcek se může podle platného doporučení Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) tato doba prodloužit (např. na celou dobu trvání pracovní směny personálu).

Jak již bylo uvedeno, hlavním zdrojem viru je infikovaný člověk. K vylučování dochází i u pacientů s asymptomatickým průběhem, u nemocných před rozvojem symptomů a virus rovněž zůstává detekovatelný v nosohltanu i po ústupu klinických obtíží. Medián doby, kdy lze virovou RNA prokázat ve vzorcích z nosohltanu, dosahuje 20 dnů, ale byly popsány rovněž případy, kdy tato doba byla více než dvojnásobná (4, 7, 12, 13). Dosud však není zcela zřejmé, jak dlouho zůstává pacient v rekonvalescenci infekční. V německé studii bylo prokázáno, že vylučování viru je nejvyšší během prvního týdne onemocnění a infekční virus se podařilo izolovat pouze v prvních 8 dnech od začátku obtíží, přestože virová RNA byla v nosohltanu přítomná podstatně déle. Autoři studie zároveň upozorňují, že se podařilo prokázat aktivní replikaci viru na sliznicích horních cest dýchacích a na rozdíl od SARS-CoV byla virová nálož ve vzorcích z nosohltanu podstatně vyšší a časněji průkazná, což zřejmě může vysvětlit snazší šíření viru (14). Virus byl u některých pacientů prokázán i ve stolici, přičemž delší vylučování bylo popsáno u dětí, avšak dosud není zcela zřejmé, zda se fekálně-orální přenos významněji uplatňuje při šíření infekce (4, 7, 12).

K nákaze jsou náchylné osoby všech věkových skupin, nezávisle na pohlaví či etnickém původu, přičemž bylo prokázáno, že u dětí a mladistvých infekce častěji probíhá subklinicky či zcela asymptomaticky, zatímco u seniorů je vyšší riziko závažnějšího průběhu. Obdobně jako u jiných

infekcí případnou roli hraje i velikost infekční dávky. Při šíření infekce se budou uplatňovat především osoby s mírným či subklinickým průběhem, případně nemocní před rozvojem klinických obtíží nebo zcela asymptomatictí jedinci (4, 7, 12, 15).

Pro správné pochopení epidemiologie onemocnění budou významná data ze séroprevalenčních studií, která přispějí k zjištění zastoupení infikovaných s asymptomatickým průběhem. Vzhledem k tomu, že epidemie stále probíhá a v řadě zemí ještě nedosáhla vrcholu, lze podíl osob, které infekci již prodělaly, obtížně stanovit. Studie finského zdravotního ústavu, která využila k diagnostice rychlotesty na detekci protilátek a virus neutralizační test k jejímu potvrzení a proběhla v Helsinkách a provincii Uusimaa na vzorcích krve získaných k jiným účelům v období od 23. 3. do 12. 4. 2020, prokázala, že séroprevalence na vzorku 442 osob stoupla z 0,7 % (13. týden) na 3,4 % (15. týden), přestože ve Finsku bylo k 18.4. celkem hlášeno pouze 63,2 případu/100 000 obyvatel. Celkové počty případů a úmrtí na 1 milion obyvatel jsou v Česku a ve Finsku přibližně stejné, přičemž u nás bylo provedeno asi o polovinu více testů na počet obyvatel (6).

Obdobně jako u SARS a MERS, byli i v případě infekce COVID-19 popsáni tzv. supersířitelé, což jsou osoby, jež kvůli svým četným společenským kontaktům v době, kdy vylučují virus, mohou infekci přenést na řadu dalších osob (4, 12).

Inkubační doba onemocnění se dle většiny studií pohybuje v rozmezí 2–14 dní, s mediánem okolo 4–6 dní (4, 7, 12, 16). Jedny z posledních studií uvádějí shodně medián inkubační doby 5,2 dne, avšak liší se v konfidenčních intervalech (4,4–6,0 a 1,8–12,4) (17, 18). Autoři uvádějí, že u 97,5 % infikovaných se příznaky objeví do 10,5 dne, avšak upozorňují, že až u 64 z 10 000 infikovaných dojde k rozvoji onemocnění až po uplynutí obvykle udávaných 14 dnů (18). Sériový interval, který vyjadřuje čas mezi infekcí a přenosem na další osobu, bývá uváděn v rozmezí 4–8 dnů, avšak dosud nejrozsáhlejší studie uvádí rozmezí 4–5 dnů (16, 19).

Pro vyjádření dalšího šíření infekce v populaci je významný tzv. index nakažlivosti neboli základní reprodukční číslo (R_0), což je epidemiologický parametr, který vyjadřuje předpokládaný počet osob, které jeden infikovaný člověk dále nakazí, pokud jsou k této infekci náchylní. Dostupné studie uvádí R_0 v rozmezí 1,9–6,5. Ukazuje se však, že tento údaj se v jednotlivých studiích významně liší a souvisí s řadou společenských faktorů i zdravotních opatření v dané populaci (7, 15, 16).

DIAGNOSTIKA

WHO definuje suspektní případ následujícími způsoby:

- a) Pacient s akutním respiračním onemocněním (horečka + alespoň 1 respirační příznak, např. kašel či dušnost), u kterého nebyla prokázána jiná etiologie a ve 14 dnech před rozvojem příznaků pobýval v oblasti s lokálním přenosem infekce.
- b) Pacient s akutním respiračním onemocněním (horečka a alespoň 1 respirační příznak), který byl v 14 dnech před rozvojem příznaků v kontaktu s potvrzeným či pravděpodobným případem infekce COVID-19.
- c) Pacient se závažnou akutní respirační infekcí vyžadující hospitalizaci, u kterého nebyla prokázána jiná etiologie.

Potvrzený případ je pacient s laboratorně potvrzenou infekcí bez ohledu na symptomy či anamnézu a pravděpodobně

případ je suspektní případ s nejednoznačným laboratorním výsledkem (6).

Zlatý standard v diagnostice infekce COVID-19 představuje detekce virové RNA pomocí RT-PCR (4, 7). Pro kvalitní diagnostiku je však zásadní správný odběr vhodného vzorku. Užívá se především vzorků z nosohltanu či respiračních sekretů z dolních cest dýchacích, avšak asi u 15 % hospitalizovaných pacientů s pneumonií byla virová RNA prokázána i v séru (20). Ve studii, která srovnávala záchyt virové RNA v různých vzorcích od 205 pacientů s COVID-19, bylo zjištěno, že nejvyšší pozitivita byla prokázána u vzorků z bronchoalveolární tekutiny (93 %), sputa (72 %), výtěru z nosu (63 %), naopak ve výtěru z hrdla (32 %) či v krvi (1 %) byl záchyt nízký (21). Obdobná zjištění poukazující na vyšší virovou nálož ve vzorcích z dolních cest dýchacích a v nose uvádí i další autoři. Studie provedená v čínském Šen-čenu rovněž prokázala, že virová RNA byla nejčastěji zachycena ve vzorcích sputa (74,4–88,9 %) a ve výtěru z nosu (53,6–73,3 %) v prvních 14 dnech infekce, avšak virová RNA byla přítomna i u nemocných, u kterých byl vzorek odebrán po více než 15 dnech od začátku symptomů (42,9–61,1 %). Naopak ve vzorcích z orofaryngu byl záchyt po > 8 dnech od začátku příznaků minimální (22).

Sérologická vyšetření v diagnostice infekce v její akutní fázi nemají zásadní roli, jejich význam spočívá především v retrospektivním průkazu infekce, případně v populačních séroprevalenčních studiích a při objasňování role asymptomatických jedinců. Na vzorku 39 pacientů bylo zjištěno, že protilátky (IgM i IgG) byly průkazné již od 5. dne od začátku infekce (23). Obdobná studie, která vyhodnotila vzorky od 173 pacientů uvádí, že senzitivita protilátkových testů v prvních 7 dnech byla pouze 38,3 %, avšak mezi 8. a 14. dnem již dosáhla 89,6 %, z čehož IgM protilátky byly přítomny v 73,3 % a IgG v 54,1 % (24). Autoři obou studií proto poukazují na vhodnost doplnění sérologického testu zejména při negativitě RT-PCR a u nemocných s delší dobou trvání symptomů (23, 24).

Zlatým standardem sérologické diagnostiky koronavirových nákaz je virus-neutralizační test, jenž umožňuje kvantifikaci titru protilátek s vysokou senzitivitou i specificitou. Omezením pro rutinní užití testu je jeho vysoká technická a časová náročnost. Dostupnější alternativou je ELISA, přičemž podobných výsledků dosahují jak různé *in-house* vyráběné soupravy, tak i komerčně distribuované kity. Zkřížená sérologická reaktivita s běžně cirkulujícími lidskými koronaviry je relativně nízká (25). Dle údajů Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí (ECDC) je na evropském trhu v současné době k dispozici přes 60 rychlostestů na průkaz protilátek proti SARS-CoV-2 od různých výrobců a jejich nabídka se neustále rozšiřuje. Dosud nebyly publikované žádné validační studie a údaje o efektivitě všech komerčně dostupných rychlostestů jsou podloženy pouze prohlášením výrobce. Pozitivita rychlostestu neznamená ochranu proti infekci, rovněž tak nemůže sloužit ani jako důkaz pro neinfekčnost pacienta vzhledem k protražované době vylučování viru (6).

PATOGENEZE ONEMOCNĚNÍ A IMUNITNÍ REAKCE

Patogeneze samotného onemocnění COVID-19 dosud není přesně známá, avšak pravděpodobné mechanismy budou obdobné jako v případě infekcí SARS a MERS (26). Pro vstup do buňky využívá nový koronavirus shodný receptor jako

původce SARS – angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2). ACE2 je exopeptidáza exprimovaná na povrchu epitelových buněk plic, tenkého střeva a buňkami endotelu. Tento enzym snižuje krevní tlak tím, že konvertuje vazodilatačně působící angiotenzin II na vazodilatačně působící angiotenzin 1-7 (4, 7, 26). Podle některých studií provedených na zvířecích modelech bylo prokázáno, že u mladších jedinců je exprese tohoto enzymu výrazně vyšší než u starších a zároveň exprese tohoto enzymu snižuje riziko rozvoje závažného plicního poškození. Naopak dosud není zcela zřejmý efekt na průběh infekce při užívání inhibitorů ACE a sartanů, které expresi tohoto enzymu zvyšují. Spekuluje se o možném zvýšení rizika rozvoje komplikovaného průběhu, avšak otázkou zůstává, zda riziko komplikací nezvyšují samotné komorbidity, pro které jsou tyto léky pacienty užívány. V současné době rozhodně není doporučeno vzhledem k pandemii COVID-19 tyto léky vysazovat či upravovat chronickou medikací pacientů (4, 12).

Po vstupu viru do buňky je jeho genom uvolněn do cytoplazmy buňky a dochází k translaci, která je následována samotnou replikací viru. Nově syntetizované povrchové glykoproteiny jsou obaleny membránou z endoplazmatického retikula či Golgiho komplexu. Nukleokapsida je vytvořena splynutím nukleokapsidového proteinu a virového genomu. Vzniklé viriony vytrávají v tzv. ERGIC kompartmentu (*endoplasmatic reticulum-Golgi intermediate compartment*) a následně jsou po fúzi s cytoplazmatickou membránou uvolněny z buňky (1).

Při vstupu do buňky jsou antigeny viru prezentovány pomocí molekul MHC, především I. třídy, antigen prezentujícím buňkám a poté jsou rozpoznány virově specifickými cytotoxickými T lymfocyty. V případě infekcí SARS a MERS bylo prokázáno, že vybrané polymorfismy molekul HLA chrání jedince či zvyšují jeho náchylnost k infekci. Prezentace virových antigenů následně aktivuje pomocí virově specifických T a B lymfocytů humorální i buněčnou imunitu (12, 26).

Protilátková imunitní reakce u SARS je obdobná jako u jiných virových respiračních infekcí a spočívá v tvorbě časných IgM, které mizí do 12. týdne, a pozdních IgG protilátek, které jsou specifické proti virovému S a N antigenu. Předpokládá se, že protilátková reakce bude obdobná i u COVID-19, avšak zatím nejsou k dispozici podrobná data. V případě buněčné imunity dochází k významnému poklesu CD4⁺, a především CD8⁺ T lymfocytů a NK buněk v periferní krvi, avšak zároveň byla pozorována jejich excesivní aktivace. Podobné nálezy byly popsány i u SARS (1, 12, 26).

Právě imunitní reakce se zřejmě významně uplatňuje i v samotné patogenezi onemocnění. Bylo prokázáno, že časťou příčinou úmrtí pacientů se SARS, MERS, ale i COVID-19 je rozvoj syndromu akutní dechové tísně (ARDS) (27). Jednou z možných příčin rozvoje ARDS je cytokinová bouře způsobena dysregulovanou tvorbou prozánětlivých cytokinů (např. IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β), respektive chemokinů (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Podobně jako u SARS bylo i u MERS prokázáno, že jedinci se závažným průběhem infekce měli významně zvýšené sérové hladiny IL-6, IFN- α , CCL5, CXCL8, CXCL10 v porovnání s nemocnými, u nichž byl průběh infekce mírný či středně závažný. Lze očekávat, že také u infekce COVID-19 bude právě dysregulovaná imunitní odpověď a její důsledky, kromě samotného působení viru, významným patofyziologickým podkladem závažného průběhu infekce (12, 26).

V nekroptických vzorcích plic je popisována deskvamace pneumocytů a přítomnost hyalinních membrán, jež

odpovídají ARDS. V plicní tkáni je dále nalézána infiltrace intersticia mononukleáry a v alveolech bývají přítomné vícejaderné velké buňky a atypicky zvětšené pneumocyty, které jeví změny vyvolané pravděpodobně virovým cytopatickým efektem. Obdobné nálezy byly popisovány rovněž u infekcí SARS a MERS (1, 12, 27).

Zajímavostí je, že vysoce patogenní koronaviry, SARS-CoV i MERS-CoV, využívají řadu mechanismů pro únik imunitnímu dozoru a modulaci imunitní odpovědi organismu, jako je např. snížení aktivity interferonových signálních kaskád, snížení exprese genů důležitých pro prezentaci antigenu a replikace uvnitř vezikul z membrány hostitelské buňky, která brání rozpoznání molekuly dsRNA hostitelskou buňkou (26).

KLINICKÝ OBRAZ

Mezi nejčastější iniciální příznaky u symptomatických pacientů patří dle dostupných studií horečka (88,7–98,6 %), suchý dráždivý či produktivní kašel (59,4–79,0 %), pocit celkové únavy až vyčerpání (23,0–75,0 %), dušnost (18,7–36,7 %) a bolesti kloubů nebo svalů (14,9–34,8 %). Naopak příznaky typické pro postižení horních cest dýchacích jako rýma či pocit ucpaného nosu (4,8 %) nebo bolesti v krku (13,9–17,4 %) jsou méně časté. Někteří z nemocných dále uváděli nauzeu či zvracení (4,0–17,3 %), průjem (3,8–10,1 %) a bolesti břicha (2,2–5,8 %) (7, 13, 28–30). Tato data potvrzuje i rozsáhlá metaanalýza, která hodnotila celkem 61 studií s celkovým počtem 59 254 pacientů, přičemž mezi nejčastěji uváděné symptomy patřily horečka (82 %), kašel (61 %), bolesti svalů a únava (shodně 36 %), dušnost (26 %), bolesti hlavy (12 %), bolesti v krku (10 %) a gastrointestinální obtíže (9 %) (31). V některých studiích bývá dále uváděn jako relativně častý symptom ztráta čichu (anosmie) či chuti (dysgeuzie) (32).

Přestože nákaza novým koronavirem probíhá u většiny osob mírně, či dokonce zcela asymptomaticky, u některých pacientů může dojít k rozvoji závažných komplikací. V této souvislosti byla zavedena klasifikace klinického průběhu onemocnění, která rozlišuje mírný, středně závažný, závažný a kritický průběh. Mírný průběh odpovídá akutní respirační infekci s klinickými symptomy, avšak bez radiologického nálezu zánětlivých změn na plicích. U pacientů se středně závažným průběhem jsou navíc přítomné radiologicky prokázané zánětlivé změny v plicním parenchymu. V případě závažného průběhu musí pacient navíc splňovat jedno ze 3 klinických kritérií: dechová frekvence > 30/min, saturace hemoglobinu kyslíkem < 93 % nebo respirační index (poměr PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg. Kritickému průběhu odpovídá závažná pneumonie komplikovaná respiračním selháním vyžadujícím umělou plicní ventilaci, šokem či jiným druhem orgánového selhání vyžadující péči na jednotce intenzivní péče (9,15).

Podle údajů získaných v rozsáhlé studii, do které bylo zařazeno více než 72 tisíc nakažených, byl klinický průběh u 80,9 % pacientů mírný či středně závažný, u 13,8 % závažný a pouze 4,7 % pacientů splnilo kritéria pro kritický průběh (4,31). Zároveň ve studii, která hodnotila klinický průběh infekce u 1099 pacientů, bylo zjištěno, že mezi nejčastější komplikace patřil rozvoj ARDS (3,4 %), septického šoku (1,1 %) a akutního renálního selhání (0,5 %), přičemž celkem 56 z 1099 pacientů (5,1 %) vyžadovalo neinvazivní ventilaci, 25 (2,3 %) umělou plicní ventilaci a 5 (0,5 %) extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Mezi další uváděné komplikace patří myokarditida či kardiální postižení (28). Na rozdíl od řady jiných infekčních nemocí je pro COVID-19

charakteristický protrahovaný průběh, který vede k pozvolnému zhoršování respiračních funkcí. Uvádí se, že ke komplikacím dochází obvykle až ve 2. týdnu trvání obtíží, přičemž v kohortové studii se 41 pacienty byl medián doby od začátku onemocnění do rozvoje dušnosti 8 dnů a do zahájení umělé plicní ventilace 10,5 dne (20).

Mezi hlavní rizikové faktory pro komplikovaný průběh onemocnění podle výsledků prvních publikovaných studií patří vyšší věk a přítomnost vybraných interních komorbidit, zejména arteriální hypertenze, kardiovaskulární či cerebrovaskulární onemocnění nebo diabetes mellitus. Podrobné údaje srovnávající zastoupení jednotlivých komorbidit u pacientů s nekomplikovaným průběhem a u nemocných vyžadujících intenzivní péči či zemřelých uvádí *tab. 1* (13, 28–30).

Retrospektivní kohortová studie z Wu-chanu identifikovala jako nezávislé rizikové faktory pro úmrtí pokročilý věk, vyšší vstupní skóre SOFA a elevaci D-dimerů. Autoři však dále v univariační analýze uvádí, že pacienti, kteří infekci podlehli, měli častěji tachykardii a tachypnoei, vyšší skóre qSOFA a CURB-65 (13). Obdobná studie jako rizikové faktory pro závažný průběh mimo věku a tachypnoei uvádí dále nikotinismus, vyšší vstupní tělesnou teplotu, zvýšenou hodnotu CRP a snížení albuminu (33).

LABORATORNÍ A RADIOLOGICKÉ NÁLEZY

LABORATORNÍ NÁLEZY

Mezi obvyklé hematologické nálezy u pacientů s COVID-19 patří normální počet leukocytů, případně asi u třetiny nemocných bývá mírná leukocytopenie, avšak v diferencálním rozpočtu leukocytů je u většiny pacientů (32–83 %) přítomná lymfocytopenie a relativní neutrofilie (9, 13, 28–30). Leukocytóza a významnější lymfocytopenie je asociovaná s horší prognózou nemocných (13). Prognosticky nepříznivým hematologickým parametrem je rovněž elevace D-dimerů a koagulopatie. Biochemické nálezy obvykle závisejí na závažnosti průběhu a orgánově specifickém postižení. U většiny pacientů bývá zvýšená hodnota sedimentace, CRP a IL-6 (7, 13, 20, 28). Mírná elevace CRP v rozmezí 25–40 mg/l se vyskytuje u > 90 % nemocných, přičemž vyšší hodnota je prognosticky nepříznivá. Vstupní hodnoty prokalcitoninu bývají obvykle ve fyziologickém rozmezí, avšak zvyšují se u pacientů se závažným či kritickým průběhem. U pacientů s komplikovaným průběhem dochází k elevaci laktátdehydrogenázy (21–76 % infikovaných), zároveň v případě přidruženého jaterního a myokardiálního postižení bývá prokázáno zvýšení sérové aktivity aminotransferáz (22–38 %), kreatinkinázy a hodnoty troponinu (12 %) s myoglobinem. V případě akutního renálního selhání dochází k vzestupu kreatininu a dusíkatých metabolitů (7, 9, 30, 31). Podrobná laboratorní data z dostupných studií uvádí *tab. 2* (13, 28–30).

ZOBRAZOVACÍ METODY

Prostý rentgenový snímek hrudníku není dostatečně citlivý v primárním záchytu změn v plicním parenchymu, jeho uplatnění je zejména ve sledování vývoje rozsáhlejších změn u pacientů s těžším průběhem. V primární diagnostice je nejvíce senzitivní metodou výpočetní tomografie (CT), přičemž bylo prokázáno, že senzitivita samotného CT vyšetření pro diagnostiku COVID-19 dosahovala až 95 %. Typické radiologické nálezy na CT hrudníku zahrnují především přítomnost opacit charakteru mléčného skla, které

Tab. 1 Chronická onemocnění, klinické symptomy a laboratorní nálezy u pacientů s COVID-19 dle závažnosti průběhu

Studie	Guan W et al., 2020 (28)		Wang D et al., 2020 (29)		Zhou F et al., 2020 (13)		Zhang J-J et al. (30)	
Počet pacientů	1099		138		191		140	
Smrtnost	1,40 %		4,30 %		-		-	
Kategorie	JIP/UPV/ úmrť	Ostatní	JIP	Ostatní	Úmrtí	Ostatní	Závažný průběh ³	Ostatní
Počet pacientů	67	1032	36	102	54	137	58	82
Věk	63 (53-71)	46 (35-71)	66 (57-78)*	51 (37-62)*	69 (63-76)*	52 (45-58)*	64 (25-87)*	52 (26-78)*
Nikotinismus	17 (25,8 %)	120 (11,8 %)	-	-	5 (9,2 %)	6 (4,4 %)	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Komorbidity	39 (58,2 %)	222 (21,5 %)	26 (72,2 %)*	38 (37,3 %)*	36 (66,6 %)*	55 (40,1 %)*	46 (79,3 %)*	44 (53,7 %)*
Arteriální hypertenze	24 (35,8 %)	141 (13,7 %)	21 (58,3 %)*	22 (21,6 %)*	26 (48,1 %)*	32 (23,4 %)*	22 (37,9 %)	20 (24,4 %)
ICHS	6 (9,0 %)	21 (2,0 %)	9 (25,0 %)*	11 (10,8 %)*	13 (24,1 %)*	2 (1,4 %)*	4 (6,9 %)	3 (3,7 %)
Diabetes mellitus	18 (26,9 %)	63 (6,1 %)	8 (22,2 %)*	6 (5,9 %)*	17 (31,5 %)*	19 (13,9 %)*	8 (13,8 %)	9 (11,0 %)
Cerebrovaskulární onemocnění	4 (6,0 %)	11 (1,1 %)	6 (16,7 %)*	1 (1,0 %)*	-	-	2 (3,4 %)	1 (1,2 %)
CHOPN	7 (10,4 %)	5 (0,5 %)	3 (8,3 %)	1 (1,0 %)	4 (7,4 %)*	2 (1,4 %)*	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Nádorová onemocnění	1 (1,5 %)	9 (0,9 %)	4 (11,1 %)	6 (5,9 %)	0 (0,0 %)	2 (1,4 %)	-	-
Onemocnění ledvin	2 (3,0 %)	6 (0,6 %)	2 (5,6 %)	2 (2,0 %)	2 (3,7 %)*	0 (0,0 %)*	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Imunodeficiencie	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)	-	-	-	-	-	-
Symptomy onemocnění								
Horečka	59 (88,1 %)	916 (88,8 %)	36 (100,0 %)	100 (98,0 %)	51 (94,4 %) ²	129 (94,2 %) ²	51/53 (96,2 %)	59/67 (88,1 %)
Bolesti kloubů/svalů	6 (9,0 %)	158 (15,3 %)	12 (33,3 %)	36 (35,3 %)	8 (14,8 %)	21 (15,3 %)		
Bolesti hlavy	8 (11,9 %)	142 (13,8 %)	3 (8,3 %)	6 (5,9 %)	-	-		
Únava, vyčerpanost	22 (32,8 %)	397 (38,5 %)	29 (80,6 %)	67 (65,7 %)	15 (27,7 %)	29 (21,2 %)	39/53 (73,6 %)	51/67 (76,1 %)
Kašel	46 (68,7 %)	699 (67,7 %)	21 (58,3 %)	61 (59,8 %)	39 (72,2 %)	112 (81,8 %)	45/53 (84,9 %)*	45/67 (67,2 %)*
Hemoptýza	2 (3,0 %)	8 (0,8 %)	-	-	-	-	-	-
Dušnost	36 (53,7 %)	169 (16,4 %)	23 (63,9 %)*	20 (19,6 %)*	-	-	24/53 (45,3 %)	20/67 (29,9 %)
Laboratorní nálezy								
Leukocyty ($\times 10^9/l$) ¹	6,1 (4,9-11,1)	4,7 (3,5-5,9)	6,6 (3,6-9,8)*	4,3 (3,3-5,4)*	9,8 (6,9-13,9)*	5,2 (4,3-7,7)*	5,3 (4,0-9,0)*	4,5 (3,5-5,9)*
Lymfocyty ($\times 10^9/l$) ¹	0,7 (0,6-0,9)	1,0 (0,7-1,3)	0,8 (0,5-0,9)*	0,9 (0,6-1,2)*	0,6 (0,5-0,8)	1,1 (0,8-1,5)*	0,7 (0,5-1,0)*	0,8 (0,6-1,2)*
Trombocyty ($\times 10^9/l$) ¹	157 (114-195)	169 (133-207)	142 (119-202)	165 (125-188)	166 (107-229)*	220 (168-271)*		
CRP (> 10 mg/l)	41/45 (91,1 %)	440/748 (58,8 %)	-	-	-	-	53/55 (96,4 %) ⁴	72/81 (88,9) ⁴
Prokalcitonin (> 0,5 mg/l)	12/50 (24,0 %)	23/583 (3,9 %)	27 (75,0 %)* ¹	22 (21,6 %)* ¹	13/51 (25,5 %)*	1/113 (0,9 %)*	25/50 (50,0 %)* ⁵	16/68 (23,5 %)* ⁵
LDH (> 4,2 μ kat/l)	31/44 (70,5 %)	246/631 (39,0 %)	-	-	53 (98,1 %)*	70/130 (53,8 %)*	-	-

Pozn.: *ve studii uveden údaj o statisticky významném rozdílu; ¹prokalcitonin > 0,05 μ g/l; ²tělesná teplota \geq 37,3 °C; ³dle definice závažnosti onemocnění (odpovídá závažnému a kritickému průběhu); ⁴CRP > 3 mg/l; ⁵prokalcitonin > 0,1 μ g/l.

bývají lokalizované multifokálně či difúzně, převážně periferně, v zadních dolních plicních segmentech. V průběhu infekce se objevují nová ložiska opacit, dochází k jejich zvětšování a přeměně v ložiska konsolidací. Dále se objevuje zesílení sept, retikulace a typické změny charakteru tzv. *crazy paving*. Radiologické nálezy progredují obvykle kolem 10. dne od začátku obtíží. V průběhu onemocnění se dále popisují zesílení pleury, subpleurální pruhy a bronchiektázie. Méně časté jsou centrilobulární noduly, zesílení stěny bronchů, porušení architektury a pleurální výpotek (7, 9, 12, 13, 28-30).

COVID-19 U SPECIFICKÝCH SKUPIN

COVID-19 U DĚTÍ

Ve většině publikovaných souborů je u dětí popisován méně závažný průběh než u dospělých (4). V publikovaném souboru více než 72 tisíc pacientů z Číny bylo pouze 1 % dětí mladších 10 let a 1 % ve věku 10-19 let, úmrtí bylo potvrzeno u jednoho adolescenta bez uvedení dalších klinických údajů (4, 34). V České republice k 10. 5. 2020 tvořily děti ve věkové kategorii 0-14 let celkem 483 (6,1 %) ze 7975 laboratorně prokázaných případů (MZ ČR).

Tab. 2 Laboratorní nálezy u pacientů s COVID-19

Studie	Guan W et al., 2020 (28)	Wang D et al., 2020 (29)	Zhou F et al., 2020 (13)	Zhang J-J et al., 2020 (30)
Počet pacientů	1099	138	191	138
Leukocyty ($\times 10^9/l$) ¹	4,7 (3,5–6,0)	4,5 (3,3–6,2)	6,2 (4,5–9,5)	4,7 (3,7–6,7)
< $4,0 \times 10^9/l$	330/978 (33,7 %)	–	32 (16,7 %)	27 (19,6 %)
Lymfocyty ($\times 10^9/l$) ¹	1,0 (0,7–1,3)	0,8 (0,6–1,1)	1,0 (0,6–1,3)	0,8 (0,6–1,1)
< $1,5 \times 10^9/l$	731/879 (83,2 %)	–	77 (40,3 %)	104 (75,4 %)
Trombocyty ($\times 10^9/l$) ¹	168 (132–207)	163 (123–191)	206 (155–262)	–
< $150 \times 10^9/l$	315/869 (36,2 %)	–	13 (6,8 %)	–
CRP (mg/l) ¹	–	–	–	34,2 (12,5–67,4)
> 10 mg/l	481/793 (60,7 %)	–	–	125 (91,9 %)
Prokalcitonin (> 0,5 $\mu g/l$)	35/633 (5,5 %)	49 (35,5 %)	14/164 (8,5 %)	41 (34,7 %)
Kreatinin ($\mu mol/l$) ¹	–	72 (60–87)	–	–
> 133 mmol/l	12/752 (1,6 %)	–	8/186 (4,3 %)	–
AST ($\mu kat/l$) ¹	–	0,52 (0,40–0,85)	–	–
ALT ($\mu kat/l$) ¹	–	0,40 (0,27–0,67)	0,50 (0,28–0,77)	–
LDH ($\mu kat/l$) ¹	–	6,53 (3,03–6,72)	5,0 (3,9–6,78)	–
> 4,2 $\mu kat/l$	277/675 (41,0 %)	–	123/184 (66,8 %)	–

Pozn.: ¹hodnota uvedena jako medián a interkvartilový rozptyl (IQR); ²prokalcitonin > 0,05 $\mu g/l$; ³lymfocyty < $0,8 \times 10^9/l$; ⁴trombocyty < $100 \times 10^9/l$; ⁵CRP > 3 mg/l; ⁶prokalcitonin > 0,1 $\mu g/l$.

U dětí, jež onemocní, se projevy COVID-19 zdají být podobné projevům u dospělých, ale s nižší závažností. Z celkového počtu 2135 potvrzených a suspektních případů z Číny byla většina pediatrických pacientů asymptomatických nebo měla pouze mírný či středně závažný průběh (94,1 %). Avšak autoři upozorňují, že závažným a kritickým průběhem jsou potenciálně ohroženi kojenci (10,7 % ve srovnání se staršími dětmi (4,1 % u dětí ve věku 11–15 let; 3,0 % u dětí ve věku 16–19 let) (35).

Nejčastější symptomy popisuje studie z dětské nemocnice ve Wu-chanu, která hodnotila celkem 171 pacientů: kašel (48,5 %), klinické známky faryngitidy (46,2 %), teplota > 37,5 °C (41,5 %). Ve studii byly popisovány i méně časté příznaky: průjem (8,8 %), únava (7,6 %), rýma (7,6 %) či zvracení (6,4 %). Dušnost při přijetí byla uvedena u 28,7 % dětí, hypoxie (saturace O_2 < 92 %) u 2,3 % nemocných.

Patologický nálezy v plicním parenchymu byl na CT popsán u 64,9 % nemocných, z toho nejčastější byly opacity charakteru mléčného skla (32,7 %) (34). Nejčastější laboratorní nálezy byly hodnoceny v přehledové studii, do které byla zařazena data od 66 dětí z celkem 12 různých publikací. Většina pacientů měla fyziologický počet leukocytů (69,2 %), rovněž tak odchylky v diferenciálním rozpočtu leukocytů byly vzácné, přičemž neutrofilie byla popsána pouze u 4,6 %, neutropenie u 6,0 % a lymfocytopenie u 3 % nemocných. Elevace CRP nebo prokalcitoninu byla popsána u 13,6 % a 10,6 % pacientů (36). Většina dětských pacientů vyžaduje pouze symptomatickou léčbu (34).

COVID-19 U TĚHOTNÝCH ŽEN A NOVOROZENCŮ

U těhotných žen s COVID-19 není dle dostupných údajů pravděpodobně zvýšené riziko závažného průběhu onemocnění. Z metaanalýzy publikované na konci března 2020 vyplývá, že u 41 těhotných žen s prokázanou infekcí virem SARS-CoV-2 se vyskytly tyto komplikace: předčasný porod v < 37. g. t. (41,1 %), předčasný odtok plodové vody (PROM) (18,8 %) a preeklampsie (13,6 %). Celkem 8,7 % novorozenců muselo být přijato na novorozeneckou JIP,

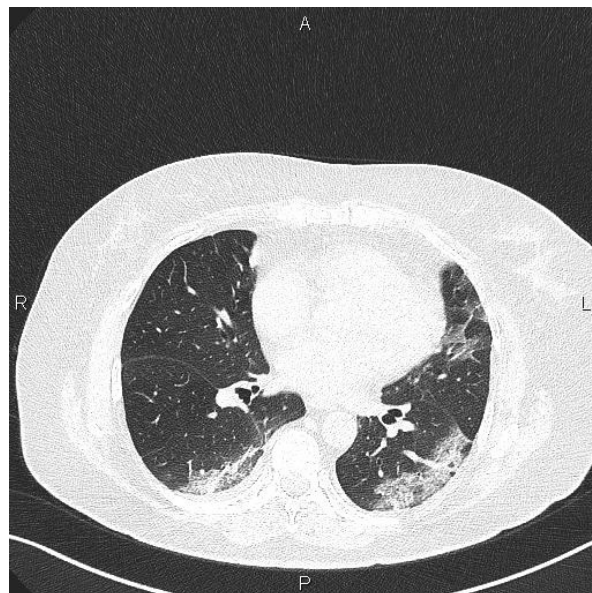
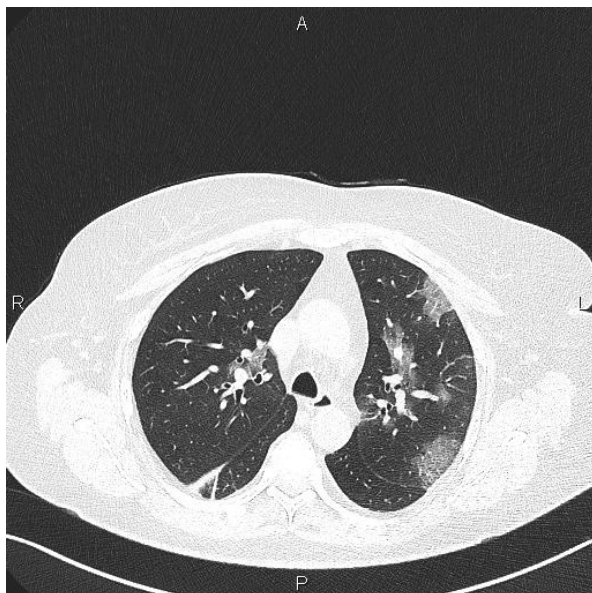
zemřel 1 novorozenec. V případě této metaanalýzy je třeba upozornit, že se v naprosté většině jednalo o pacientky s těžkým průběhem onemocnění a celkový počet případů byl relativně nízký (37).

Vertikální přenos SARS-CoV-2 z matky na plod je velmi nepravděpodobný a ve většině publikovaných souborů nebyl prokázán. Doposud byly popsány jednotky možných případů. U 1 dítěte byly krátce po porodu prokázány zvýšené hladiny specifických protilátek IgM proti SARS-CoV-2 a IL-6. Pět nazofaryngeálních stěrů provedených v dalších dnech života metodou PCR však bylo negativních a dítě bylo po celou dobu asymptomatické. Ve 3 dalších případech došlo i za důkladných hygienických opatření při porodu do 2 dnů k rozvoji pneumonie. Infekce SARS-CoV-2 byla prokázána z nazofaryngu a análních stěrů. Ani v jednom případě není možné vyloučit postnatální přenos infekce rodiči či personálem (38, 39).

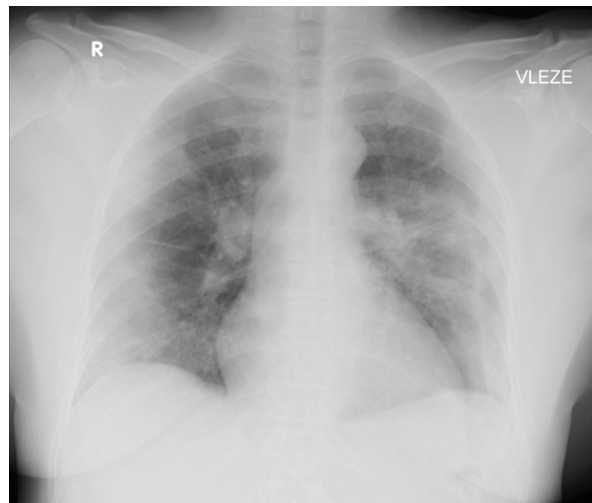
V souboru 9 těhotných žen s prokázaným COVID-19 byla u všech žen vyšetřena pupečnicková krev, placenta, mateřské mléko, amniotická tekutina a byl proveden nazofaryngeální stěr novorozenci – v žádném vzorku nebyl virus prokázán. Rovněž v mateřském mléce nebyl SARS-CoV-2 zachycen (38). Podle doporučení CDC je kojení v případě pozitivních matek možné, avšak je nutné dodržovat bariérový režim (rouška, důkladná hygiena rukou).

TERAPIE

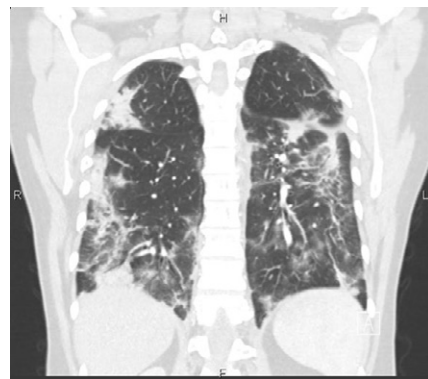
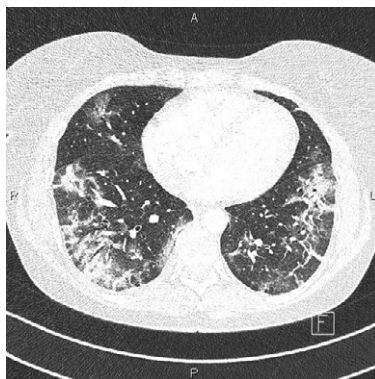
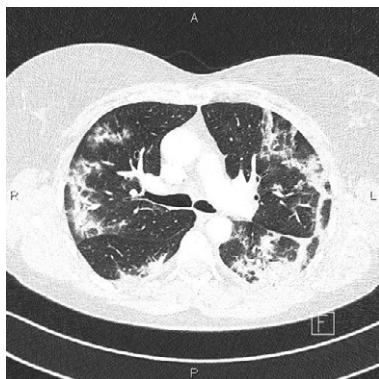
V současné době není k dispozici cílená léčba infekce COVID-19, základem terapie je proto symptomatická léčba podle tíže příznaků, a to při léčbě ambulantní, na standardních odděleních i intenzivních lůžkách. Symptomatická a podporná terapie zahrnuje antipyretika při teplotě > 38 °C (paracetamol, ibuprofen, metamizol), antitusika (kodein apod.), případně v kombinaci s expektorancií. Oxygenoterapie, nejlépe maskou, je indikována při saturaci hemoglobinu kyslíkem < 93 %. Je třeba dbát na adekvátní hydrataci a udržovat zvlhčené prostředí. Volbu symptomatické léčby a dávkování



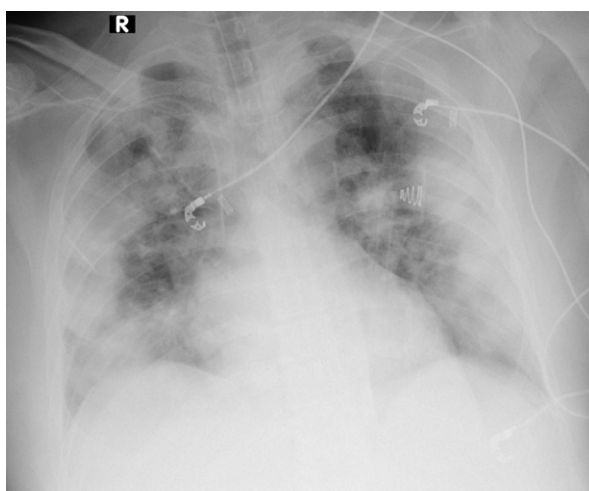
Obr. 1 a 2 CT vyšetření hrudníku u 67leté pacientky s COVID-19 (7. den trvání obtíží):
okrsky mléčného skla a retikulací v periférii plic oboustranně



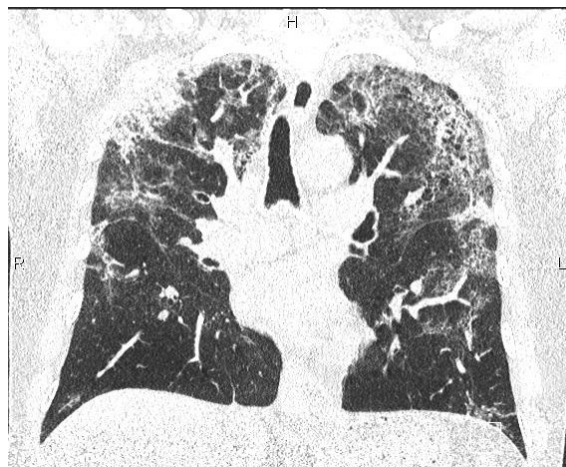
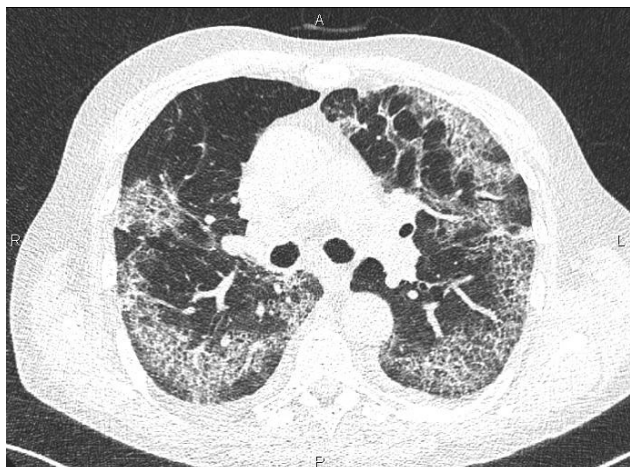
Obr. 3 a 4 Snímek hrudníku u 53leté pacientky s COVID-19 (6. a 12. den trvání obtíží):
progresivní zhoršení nálezu, četné infiltrativní změny periferně oboustranně na kontrolním snímku



Obr. 5, 6 a 7 CT vyšetření hrudníku u 53leté pacientky s COVID-19 (19. den trvání obtíží):
vícečetné infiltrace a konsolidace v periférii plic oboustranně, lehké bronchiektázie v periferních konsolidacích v dolních lalocích a lingule, dále patrné zvětšené uzliny plicních hilů a drobný fluidothorax oboustranně



Obr. 8 a 9 Snímek hrudníku u 39letého pacienta se závažným průběhem COVID-19 (9. a 10. den trvání obtíží): progresivní zhoršení rentgenového nálezu v obou hemithoraxech, infiltráty difúzně oboustranné, více periferní, jen částečně zachovaná vzdušnost parenchymu v horních polích a perihilózně



Obr. 10 a 11 CT vyšetření hrudníku u 67letého pacienta s COVID-19 (13. den trvání obtíží): četné neostře ohraničené okrsky opacit charakteru mléčného skla a crazy paving v obou plicích, již s převahou trakčních změn a retikulací, zcela drobné reziduální konsolidace v horním laloku vpravo

lčiva je třeba přizpůsobit stavu, komorbiditám a další medikaci pacienta.

Objevují se hypotézy, že některé léky, zejména nesteroidní antiflogistika (NSA, např. ibuprofen), mohou zhoršovat průběh infekce COVID-19. Nicméně dosavadní studie neposkytují žádné důkazy, které by toto prokázaly. Proto není důvod se NSA vyhýbat, pokud jsou indikovaná (40).

SPECIFIKA INTENZIVNÍ PÉČE U PACIENTŮ S COVID-19

Zásadním úkolem intenzivní péče je zajištění adekvátní ventilace. U pacientů s hypoxemickým respiračním selháním se doporučuje využití vysokoprůtokové nosní kanyly nebo vysokoprůtokové nosní oxygenoterapie. Tyto metody oxygenoterapie sice nesnižují riziko úmrtí, ale prokazatelně snižují potřebu invazivní umělé plicní ventilace. Jedná se o metody účinnější, než je neinvazivní plicní ventilace, jejich potenciální nevýhodou je zvýšené riziko přenosu infekce na zdravotnický personál.

Velice žádoucí je včas rozpoznat nutnost převedení pacienta s vysokoprůtokovou oxygenoterapií na invazivní umělou

plicní ventilaci, jelikož opožděná intubace zvyšuje riziko úmrtí (9, 41).

V případě nutnosti invazivní umělé plicní ventilace má svá specifika již samotná tracheální intubace. Ideální je její provádění na speciálním sále s podtlakovým režimem. Výkon by měl provádět zkušený anesteziolog nebo intenzivist s dostatečnou praxí, aby se minimalizovalo riziko přenosu infekce. Po provedení preoxygenace v délce trvání přibližně 5 minut se provádí intubace technikou *rapid sequence intubation* s nervosvalovou blokádou. Po intubaci se může ventilace zahájit až po nafouknutí manžety tracheální rourky. Nedoporučuje se ověřovat hloubku zavedení rourky fonendoskopem. Pacienty s onemocněním COVID-19 se doporučuje ventilovat postupy protektivní plicní ventilace s omezenou velikostí dechových objemů v rozmezí 4–8 ml/kg tělesné hmotnosti s cílem tlaku do 30 cmH₂O. Při těžším ARDS se běžně používají vyšší hodnoty PEEP, kolem 15 cmH₂O, s následnými úpravami dle vlivu ventilace na oxygenaci a hemodynamickou stabilitu. ECMO by mělo zůstat vyhrazeno pouze pro velmi těžké formy ARDS (9, 41).

U pacientů je často pozorována dehydratace, avšak s ohledem na zvýšený výskyt dysfunkcí myokardu u pacientů s těžkým průběhem COVID-19 je nutné provádět rehydrataci velice obezřetně, aby nedošlo k přetížení oběhu. K včasnému odhalení poruchy funkce myokardu je vhodné laboratorní sledování hodnot troponinu a BNP a využívání echokardiografie. Nutné je potom včas zahájit oběhovou podporu vazopresory a inotropiky (9, 40, 41).

CÍLENÁ FARMAKOTERAPIE COVID-19

V době probíhající pandemie a medializace těžkých průběhů onemocnění COVID-19 rostou tendence zavádět do klinické praxe léčiva, jež sice mají potenciál onemocnění ovlivnit, ale u kterých zatím není dostatek důkazů podpěrných kvalitními studii. Většina nyní publikovaných studií má řadu nedostatků, proto je třeba jejich pozitivní, ale i negativní výsledky hodnotit kriticky a nevyvozovat z nich předčasné závěry. Otázky, na něž bude nutno prostřednictvím probíhajících či plánovaných studií do budoucna odpovědět, jsou následující:

- Která léčiva skutečně ovlivňují průběh onemocnění?
- V jakých dávkách tato léčiva podávat?
- Komu a kdy je nasadit?
- Jak dlouho je podávat?
- Jaká mají tato léčiva rizika?

Cílenou terapii lze zvážit u hospitalizovaných pacientů se středně těžkým průběhem a rizikovými faktory (věk > 65 let, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezita s BMI > 35, imunoprese), s těžkým průběhem onemocnění a u kriticky nemocných.

Níže je uveden přehled léčiv, u nichž lze na základě jejich farmakologických vlastností a některých výsledků studií předpokládat potenciální pozitivní efekt u pacientů s onemocněním COVID-19. Použití těchto léčiv je doporučeno v rámci probíhajících studií. V individuálních případech u hospitalizovaných pacientů po zvážení poměru benefit/riziko lze zvážit podání některého z těchto léčiv i mimo rámec studií, a to s vědomím, že se jedná o *off-label* postup (4, 9, 12, 92). Informace k farmakoterapii COVID-19 se rychle mění, a je proto třeba sledovat aktualizace a podrobnější doporučení na webových stránkách odborných společností (www.infekce.cz, www.csim.cz, www.coskf.cz) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

Inhibitory RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRp)

Remdesivir: Intravenózně aplikované nukleotidové léčivo, které je intracelulárně metabolizováno na analog adenosintrifosfátu, který inhibuje virovou RdRp. *In vitro* má široké spektrum účinnosti, mimo jiné proti filovirům, koronaviřům a paramyxovirům.

Favipiravir: Perorálně podávané léčivo, které je intracelulárně fosforylací aktivováno na ribofuranosyl-trifosfát, analog adenosinu a guaninu, jenž poté inhibuje RdRp, čímž zabraňuje virové transkripci a replikaci. Byl vyvinut v Japonsku jako lék na chřipku a pokusy na zvířatech prokázaly účinnost i na jiné skupiny virů, mimo jiné flaviviry, pikornaviry a enteroviry.

Antimalarika se zvažovaným antivirovým účinkem

Hydroxychlorochin (a chlorochin): Perorální léčiva s komplexním mechanismem účinku. Koncentrují se v intracelulárních vezikulách. Zvyšují pH v endosomech, lyzosomech a Golgiho aparátu, přičemž endosomy jsou důležité

v procesu vstupu viru do buňky. Současně narušují glykosylaci angiotenzin konvertujícího enzymu typu 2 (ACE2) – membránového proteinu, prostřednictvím něhož se virus váže na cílové buňky. Vstup viru do buněk tak blokují na dvou úrovních. Hydroxychlorochin vykazuje silnější imunomodulační efekt než chlorochin, snižuje expresi *toll-like* receptorů a jejich signální transdukcii a snižuje produkci IL-6.

Inhibitory proteáz

Nejvíce studován je **lopinavir/ritonavir**. Lopinavir je inhibitor proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy brání štěpení gag-pol polyproteinu, které vede k tvorbě nezralého, neinfekčního viru. Ritonavir inhibuje metabolismus lopinaviru, a tím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru.

Léčiva/léčivé přípravky s protizánětlivými a/nebo imunomodulačními účinky

Glukokortikoidy: V současné době se nedoporučuje rutinní používání kortikosteroidů u pacientů infikovaných virem SARS-CoV-2 (s COVID-19 pneumonií). U pacientů s ARDS v důsledku koronavirové pneumonie je doporučeno použití kortikosteroidů pouze v rámci klinických hodnocení.

Tocilizumab: Humanizovaná monoklonální protilátka. Předpokládaným mechanismem účinku u pacientů s COVID-19 je možné zmírnění zánětlivé reakce v plicích související s uvolněním IL-6, což je prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk včetně T a B lymfocytů, monocytů a fibroblastů. Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i membránovou část receptorů IL-6. V posledních letech nalezl využití rovněž u pacientů se život ohrožujícím syndromem z uvolnění cytokinů.

Rekonvalescentní plazma: Plazma pacientů po prodělaném onemocnění COVID-19, která obsahuje dostatečné množství protilátek proti SARS-CoV-2 (4, 7, 9, 12, 40, 41).

ZÁVĚR

V prosinci 2019 byly v čínském Wu-chanu popsány první případy závažně probíhající pneumonie nejasného původu. Bylo prokázáno, že původcem onemocnění je nový β -koronavirus, který byl nazván SARS-CoV-2, a onemocnění, jež vyvolává, se označuje COVID-19. Počátkem roku 2020 došlo k rozšíření nákazy do řady světových regionů a rozvinula se jedna z největších a nejzávažnějších epidemií po 2. světové válce. Pandemie stále probíhá a počet nových případů v mnoha zemích ještě nedosáhl vrcholu; k 10. květnu bylo na celém světě hlášeno přes 4 miliony případů a na 283 tisíc úmrtí. Zpomalení, popřípadě zastavení šíření epidemie ve většině postižených zemí bylo dosaženo až po zavedení přísných karanténních opatření. Přestože ve většině nejpostiženějších zemí nedošlo k plošnému rozšíření do všech oblastí a regionů, epidemie i v těch nejvyspělejších státech vyvolala enormní nároky na zdravotní systémy, které jsou na hranici udržitelnosti.

Průběh onemocnění byl na počátku epidemie přirovnáván k sezonní chřipce, potřebná epidemiologická opatření proti jejímu šíření nebyla včas doporučena a zahájena nevládními organizacemi (WHO), příslušnými orgány Evropské unie ani většinou evropských vlád. Přestože dosud přesně nevíme, jaké jsou mezi těmito dvěma respiračními infekcemi rozdíly v riziku přenosu a reprodukčním čísle, době infekčnosti, procentu asymptomatických infekcí, délce, charakteru a účinnosti navozené postinfekční imunity, je zřejmé, že smrtelnost COVID-19, zvláště v rizikových skupinách, je

výrazně vyšší a přesahuje i smrtelnost pandemické chřipky A/H1N1 v letech 2009–2010.

Na rozdíl od infekce SARS, u níž bylo šíření včasnými přísnými karanténními opatřeními zcela zastaveno, a MERS, kde je výskyt omezen na nevelkou oblast, se infekce COVID-19 rozšířila do většiny zemí světa a její brzká eliminace není pravděpodobná. Velkou otázkou zůstává, jaké důsledky bude mít současná pandemie na chudé země tropických oblastí, kde je výskyt respiračních infekcí celoroční, se zvýšením počtu nákaz v době dešťů, případně jak dopadnou důsledky protiepidemických opatření na ekonomiku a společnost v postižených zemích světa. Rovněž tak není dosud zcela předvídatelný budoucí vývoj samotné epidemie. V tuto chvíli však lze uvést, že rychlé „promoření“ populace by znamenalo vysoký počet těžkých případů a úmrtí, respektive stav na hranici zvládnutí zdravotními systémy, takže asi jako jediná potenciální cesta se jeví postupně pomalé a regulované šíření infekce s tím, že existuje šance, že bude objeven účinný lék nebo vyvinuta účinná vakcína.

Seznam zkratk

ACE	angiotenzin konvertující enzym
ARDS	syndrom akutní dechové tísně dospělých
BNP	mozkový natriuretický peptid
CCL	chemokinový (C-C) ligand
CoV	koronavirus
COVID-19	coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktivní protein
CURB-65	skórovací systém pro hodnocení závažnosti pneumonie (<i>confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age >65 years</i>)
CXCL	chemokinový (C-X-C) ligand
ECDC	Evropské středisko pro kontrolu a prevenci nemocí
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ERGIC	endoplasmatic reticulum – Golgi intermediate compartment
FFP	filtering face piece
g. t.	gestační týden
HCoV	lidský koronavirus
HLA	lidský leukocytový antigen
IFN	interferon
IL	interleukin
JIP	jednotka intenzivní péče
LDH	laktátdehydrogenáza
MERS	Middle East respiratory syndrome
MHC	hlavní histokompatibilní komplex
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NSA	nesteroidní antiflogistika
Nsp	nestruturální protein
OOP	osobní ochranné pomůcky
PaO₂/FiO₂	poměr parciálního arteriálního tlaku kyslíku a frakce inspirovaného kyslíku
PEEP	pozitivní tlak v dýchacích cestách na konci expira
PROM	předčasný odtok plodové vody
qSOFA	skórovací systém (<i>quick sequential organ failure assessment</i>)
R₀	základní reprodukční číslo
RdRP	RNA-dependentní RNA polymerázy
RNA	ribonukleová kyselina
RT-PCR	reverzní polymerázová řetězová reakce
SARS	severe acute respiratory syndrome
SOFA	skórovací systém (<i>sequential organ failure assessment</i>)
TGF	transformující růstový faktor

TNF tumor nekrotizující faktor
WHO Světová zdravotnická organizace

Literatura




- Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA (eds.)**. Fenner and White's Medical Virology. Coronaviruses. *Academic Press*, 2016: 437–446.
- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S et al.** Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1686–1697.
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733.
- Singhal T. A** review of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020; 87: 281–286.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N et al.** World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020; 76: 71–76.
- ECDC**. COVID-19. Dostupné na: www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic
- Han Q, Lin Q, Jin S et al.** Recent insights into 2019-nCoV: a brief but comprehensive review. *J Infect* 2020 Apr; 80(4): 373–377.
- Tang X, Wu C, Li X et al.** On the origin and continuing evolution of SARS-CoV2. *Nat Sci Rev* 2020; nwa036, doi: 10.1093/nsr/nwaa036/5775463.
- Thomas-Rüddel D, Winning J, Dickmann P et al.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. *Anaesthetist* 2020 Mar 24; 1–10, doi: 10.1007/s00101-020-00760-3.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564–1567.
- WHO**. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) and considerations during severe shortages. Interim guidance. *WHO*, 2020. Dostupné na: [www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](http://www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages)
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasabeh GD et al.** SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens* 2020 Mar 20; 9(3): 231.
- 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 Mar 28; 395(10229): 1054–1062.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al.** Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *Nature* 2020 Apr 1, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- Cheng ZJ, Shan J.** 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 2020 Apr; 48(2): 155–163.
- Park M, Cook AR, Lim JT et al.** A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med* 2020; 9(4): E967.
- Zhang J, Litvinova M, Wang W et al.** Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020 Apr 2, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al.** The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10, doi: 10.7326/M20-0504.
- Du Z, Xu X, Wu Y et al.** The serial interval of COVID-19 from publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis* 2020 Mar 19; 26(6), doi: 10.3201/eid2606.200357.
- Huang C, Wang Y, Li X et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Wang W, Xu Y, Gao R et al.** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 Mar 11; e203786.
- Yang Y, Yang M, Shen C et al.** Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020 Feb 17, doi: 10.1101/2020.02.11.20021493v2.
- Zhang W, Du RH, Li B et al.** Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 386–389.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H et al.** Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28; ciaa344.
- Okba NMA, Muller MA, Li W et al.** SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *Emerg Infect Dis* 2020 Apr 8; 26(7), doi: 10.3201/eid2607.200841.

- 26. Li X, Geng M, Peng Y et al.** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020 Mar 5; doi: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001.
- 27. Xu Z, Shi L, Wang Y et al.** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 Apr; 8(4): 420–422.
- 28. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Apr 30; 382(18): 1708–1720.
- 29. Wang D, Hu B, Hu C et al.** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061–1069.
- 30. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al.** Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19; doi: 10.1111/all.14238.
- 31. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM et al.** Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020 Mar 30; 9(4): E941.
- 32. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR et al.** Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 Apr 6; 1–11; doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- 33. Liu W, Tao Z-W, Wang L et al.** Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020 May 5; 133 (9): 1032–1038.
- 34. Lu X, Zhang L, Du H et al.** SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 Apr 23; 382: 1663–1665.
- 35. Dong Y, Mo X, Hu Y et al.** Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- 36. Henry BM, Lippi G, Plebani M.** Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0272.

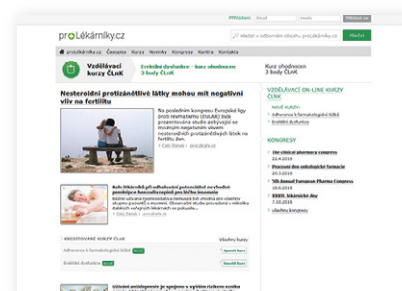
- 37. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G et al.** Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020 Mar 25; 100107.
- 38. Chen H, Guo J, Wang C et al.** Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020 Mar 7; 395(10226): 809–815.
- 39. Kimberlin DW, Stagno S.** Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA* 2020 Mar 26; doi: 10.1001/jama.2020.4868.
- 40. Kumpel P, Holub M, Roháčková H, Plíšek S.** Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID 19. *Společnost infekčního lékařství ČLS JEP*, 2020. Dostupné na: www.infekce.cz/Covid2019/DP-SIL-covid12p.pdf
- 41. Phua J, Weng L, Ling L et al.** Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020 May; 8(5): 506–517.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
MUDr. Milan Trojáněk, Ph.D.
 Klinika infekčních nemocí 2. LF UK
 a Nemocnice Na Bulovce
 Budínova 2, 180 81 Praha 8
 Tel.: 266 083 197
 e-mail: milan.trojaneck@bulovka.cz

pr Lékárníky.cz

-  on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
-  kurzy ohodnoceny body ČLnK
-  registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekarniky.cz
 MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
 Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Aktuální problematika COVID-19 z pohledu imunologa

Zuzana Střížová, Tomáš Milota, Jiřina Bartůňková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Lék. čes. 2020; 159: 67–71

SOUHRN

COVID-19 je virové infekční onemocnění vykazující podobné znaky jako onemocnění SARS a MERS. Toto onemocnění, způsobené virem SARS-CoV-2, se vyznačuje poměrně rychlým šířením prostřednictvím symptomatických i asymptomatických nosičů, avšak nedosahuje nakažlivosti např. viru lidských spalniček. Odbornými studiemi byla popsána interakce viru SARS-CoV-2 s imunitním systémem člověka, což otevírá nové možnosti v prevenci a léčbě COVID-19. Nepříznivým jevem doprovázejícím COVID-19 je vysoká medializace tohoto onemocnění. Ta vede k podněcování strachu a k masivnímu šíření dezinformací, zejména na sociálních sítích, jež ve svém důsledku mohou představovat stejně velkou hrozbu jako virus samotný, a to i s důsledky pro imunitní systém jinak zdravých lidí. Zatímco data o počtu úmrtí na COVID-19 jsou hojně sdílena médii i běžnou populací, data zaměřená na možnosti prevence, imunomodulace a léčby bývají diskutována pouze v odborných kruzích. Poskytujeme proto přehled základních vědeckých faktů o viru SARS-CoV-2 a jeho interakci s imunitním systémem.

KLÍČOVÁ SLOVA

COVID-19, SARS, chřipka, statistika, letalita, rizikové faktory, klinické projevy, vakcinace, imunomodulace, prevence, budoucnost

SUMMARY

Střížová Z., Milota T., Bartůňková J.

COVID-19 from the perspective of an immunologist

COVID-19 is an infectious disease caused by a coronavirus SARS-CoV-2. COVID-19 has a number of similarities to SARS and MERS diseases. Its highly contagious nature is particularly due to the rapid spread of the disease through asymptomatic individuals; however, the world's most contagious infectious disease is still considered measles. Scientific data have revealed the interactions between COVID-19 and the immune system. These findings may contribute to the development of novel preventive and therapeutic approaches.

Just as coronavirus itself the reports about the disease have massively spread through media and public contributing to overall public fear and stress. This promotion of non-scientific evidence and misinformation through social media might have also a devastating impact on the individual's immune system. Data regarding the mortality rates of COVID-19 have achieved unprecedented media and public engagements, however, the true facts about the disease prevention, immunomodulation and novel treatments are often left unsaid. We present the most recent facts about COVID-19 disease and its interactions with the immune system.

KEYWORDS

COVID-19, SARS, influenza, statistics, lethality, risk factors, clinical features, vaccination, immunomodulation, prevention, future

ÚVOD

COVID-19 je infekční onemocnění způsobené koronavirem SARS-CoV-2 (1). Svým klinickým průběhem, rychlostí šíření i genetickým profilem se významně podobá již známým závažným onemocněním SARS (*severe acute respiratory syndrome*) a MERS (*Middle East respiratory syndrome*) (2). COVID-19 má však oproti virům SARS a MERS i svá specifika zahrnující rychlejší šíření, nižší letalitu a vyšší mediální sledovanost (2, 3). Právě vysoká medializace tohoto onemocnění, a především sdílení nevědeckých dat na sociálních sítích vede k masivnímu šíření dezinformací, které ve svém důsledku mohou představovat stejně velkou hrozbu jako virus samotný (3). Poskytujeme proto přehled základních vědeckých faktů o viru SARS-CoV-2 a jeho interakci s imunitním systémem.

PŮVOD ONEMOCNĚNÍ

První evidovaný případ COVID-19, který se manifestoval jako pneumonie u pacienta ve městě Wu-čan v provincii Chu-pej v Číně, byl hlášený Světové zdravotnické organizací (WHO) 31. prosince 2019 (4). V následujících dnech bylo zaznamenáno onemocnění u dalších pacientů a 9. ledna 2020 byl virus po předchozí izolaci a genetickém sekvenování

identifikován a pojmenován (4, 5). Právě sekvenování virového genomu umožnilo odhalit vysokou míru shody mezi virem SARS-CoV-2 (původcem COVID-19), virem SARS-CoV (původcem SARS) a virem MERS (původcem onemocnění MERS). Míra shody SARS-CoV-2 na nukleotidové úrovni s virem MERS činí 50 % a s virem SARS-CoV až 79 % (2, 4). Nejvyšší shoda byla nalezena mezi virem SARS-CoV-2 a virem zvaným RaTG13-2013, který se vyskytuje u netopýrů a sdílí s původcem COVID-19 až 96 % genomu (4). Výsledky světových vědeckých studií interpretované na základě komplexních diagnostických analýz nyní jasně definují původ viru SARS-CoV-2 ve zvířeti, a COVID-19 lze tedy nazvat zoonózou, tj. onemocněním přeneseným ze zvířete na člověka. V tomto kontextu je vhodné se poohlédnout i za onemocněními SARS a MERS.

Onemocnění SARS vzniklo přenesením viru z netopýra přes cibetku na člověka, MERS pak přenesením viru z netopýra přes velblouda na člověka (4, 6). Právě identifikace intermediárního hostitele umožnila u onemocnění MERS vytvářet nejprve vakcíny proti replikaci viru ve velbloudím hostiteli, což následně zamezilo dalšímu přenosu viru na člověka. Výroba vakcín v oblasti veterinární medicíny je z hlediska schvalování rychlejší než výroba vakcín lidských. I z tohoto

důvodu bylo nezbytné identifikovat intermediárního hostitele u onemocnění COVID-19.

Dnes se zdá jako vysoce pravděpodobné, že virus SARS-CoV-2 má původ také u netopýřů (7). 7. února 2020 byl pak na tiskové konferenci oznámen intermediární hostitel pro SARS-CoV-2, kterým je nejspíše luskoun ostrovní (*Manis javanica*), hmyzožravý savce žijící v jižní Asii (4). Přesný mechanismus prvního případu přenosu viru na člověka není doposud znám. Z epidemiologických údajů o prvních infikovaných pacientech je však zřejmé, že více než polovina (27 osob ze 41) nakažených měla souvislost s návštěvou tržiště s mořskými plody a živými zvířaty ve Wu-chanu (2).

ŠÍŘENÍ VIRU A RIZIKA ÚMRTÍ

Od prvního popsaného případu COVID-19 došlo do 2 měsíců k rozšíření onemocnění do více než 100 zemí světa (4). 30. ledna vyhlásila WHO globální stav zdravotní nouze (PHIEC) a 12. března 2020 bylo onemocnění COVID-19 prohlášeno za pandemii (8). Od prvních případů COVID-19 se nákaza rozšířila významně rychleji, než se v minulosti šířila nákaza SARS a MERS. Schopnost šíření je definována tzv. reprodukčním číslem (R_0). Reprodukční číslo vyjadřuje počet osob, které jsou nakaženy od jednoho nemocného člověka. Pro COVID-19 bylo četnými vědeckými studiemi i WHO vyhlášeno průměrné R_0 1,4–3,9 (9), což značí vyšší nakažlivost než u SARS (10), MERS (2) či chřipky (11), ovšem nižší nakažlivost, než mají spalničky (12), jejichž nositel má potenciál nakazit 12–18 osob. U chřipky je též nutno dodat, že její inkubační doba je výrazně kratší (1–4 dny) než u COVID-19 a právě šíření nákazy COVID-19 prostřednictvím asymptomatických pacientů má za následek vysoce nakažlivou povahu tohoto onemocnění.

První případ COVID-19 v České republice byl hlášený 1. 3. 2020. Ke dni 10. 5. 2020 bylo provedeno 306 409 testů, počet osob s prokázaným onemocněním činil 8123 (data převzata od Ministerstva zdravotnictví ČR). Takto intenzivní plošný screening doposud u jiného infekčního onemocnění nebyl realizován.

Z epidemiologického hlediska je v České republice zájímavé srovnání s chřipkou, neboť v období chřipkové epidemie v roce 2019, které trvalo 6 kalendářních týdnů, bylo praktickými lékaři v České republice hlášeno 996 tisíc osob s chřipkou, což odpovídá světovým statistikám (10 % populace). Toto číslo je však hrubě orientační především z toho důvodu, že řada pacientů s chřipkou lékaře nevyhledá, a není tedy na přítomnost viru testována (data převzata od Státního zdravotního ústavu).

Inkubační doba COVID-19 činí průměrně 2–11 dní a přenos se předpokládá výhradně kapénkovou cestou, ale existují i záznamy o možném přenosu fekálně-orální cestou. Smrtnost/letalita (CFR – *case fatality rate*) onemocnění COVID-19, tedy podíl osob, které zemřou na dané onemocnění, vzhledem k celkovému počtu nakažených, se pohybuje v rozmezí 2–4 % (2, 4). Termín smrtnost bývá obzvláště v médiích mylně zaměňován za termín úmrtnost, který značí procento zemřelých vzhledem k počtu osob v populaci. Podíváme-li se na příbuzná onemocnění, pak smrtnost onemocnění SARS činila 9,14 % a u MERS až 34,4 % (2, 13). Nejčastějšími příčinami úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19 jsou syndrom akutní dechové tísně (ARDS), sepse a virová kardiomyopatie (9, 10, 22). V České republice bylo ke dni 9. 5. 2020 hlášeno 273 úmrtí souvisejících s infekcí COVID-19

(data převzata od Ministerstva zdravotnictví ČR), což by při neměnném trendu mohlo činit ročně okolo 1400 úmrtí. Počet úmrtí v souvislosti s chřipkou se ročně v České republice odhaduje okolo 1500 osob (data převzata od SZÚ), nicméně nejčastější příčinou úmrtí v ČR zůstávají kardiovaskulární onemocnění (ročně okolo 48 tisíc osob) a nádorová onemocnění (ročně okolo 28 tisíc osob). Úmrtí spojená s duševními chorobami zahrnují ročně více než 1600 osob (převzato od Českého statistického úřadu, údaje pro rok 2018).

Jako hlavní rizikové faktory úmrtí doprovázejících COVID-19 byla stanovena systémová onemocnění – hypertenze, diabetes mellitus a obezita (14). Dalším významným faktorem je vysoký věk pacienta a porucha koagulace s vysokou hodnotou D-dimerů (> 1 µg/ml) (15). Smrtnost byla zaznamenána především ve věkových skupinách nad 70 let a u pacientů s preexistujícími komorbiditami. Ve věkové skupině nad 80 let je riziko úmrtí na COVID-19 až 14,8 %, zatímco ve věkových skupinách 60–69 let je riziko úmrtí 3,6 % a ve věkové skupině do 9 let je prakticky nulové (16). Studie zaměřené na souvislost nádorového onemocnění s těžším průběhem COVID-19 se rozcházejí. Někteří autoři označují přítomnost malignity, a obzvláště karcinomu plic, za rizikový faktor pro těžký průběh či úmrtí na infekci COVID-19, avšak přiznávají vliv vysokého věku a kouření, které se na vzniku nádorového onemocnění podílí (17). Jiní autoři toto tvrzení odmítají a nádorovou chorobu za rizikový faktor nepovažují (18). Zvýšenou vnímavost k viru může v každém případě ovlivnit probíhající léčba, zejména chemoterapie.

CHARAKTERISTIKA VIRU A JEHO DIAGNOSTIKA

SARS-CoV-2 je novým virem z rodiny *Coronaviridae* (2, 4). Jedná se o ssRNA (*single-strand* RNA) virus, jehož genom se pohybuje okolo 30 kb. Těsně po identifikaci nesl název 2019-nCoV a byl evidován jako 7. koronavirus schopný infikovat člověka (19). Oficiální název SARS-CoV-2 byl ustanoven po genetickém sekvenování a objasnění vysoké míry genetické shody s virem SARS-CoV způsobujícím lidské onemocnění SARS. Virus zvaný RaTG13-2013, který byl izolován z krve netopýra a disponuje až 96% genetickou homologií, představuje na nukleotidové úrovni zatím geneticky nejbližší virus SARS-CoV-2 (4). Pro vstup do buňky virus využívá tzv. spike protein (S-protein), který se váže na receptor ACE2 (angiotenzin konvertující enzym 2) (7), viz dále.

Diagnostika se opírá o laboratorní vyšetření indikované u pacienta s podezřením na COVID-19. Důvodem k podezření na COVID-19 nákazu je soubor typických klinických příznaků (viz dále) či anamnéza prokázaného kontaktu s COVID-19-pozitivním pacientem bez přítomnosti adekvátních ochranných pomůcek. Základní diagnostickou metodou je RT-PCR (reverzní transkripční polymerázová řetězová reakce v reálném čase), která umožňuje přímý průkaz virové RNA v nazofaryngeálním či orofaryngeálním stěru nebo ve sputu (20). Pouze diagnostika pomocí RT-PCT umožňuje s vysokou specifitou i senzitivitou detekovat nákazu i u zcela asymptomatických osob. Dle WHO není doporučeno jako základní diagnostiku využívat serologické testování. Specifické IgM mohou být detekovány až po několik dnů probíhajícím onemocnění a není doposud známo, zda titer protilátek koreluje s tíží onemocnění (20). Dalšími laboratorními metodami, jež lze k detekci viru využít, jsou genomové sekvenování nebo metody CRISPR (21).

Pomocnými diagnostickými metodami v klinické praxi jsou zobrazovací metody, zejména rtg a CT hrudníku (22), dále krevní obraz a biochemické vyšetření s nálezem lymfopenie, leukocytózy či leukopenie, zvýšené sedimentace a zvýšených parametrů zánětu, především CRP a IL-6 současně při nízké hodnotě prokalcitoninu (2, 7). Hodnota CRP, IL-6 i prokalcitoninu pak může být značně ovlivněna možnou nasedající bakteriální infekcí. Četné studie též upozorňují na elevaci D-dimerů (viz výše).

KLINICKÉ A LABORATORNÍ PROJEVY

Zkušenosti s pandemií COVID-19, která probíhá od ledna 2020, umožnily lékařským institucím pozorovat a jasně popsat klinické projevy onemocnění COVID-19. Existují typické i atypické manifestace tohoto onemocnění a tato různorodost projevů zdůrazňuje závislost onemocnění na individuální kondici jedince. Třemi nejčastějšími příznaky COVID-19 onemocnění jsou horečka, únava a suchý kašel. Mezi dalšími klinickými manifestacemi byly popsány bolest svalů, dušnost, ztráta čichu, nevolnost, zvracení a průjem. Zatímco průjem byl v minulosti zcela typickým klinickým projevem doprovázejícím SARS, u onemocnění COVID-19 se nejedná o běžný symptom.

Z celkového počtu nemocných s COVID-19 vyvine 81 % pacientů lehké symptomy, 14 % má vážnější průběh onemocnění a jen 5 % dospěje do kritického stavu (2, 4). Nejzávažnějším klinickým průběhem je progresse onemocnění k ARDS s nutností kyslíkové i oběhové podpory (22). Z diagnostických nálezů je důležité brát zřetel především na přítomnost virové pneumonie na CT plic a na lymfopenii doprovázející výše zmíněné symptomy.

Dong et al. upozorňují na 11 různých klinických manifestací COVID-19, přičemž zvýšenou pozornost si žádá především průběh zcela asymptomatický při pozitivním RT-PCR na SARS-CoV-2, dále průběh připomínající tonzilitidu s negativním nálezem na CT plic, normálním nálezem v krevním obrazu, avšak pozitivitou SARS-CoV-2 potvrzenou RT-PCR, nebo průběh s negativním RT-PCR na SARS-CoV-2, avšak s CT prokázanou pneumonií, přítomností kašle a pozitivními IgM protilátkami proti SARS-CoV-2 (22).

COVID-19 A IMUNITNÍ SYSTÉM

COVID-19 je primárně respirační onemocnění, které se projevuje postižením dýchacích cest a je u většiny pacientů spojeno s mírnými symptomy. Symptomatologická různorodost zdůrazňuje vliv individuální imunity na průběh onemocnění. Interakce imunitního systému se SARS-CoV-2 jsou evidentní. U většiny pacientů dochází k lymfopenii a elevaci CRP. Zaznamenána byla též významná produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α , IL-6 a další. Jev zvaný cytokinová bouře, který byl popisován u infekcí SARS a MERS, se tedy může podílet i na patogenezi COVID-19 (7, 24).

SARS-CoV-2 vstupuje do buněk prostřednictvím receptoru ACE2, který se nachází především v plicních alveolech, kde má vysokou expresi na epitelových buňkách (pneumocytech II. typu) (7). Další tkáně s vysokou expresí ACE2 jsou ledviny, střeva a cévy, nízká exprese je potom na některých imunitních buňkách. Byla popsána přímá schopnost koronaviru SARS-CoV-2 replikovat se v makrofázích a T buňkách. Tento mechanismus byl popsán jako klíčový v patogenezi COVID-19,

ovšem není jisté, jaký podíl zde sehrává receptor ACE2 a jaký podíl sehrávají jiné buněčné receptory (2, 4).

Je známo, že ve vztahu k imunitnímu systému je RNA virus, jakým je SARS-CoV-2, rozeznáván jako molekula asociovaná s patogenem, takzvaný PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*). Tento PAMP se váže na buněčné receptory, a to především na TLR3, TLR7 a na cytosolový RNA senzor. Vazba spouští vnitrobuněčnou signalizaci přes molekuly NF- κ B a IRF3, což má za následek spuštění odpovědi spojené s tvorbou interferonů I. typu (2). Interferony jsou posléze zodpovědné za tlumení virové replikace a diseminace. Stejně jako u onemocnění SARS, dochází u COVID-19 k opožděnému spuštění odpovědi IFN I. typu, a tím k oslabení imunity v časných fázích infekce. Předpokládá se, že právě minimální postižení dětské populace virem COVID-19 je způsobeno vysokou efektivitou přirozené imunitní odpovědi (*innate immune response*) u dětí.

Klíčovou úlohu v boji proti SARS-CoV-2 má tzv. T_H1-buněčná odpověď vedoucí k produkci cytotoxických CD8 T buněk (2, 24). Dle studií právě zvýšená aktivace CD8 T buněk a jejich zvýšená schopnost produkce perforinů a granzymů předchází rozvoji symptomů COVID-19. Naopak rekonvalescenci doprovází u pacientů zvýšené zastoupení populace T_H folikulárních buněk (25).

Svůj podíl na eliminaci viru může mít i protilátková odpověď zprostředkovaná B buňkami (viz výše). Právě dynamika tvorby protilátek umožňuje u většiny virových infekcí upřesnit diagnózu pacienta, ovšem v případech COVID-19 vykazuje tato dynamika vysokou interindividuální variabilitu. 8.–15. den nákazy je senzitivita detekce protilátek relativně vysoká. Přibližně u 94 % pacientů jsou pozorovány protilátky třídy IgM ještě 15. den od nákazy a u 79 % pacientů jsou rovněž detekovatelné protilátky třídy IgG 15. den. U některých pacientů s onemocněním COVID-19 byla pozorována takřka souběžná tvorba IgM i IgG protilátek. Detekce protilátek do 7. dne je možná jen u malého procenta pacientů, a v diagnostice se proto upřednostňuje detekce viru pomocí PCR (26).

Přesný mechanismus, jakým virus uniká T a B buňkám, doposud není popsán, předpokládá se však, že SARS-CoV-2 je stejně jako virus MERS vysoce efektivní při napadání antigen prezentujících buněk a snižování jejich povrchových molekul (MHC II. třídy) (2).

PREVENCE, LÉČBA A VAKCINACE

Preventivní opatření, jejichž dodržování zamezí dalšímu šíření COVID-19, lze rozdělit na populační a individuální. Populační opatření byla navržena ze strany WHO a zahrnují především mytí rukou a povrchů, správné užívání dezinfekce a ochranných pomůcek a izolaci nakažených osob s lehkým průběhem onemocnění po dobu trvání nákazy (27). Speciální opatření se pak týkají zdravotnického personálu a zacházení s komplikovanými pacienty s COVID-19 (28).

V rámci individuální prevence je nezbytné především podporovat funkci imunitního systému. Z nefarmakologických přístupů je vhodná přiměřená fyzická aktivita, nutričně vyvážená a pestrá strava, adekvátní množství spánku a minimalizace stresových podnětů (29). Proto se šíření dezinformací kolem pandemie koronavirem vyvolávajících neadekvátní strach a úzkost může neblaze podepsat na imunitě jedinců, stejně jako stresující důsledky některých opatření, jako je např. ztráta zaměstnání.

Některé zdroje u pacientů s COVID-19 popisují nízkou hladinu vitamínu D. Protože současná pandemie probíhá v zimních měsících, může být nízká hladina vitamínu D fyziologicky snižena na konci zimního období, přinejmenším na severní polokouli. Vzhledem k nepochybnému imunomodulačnímu účinku vitamínu D je jeho substituce na místě zejména u starších osob, které obvykle trpí hypovitaminózou D. Stejně tak je třeba dbát na dostatečný přívod vitamínu C, nejlépe v přirozené formě (ovoce, zeleniny). Účinek podávání vysokých intravenózních dávek vitamínu C v léčbě či prevenci COVID-19 však nebyl vědecky prokázán.

Pokud jde o imunomodulační preparáty, které byly již testovány pro léčbu COVID-19, stojí za zmínku tocilizumab, monoklonální protilátka proti receptoru IL-6, jehož podání má především zmírnit projevy syndromu uvolnění cytokinů (CRS), který se pravděpodobně podílí na patogenezí závažného průběhu COVID-19 (30). Mezi testované imunomodulační léky dále patří sarilumab a interferon alfa (31).

Potenciálně efektivním přístupem by mohlo být též podání intravenózních imunoglobulinů připravených z plazmy dárců, kteří úspěšně prodělali COVID-19 a jsou již zdraví. Předpokladem této imunomodulace je přenos specifických IgG protilátek do krve příjemce (32). Preparáty typu transfer faktorů nebyly v souvislosti s COVID-19 doposud testovány. K prevenci i léčbě COVID-19 je některými lékaři doporučován preparát inosin pranobex, který se užívá k prevenci a léčbě rekurentních virových onemocnění (33).

Kauzální léčba COVID-19 spočívá v podávání antivirotik cílících na samotný virus SARS-CoV-2. Nejslibnějším takto působícím preparátem se jeví být remdesivir, který nyní bude vstupovat do III. fáze klinické studie a v *in vitro* modelech inhibuje virus SARS-CoV-2 na mnoha úrovních (31). Částečný protivirový a imunomodulační efekt u pacientů s COVID-19 se předpokládá také u antimalarik chlorochinu a hydroxychlorochinu, jež prokazují účinnost v *in vitro* modelech (31); podle jedné studie lze účinek umocnit současným podáváním azithromycinu (31). Dalšími slibnými preparáty, které jsou nyní předmětem studií, jsou lopinavir a ritonavir. Glukokortikoidy pro léčbu virové pneumonie doporučeny nejsou, lze je však užít v případě rozvoje ARDS (31).

Již 2 týdny po propuknutí epidemie COVID-19 byly zahájeny snahy o vývoj protivirové vakcíny, která by populaci před tímto onemocněním chránila. 2 měsíce poté pak soutěžilo již více než 37 biofarmaceutických firem o vytvoření profylaktické vakcíny proti COVID-19 (34). Řadu zkušeností je přitom možné čerpat z metodik užitých pro výrobu vakcín proti SARS a MERS. V preklinických a klinických studiích jsou nyní především DNA vakcíny, RNA vakcíny, subjednotkové vakcíny, celovirionové vakcíny a nanočásticové vakcíny. V boji proti SARS a MERS vykazovaly nejvyšší účinnost DNA vakcíny (NTC03721718) a stejně tak v případě viru Zika byla první účinnou vakcínou DNA vakcína, která vstoupila do klinických studií necelý rok od vypuknutí epidemie (35). Spekulace na sociálních sítích otevřely téma možnosti vakcinace proti chřipce za účelem prevence COVID-19; tato myšlenka však byla WHO vyvrácena (36).

BUDOUCNOST ONEMOCNĚNÍ COVID-19

Odborníci diskutují o budoucnosti COVID-19. Jedním ze scénářů je jeho rozšíření v celé lidské populaci a jeho následné kompletní vymizení tak, jako tomu bylo u one-

mocnění SARS. Dalším scénářem je eradikace viru pomocí profylaktické vakcinace a v neposlední řadě může tak jako ostatní koronaviry nebo chřipka získat sezónní charakter. Není doposud objasněno, zda bude šíření COVID-19 ovlivněno ročním obdobím a teplotními změnami (4). To, že současná pandemie bude mít nedozírné socioekonomické a kulturní důsledky, je však již dnes nepochybné.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

- Zhu A, Zhang DZ, Wang W et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T.** Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
- Mian A, Khan S.** Coronavirus: the spread of misinformation. *BMC Med* 2020 Mar 18; 18(1): 89.
- Weston S, Frieman MB.** COVID-19: knowns, unknowns, and questions. *mSphere* 2020; 5: e00203-e00220.
- Lu R, Zhao X, Li J et al.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-574.
- Liu J, Zheng X, Tong Q et al.** Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 491-494.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG et al.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.
- World Health Organization.** Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports: Situation report 55. *WHO*, 2020 Mar 15.
- Wu JT, Leung K, Bushman M et al.** Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020; 26: 506-510.
- Wallinga J, Teunis P.** Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509-516.
- Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C et al.** Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442: 448-452.
- Guerra FM, Bolotin S, Lim G et al.** The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e420-e428.
- Xu B, Gutierrez B, Mearu S et al.** Epidemiological data from the COVID-19 outbreak, real-time case information. *Sci Data* 2020; 7: 106.
- Huang C, Wang Y, Li X et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M.** Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e21.
- Rothan HA, Byrareddy SN.** The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433.
- Liang W, Guan W, Chen R et al.** Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020 Mar; 21(3): 335-337.
- Xia Y, Jin R, Zhao J et al.** Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol* 2020; 21: e180.
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733.
- World Health Organization.** Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans. *WHO*, 2020 Mar.
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S et al.** COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1753-1766.
- Dong X, Cao YY, Lu XX, et al.** Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020 Mar 20. doi: 10.1111/all.14289.
- Wu F, Zhao S, Yu B et al.** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265-269.
- Channappanavar R, Perlman S.** Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 529-539.

25. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 453–455.

26. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28; ciaa344.

27. World Health Organization. Key messages and actions for COVID19 prevention. *WHO*, 2020.

28. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ. COVID-19 infection: implications for perioperative and critical care physicians. *Anesthesiology* 2020 Mar 27, doi: 10.1097/ALN.0000000000003303.

29. Davison G, Kehaya C, Wyn Jones A. Nutritional and physical activity interventions to improve immunity. *Am J Lifestyle Med* 2014; 10: 152–169.

30. Rismanbaf A. Potential treatments for COVID-19; a narrative literature review. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8: e29.

31. Smith T, Bushek J, Prosser T et al. COVID-19 drug therapy – potential options. *Elsevier Data Assets*, 2020 Mar.

32. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130: 1545–1548.

33. Beran J. Isoprinosine a jeho možnosti v prevenci a v léčbě akutní respirační virové infekce včetně COVID-19. Dostupné na: www.prolekare.cz/covid-19

34. Sanger D, Kirkpatrick D, Wee SL et al. Search for coronavirus vaccine becomes a global competition. *NY Times*, 2020 Mar 19.

35. Thomas SJ, L'Azou M, Barrett AD, Jackson NA. Fast-track Zika vaccine development – is it possible? *N Engl J Med* 2016; 375: 1212–1216.

36. World Health Organization. Similarities and differences – COVID-19 and influenza. *WHO*, 2020 Mar 17.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Zuzana Strživová

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Tel.: 604 712 471

e-mail: zuzana.strizova@fnmotol.cz


 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
 ČESKÉ REPUBLIKY


 I. LÉKAŘSKÁ
 FAKULTA
 Univerzita Karlova


 VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
 NEMOCNICE V PRAZE


 STATNÍ
 ZDRAVOTNÍ
 ÚSTAV
 SZÚ

**Tady
 VYPROŠŤOVÁK
 NEPOMŮŽE**

ALKOHOL MŮŽE ZPŮSOBOVAT
 RAKOVINU. NEVĚŘÍTE? PODÍVEJTE SE
 NA NAŠE WEBOVÉ STRÁNKY.

WWW.ALKOHOLPODKONTRLOU.CZ

Tento materiál Centra veřejného zdraví se zaměřením na alkohol Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze a SZÚ byl podpořen neinvestičním příspěvkem na realizaci projektů v rámci programu protidrogová politika MZ ČR pro rok 2019.

Testování COVID-19 – co bychom měli mít na paměti

^{1,3}Zuzana Krátká, ¹Štěpánka Luxová, ²Karin Malíčková, ^{3,4}Tomáš Füst, ^{3,5}Halina Šimková

¹Imunologická laboratoř GENNET, s. r. o.

²Klinické centrum ISCARE, a. s.

³4BIN – Centrum pro bayesovskou inferenci

⁴Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky PřF UP Olomouc

⁵Znalecký a expertizní ústav, z. ú., Praha

Čas. Léč. čes. 2020; 159: 72–77

SOUHRN

Diagnostické postupy používané k průkazu onemocnění COVID-19 zahrnují klinickou anamnézu, PCR test přítomnosti SARS-CoV-2 a průkaz protilátek proti viru. Kombinací těchto metod je možné zjistit séroprevalenci zdravotnických pracovníků na SARS-CoV-2.

Cílem práce bylo stanovení výskytu protilátek proti SARS-CoV-2 u zdravotnických pracovníků po 6–8 týdnech od prvního nálezu COVID-19 v České republice.

Bylo vyšetřeno 269 osob (187 žen, 82 mužů) s věkovým průměrem 45,9 roku (21–71 let). Pomocí dotazníků bylo zjišťováno, zda osoby byly v zahraničí a zda se u nich vyskytovaly klinické příznaky typické pro respirační onemocnění. U všech byla zjišťována přítomnost IgG protilátek v séru. V případě pozitivního IgG bylo doplněno vyšetření IgA a PCR vyšetření přítomnosti SARS-CoV-2 ve sčtu. Ke stanovení protilátek byly použity testy ELISA SARS-CoV-2-IgG a SARS-CoV-2-IgA firmy Euroimmun.

Klinické příznaky udávalo 17 % osob, v zahraničí bylo 35,8 % osob. IgG-pozitivních bylo 5 z 269 testovaných osob (1,85 %). Pozitivní IgA a hraničně pozitivní IgG měla 1 osoba (0,37 %). Pozitivní výsledek PCR měla 1 osoba. Protilátky proti SARS-CoV-2 tak byly zjištěny u 2,22 % vyšetřovaných osob.

V článku jsou diskutovány limity testování, které jsou ovlivněny jak zvoleným typem vyšetření, tak nízkým výskytem onemocnění ve společnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA

COVID-19, SARS-CoV-2, protilátky, pozitivní prediktivní hodnota, IgA, IgG, rychlost, ELISA, senzitivita, specifita

SUMMARY

Krátká Z., Luxová Š., Malíčková K., Füst T., Šimková H. Testing for COVID-19: a few points to remember

Diagnostic approaches to COVID-19 include clinical history, PCR tests for the presence of SARS-CoV-2 virus and detection of antibodies. By combining these three approaches, the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies can be examined in healthcare teams.

The aim of the study was to examine the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a population of healthcare professionals 6–8 weeks after the first COVID-19 case was detected in the Czech Republic.

A total of 269 subjects were enrolled in the study (187 women, 82 men) with a median age of 45.9 years (21 – 71 years). We used a questionnaire to ascertain travel history and clinical signs of any respiratory tract infection. Blood samples were collected, and IgG levels were analysed in all samples. The level of IgA antibodies was analysed in those positive for IgG. PCR testing was performed in cases testing positive for presence of antibodies. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test system for SARS-CoV-2 from Euroimmun (Germany) was used to analyse immunoglobulin levels.

17 % of the tested cohort reported symptoms compatible with COVID-19 and 35.8 % reported history of international travel. There were 5 subjects positive IgG cases (of 269; 1.85 %), and one IgA positive and IgG borderline positive subject (0.37 %). There was only one PCR positive subject. Anti-SARS-CoV-2 antibodies were thus detected in 2.22% of participating health professionals.

This article shows the pitfalls of the testing methods and highlights the necessity of using a correct testing algorithm, considering the character of the tested population and the expected low prevalence

KEYWORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, antibody, positive predictive value, IgA, IgG, rapid test, ELISA, sensitivity, specificity

ÚVOD

Epidemie SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) významně zasáhla do našeho života i do provozu většiny zdravotnických zařízení. Viditelný průběh epidemie v České republice, tedy nárůst počtu pozitivně testovaných osob a nemocných s klinickými projevy, je pozvolný a k promořování populace dochází zřejmě velmi pomalu.

Jedním z pravděpodobně nezbytných předpokladů udržení příznivého vývoje epidemie je extenzivní testování nejen osob s příznaky onemocnění, ale i rizikových skupin osob v komunitních či zdravotnických zařízeních (1). Zcela logicky platí, že čím vyšší je počet testovaných lidí, tím lepší máme přehled o promořenosti.

Na webových stránkách <https://ourworldindata.org> lze nalézt pravidelně aktualizované údaje o testování COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) z celého světa (2). Nejlépe si dlouhodobě v počtu testovaných stojí Island, kde bylo k 10. 5. 2020 otestováno 155,95 osoby na 1000 obyvatel. Pro porovnání – v Itálii to k tomuto datu bylo 41,58; v České republice 28,25 a ve Velké Británii 13,93. Údaje se vždy vztahují k posledním 10 dnům testování (2).

Kolik je v České republice imunních osob, zatím nevíme. Konečné výsledky ze studie SARS-CoV-2-CZ-Preval, jež probíhala v České republice v dubnu 2020, zatím zveřejněny nebyly. K dispozici jsou průběžná data, a to výsledky vyšetření provedených pomocí rychlostu Wantai (3). Protilátky

byly detekované u 107 osob z 26 549 testovaných, tedy u 0,4 % testovaného vzorku populace. Výsledky testů ELISA zatím k dispozici nejsou. Z dostupných dat z rutinního testování osob, které je prováděno v České republice, víme, že na 1 pozitivní PCR test připadá 37,5 negativních, tedy že pozitivních je 2,67 % provedených PCR testů (2).

Zdravotnická zařízení se mohou velmi rychle stát nebezpečnými ohnisky nákazy. Kontrolní testování všech osob, jež do zdravotnických zařízení přicházejí nebo v nich pracují, je vhodné zejména tehdy, pokud v těchto místech již došlo k výskytu infekce (4). Laboratorní testování je zároveň vhodné doplnit dotazníkovým šetřením, které umožní zjistit:

a) **výskyt klinických příznaků** COVID-19 v nedávném období (horečky, kašle, dušnosti, významně vyšší únavy, rýmy, průjmu, ztráty čichu a chuti či jiných atypických zdravotních obtíží);

b) **pobyt v zahraničí** mezi lednem a březnem 2020, než byly uzavřeny hranice.

V rámci testování v ideálním případě můžeme odlišit:

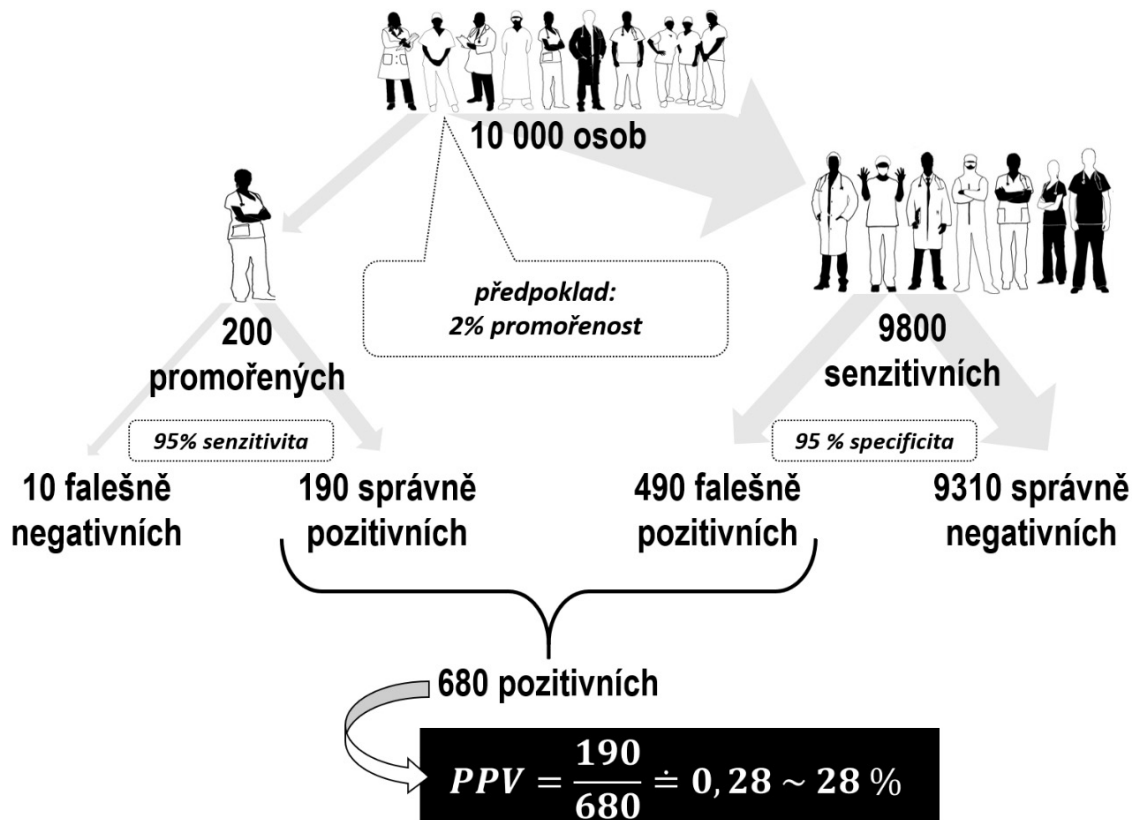
- osoby, které se s virem nepotkaly a jsou zdravé;
- osoby nakažené, u kterých probíhá více či méně klinicky manifestované onemocnění COVID-19;
- osoby, které jsou nakažené a jsou asymptomatickými přenašeči infekce;
- osoby, které infekci prodělaly a jsou zdravé a imunní.

Pro správné vyhodnocení použitých testů je klíčová znalost jejich možností a limitů. Provedením výtěru a následnou

reverzní PCR detekcí SARS-CoV-2 zjistíme osoby PCR pozitivní, u kterých s vysokou pravděpodobností probíhá infekce koronavirem. Mezi zbylými (PCR-negativními) osobami však z principu nerozlišíme ty, které se s infekcí ještě nesetkaly, již zdravé osoby a osoby s falešně negativním testem. Uvádí se, že reverzní PCR je pozitivní u 59–78,2 % pacientů s COVID-19 (5), ale i tento údaj závisí na mnoha okolnostech.

Při **stanovení specifických protilátek** metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) nebo pomocí imunochromatografických testů (tzv. rychlotestů) je interpretace výsledku silně závislá na tom, kdy (z pohledu průběhu onemocnění) byl odběr krve proveden. Imunitní systém reaguje na virovou infekci tvorbou specifických protilátek. Jejich vývoj (tzv. sérokonverze) trvá 8–21 dní (počítáno od prvních symptomů onemocnění), a není proto možné spolehlivě detekovat protilátky u všech osob v počátečním stadiu onemocnění (6, 7). U většiny lidí jsou protilátky detekovatelné po 14 dnech (6, 7). U mnoha budou alespoň IgM protilátky detekovatelné i dříve (3.–7. den).

V literatuře nacházíme velké rozdíly v tom, kdy se jednotlivé izotypy protilátek začínají tvořit, což může být do značné míry ovlivněno použitými diagnostickými soupravami (7). Zatímco pozitivní nálezy protilátek (v ideálním případě) znamenají kontakt imunitního systému s virem, negativní nálezy neznamenají opak, tedy že se osoba s virovou infekcí dosud nesetkala. Je možné, že infekci má, ale ještě u ní neproběhla sérokonverze, případně že na infekci reagovala jinou imunitní reakcí a nevytvořila protilátky (7).



Obr. 1 Stanovení pozitivní prediktivní hodnoty testování populace s 2% promořeností (ilustrace: Halina Šímková)
Pozn.: PPV – pozitivní prediktivní hodnota

Při stanovování protilátek anti-SARS-CoV-2 můžeme použít levnější rychlotesty s menší přesností nebo spolehlivější, ale dražší testy ELISA. Při nízké prevalenci infekce v populaci je však nutně si uvědomit, že mnoho pozitivních výsledků bude projevem **falešné positivity**, i když byly použity špičkové testy (7, 8). Na obr. 1 je znázorněna situace pro 10 000 náhodně vybraných osob z populace s 2% promořeností při použití testu IgG protilátek s 95% senzitivitou a 95% specificitou. Senzitivita říká, s jakou pravděpodobností je test pozitivní u osoby, která již onemocněla prodělala. Specificita říká, s jakou pravděpodobností je test negativní u osoby, která onemocněla neprodělala. **Správně pozitivních** bude v uvedeném případě 190 osob ($= 0,02 \times 10\,000 \times 0,95$); **falešně pozitivních** bude 490 osob ($= 0,98 \times 10\,000 \times 0,05$). Pozitivní prediktivní hodnota testu, tj. pravděpodobnost, že osoba s pozitivním testem skutečně prodělala onemocnění, bude činit přibližně 28 %.

S rostoucí promořeností populace bude růst i důkazní váha pozitivního výsledku testu. Pokud by promořenost populace dosáhla 10 %, bude poměr správně a falešně pozitivních 950 : 450 a pozitivní prediktivní hodnota testu bude činit téměř 68 %. Kritický moment nastává, jestliže pacienti z populace neznámé promořenosti testujeme testem ne zcela známých parametrů. V takovém případě totiž nejsme schopni pozitivní prediktivní hodnotu testu vyčíslit, což nám následně znemožňuje správně se rozhodovat a dělat účinná opatření.

CÍL STUDIE

V rámci screeningu zdravotnických týmů zjistit počet osob, jež v průběhu první vlny epidemie prodělaly COVID-19 a jsou pravděpodobně imunní vůči SARS-CoV-2. K monitoringu využít stanovení IgG protilátek proti SARS-CoV-2 metodou ELISA.

VYŠETŘOVANÝ SOUBOR

V rámci studie bylo vyšetřeno 269 osob (187 žen, 82 mužů). Věkový průměr souboru činil 45,9 roku (21–71 let). V souboru byli lékaři, zdravotní sestry, pracovníci laboratoří, recepční, sanitáři, ale i pracovníci v administrativě či manažeři. K odběru krve se dostavili lidé, kteří se cítili zdraví, v předchozích 14 dnech nebyli nemocní a nebyli v nařízené karanténě. Výjimkou byla 1 osoba (v tab. 1 uvedená jako osoba 1) s prodělaným onemocněním COVID-19 na konci karantény a 5 rodinných příslušníků, kteří byli dotestováni u pozitivních osob.

182 osob vyplnilo dotazník, který obsahoval otázky sledující výskyt klinických příznaků typických pro COVID-19 v období od ledna do dubna 2020 a otázky týkající se cest do zahraničí.

METODIKA

U všech vzorků sér byla stanovena hladina IgG protilátek proti SARS-CoV-2. V případě zjištění pozitivní nebo hraniční hodnoty IgG byly vyšetřeny rovněž IgA protilátky. Osobám s pozitivními protilátkami byl proveden stěr z důvodu PCR vyšetření viru SARS-CoV-2.

Na základě těchto vyšetření jsme mezi osobami s pozitivními IgG protilátkami mohli rozlišit:

- osoby PCR-pozitivní, IgA/IgG-pozitivní, bez klinických příznaků (nejspíš asymptomatické nosiče);

- osoby PCR-negativní, IgA/IgG-pozitivní, s anamnézou klinických příznaků nebo bez klinických příznaků (nejspíš uzdravené imunní jedince);
- osoby PCR-negativní, IgA-negativní a IgG-pozitivní, bez anamnézy klinických příznaků – suspektně osoby, které infekci neprodělaly a měly jen falešně pozitivní IgG protilátky.

Testování protilátek proti SARS-CoV-2 v séru bylo provedeno pomocí metody ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) firmy Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG (Německo) – SARS-CoV-2 IgG (EI 2606-9601 G) a SARS-CoV-2-IgA (EI 2606-9601 A). Soupravy měly CE-IVD certifikaci (*in vitro diagnostic medical device*). Použitým vazebním antigenem byla S1 doména viru (rekombinantní strukturní protein), která je považována za vysoce specifický protein SARS-CoV-2 (9).

Hodnocení protilátek se provádělo semikvantitativně – tedy jako poměr (*OD ratio*) optické denzity zkoumaného vzorku k optické denzitě kalibrátoru (neboli séra s definovanou hraniční koncentrací protilátek). *OD ratio* > 1,1 bylo považováno za pozitivní, 0,8–1,1 za hraniční, < 0,8 za negativní. Výrobce udávaná senzitivita testu je ovlivněna dobou, která uběhla od počátku infekce. S delší dobou od prvních příznaků se vytvoří více protilátek a senzitivita vyšetření stoupá. Po 10–20 dnech dosahuje 100 % pro IgA, 87,5 % pro IgG, po 20 dnech od infekce je to 100 % pro IgA i IgG. Specificita testu činí 99 % pro IgG a 90,4 % pro IgA.

Vyšetření přítomnosti viru pomocí PCR byla provedena v mikrobiologických laboratořích Vidia Diagnostika v Praze, v Thomayerově nemocnici v Praze a ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

Přítomnost protilátek byla u 3 pozitivních vzorků ověřována také rychlotestem ACCU-TELL Covid-19 IgG/IgM Rapid Test od výrobce AccuBiotech Co Ltd. Výrobce udávaná senzitivita rychlotestu byla pro IgG 100 % a pro IgM 91,8 %. Specificita testu byla pro IgG 99,5 % a pro IgM 99,2 %. Použitý vazebný antigen nebyl v příbalovém letáku uveden. Vyšetření bylo provedeno u 3 vzorků kvůli verifikaci rychlotestu v laboratoři Vidia Diagnostika.

V 1 případě (u osoby 1) byl použit test RightSign IgG/IgM od výrobce Hangzhou Biotest Biotech Co., Ltd. Tento test nemá dostupné informace o použitém antigenu, na webových stránkách není dostupná senzitivita a specificita testu.

VÝSLEDKY

VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ

Dotazníky vyplnilo 182 osob. Subjektivně zdravých (tedy bez klinických příznaků) bylo 151 osob (83 %), 31 mělo některý z klinických příznaků typických pro respirační onemocnění: kašel (56,2 %), teplota > 37,5 °C (48,4 %), dušnost (29,0 %), průjem (25,8 %), horší čich či chuť (6,5 %), únava (58,1 %). Alespoň 3 příznaky uvedlo 10 osob (32,3 % ze symptomatikých). Většinou šlo o kombinaci teploty s kašlem a únavou.

Stejná skupina osob vyplnila i údaje o cestách do zahraničí v lednu až březnu 2020. 49 osob (27 %) bylo na dovolené v Evropě – nejčastěji v Rakousku (23), Itálii (5), na Slovensku (5) a v Německu (3). 13 osob bylo v jiných evropských zemích. 16 osob (8,8 %) navštívilo různé exotické země (např. Brazílii, Tanzanii, Thajsko, Spojené arabské emiráty), jež nebyly v dané době považovány za rizikové oblasti s ohledem na COVID-19. V Číně nebyl nikdo.

Tab. 1 Přehled osob s pozitivním nebo hraničním výskytem IgG protilátek

Identifikace	ELISA IgG OD	ELISA IgG ratio	ELISA IgA OD	ELISA IgA ratio	PCR SARS-CoV-2	Rychlotest IgG	Rychlotest IgM
Osoba 1	0,7359	2,3436	0,5077	1,664	poz	hran	poz
Osoba 2	0,7457	2,27	1,3624	4,4654	neg	neg	neg
Osoba 3	0,6342	2,0197	0,0724	0,2373	neg	-	-
Osoba 4	0,592	1,8854	0,0978	0,3205	neg	-	-
Osoba 5	0,4858	1,4788	0,273	0,8947	neg	neg	neg
Osoba 6	0,3485	0,9731	0,6818	2,2347	neg	-	-

Pozn.: OD – optická denzita; PCR – polymerázová řetězová reakce.

ELISA od firmy Euroimmun, rychlotest od firmy AccuBiotech.

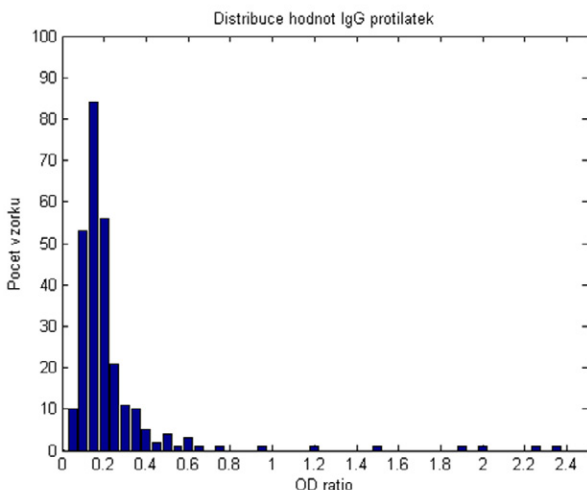
Hodnocení testu se provádí semikvantitativně jako poměr (*ratio*) = OD vzorku / OD kalibrátoru: negativní < 0,8; hraniční 0,8–1,1; pozitivní > 1,1.

VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ PROTILÁTEK

Pro screeningové testování asymptomatických jedinců je vhodnější použít vyšetření IgG protilátek než IgA z důvodu vyšší specifity testu. V testovaném souboru bylo 263 vzorků (97,7 %) s negativním IgG, jeden vzorek (0,4 %) s hraničním IgG a 5 vzorků (1,9 %) s pozitivním IgG (*tab. 1*).

U vzorků s pozitivním a hraničním IgG bylo doplněno vyšetření specifických IgA protilátek – ve 3 případech bylo pozitivní, v 1 případě bylo hraniční, ve 2 negativní (*tab. 1*).

Vyšetření IgG protilátek ve zkoumaných vzorcích bylo provedeno v 5 běžích a pomocí 2 různých šarží soupravy SARS-CoV-2 IgG. Distribuce naměřených dat *OD ratio* je uvedena v *obr. 2*. V negativních hodnotách testu je možné rozlišit 2 skupiny dat: Zcela negativní vzorky měly hodnoty *OD ratio* pod 0,4. Malá část vzorků (12 z 268) měla mírně vyšší hodnoty *OD ratio*, mezi 0,4 a 0,8. U 9 vzorků s tímto mírně vyšším *OD ratio* jsme doplnili vyšetření IgA protilátek (*tab. 2*). V 7 případech bylo IgA negativní, v 1 bylo hraniční a v 1 pozitivní.



Obr. 2 Distribuce hodnot *OD ratio* z testu ELISA – SARS-CoV-2 IgG Euroimmun. Zahrnuty jsou výsledky z 268 vyšetření.

VÝSLEDKY PCR VYŠETŘENÍ U OSOB S POZITIVNÍMI PROTILÁTKAMI

U osob s pozitivními protilátkami bylo doplněno také PCR vyšetření. V případě osoby 1 (pacient s COVID-19) bylo první kontrolní PCR pozitivní (po 14 dnech od začátku onemocnění) a při opakovaném vyšetření (po 27 dnech) již bylo

PCR negativní. U ostatních osob s pozitivními protilátkami (u 5 osob s pozitivním IgG a 1 osoby s pozitivním IgA) bylo PCR negativní (*tab. 1*).

VYŠETŘENÍ PROTILÁTEK RYCHLOTESTY

Pacient s COVID-19 (osoba 1) byl testován na přítomnost protilátek celkem 4×, z toho 2× metodou ELISA, která pokaždé vyšla IgG-pozitivní a IgA-pozitivní (z odběrů séra 21 a 27 dní po prvních příznacích). První vzorek séra byl použit také pro verifikaci testu „Rapid Test“ od výrobce AccuBiotech Co Ltd. V něm bylo zjištěno hraniční IgG a silně pozitivní IgM. Po 37 dnech od začátku onemocnění bylo u ošetřujícího lékaře provedeno vyšetření kapilární krve pacienta rychlotestem „RightSign“ od firmy Biotest. Tento test vyšel IgG-pozitivní, IgM-negativní.

Další 2 vzorky od osob 2 a 5 s pozitivním IgG a pozitivním či hraničním IgA byly při vyšetření rychlotestem „Rapid Test“ IgG-negativní a IgM-negativní (*tab. 1*).

Tab. 2 Přehled osob s negativním výskytem IgG protilátek a s vyšetřením IgA

Identifikace	ELISA IgG OD	ELISA IgG ratio	ELISA IgA OD	ELISA IgA ratio
Osoba 7	0,1652	0,5029	0,136	0,4457
Osoba 8	0,1615	0,5143	0,2878	0,9433
Osoba 9	0,166	0,524	0,1794	0,588
Osoba 10	0,1683	0,5359	0,1065	0,349
Osoba 11	0,184	0,58	0,053	0,1737
Osoba 12	0,206	0,59	0,1712	0,5611
Osoba 13	0,2043	0,6219	0,1051	0,3444
Osoba 14	0,222	0,63	0,1832	0,6004
Osoba 15	0,2194	0,7568	1,7505	5,7375

Pozn.: OD – optická denzita; PCR – polymerázová řetězová reakce.

ELISA od firmy Euroimmun.

Hodnocení testu se provádí semikvantitativně jako poměr

(*ratio*) = OD vzorku / OD kalibrátoru: negativní < 0,8;

hraniční 0,8–1,1; pozitivní > 1,1.

DISKUSE

Cílem této studie bylo zjistit séroprevalenci zaměstnanců klinik infekcí SARS-CoV-2 po prvních 2 měsících pandemie SARS-CoV-2. Pouze pomocí protilátek není možné detekovat „nemocné osoby“ a „asymptomatické přenašeče“. Obě skupiny lze zjistit jen a pouze za použití PCR detekce viru, ovšem PCR vyšetření není v současné době dostupné, jelikož

kapacita laboratoří stačí pouze na testování pacientů s podezřením na COVID-19 a na opakované testování pacientů v rekonvalescenci.

Vyšetření přítomnosti protilátek proti SARS-CoV-2 v séru je dostupnější a k dispozici je široká nabídka vyšetřovacích souprav. Vzhledem ke krátké době, kterou měly firmy na jejich vývoj, není kvalita mnoha nabízených souprav dostatečně otestovaná (7, 10, 11). Na webu www.finddx.org/covid-19 je uveden přehled testů ELISA od 17 výrobců, kterými je možné stanovit hladiny celkových imunoglobulinů i izotypů IgM, IgA nebo IgG (10). 9 výrobců má ELISA testy certifikované CE-IVD. V nabídce tzv. rychlotestů je uvedeno 281 položek, 114 z nich s certifikací CE-IVD. Detekují protilátky IgM, IgG nebo celkové imunoglobuliny.

Zatímco u certifikovaných testů ELISA je informace o vazebném antigenu dohledatelná, u rychlotestů tato informace zpravidla chybí a není jasné, jaké protilátky (tj. proti jakému antigenu) jsou stanovovány. Nejčastěji využívanými antigeny jsou S (*spike*), M (*membrane*), N (*nucleocapsid*) a E (*envelope*) (7). Specificita i senzitivita testů je ovlivněna právě použitými antigeny. Zorientovat se v této záplavě diagnostik je ovšem obtížné. Dalším problémem je, že chybějí definované hodnoty *cut-off*.

V současné době již probíhají intenzivní studie, které by měly pomoci ověřit kvalitu diagnostických souprav. Na webových stránkách *The Antibody Society* je uveden přehled souprav, které jsou v současné době intenzivně testované v USA (11). Další testování souprav je koordinováno ze strany *Foundation for Innovative New Diagnostics* (FIND: www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno), která spolupracuje s WHO (12).

V obou verifikačních studiích jsou zahrnuté i ELISA testy firmy Euroimmun, které jsme použili v naší studii (11, 12). Ve studii FIND je zahrnut i Wantai SARS-CoV-2 Ab Rapid Test použitý ke screeningovému vyšetření české populace. Než budou výsledky nezávislých verifikačních testů k dispozici, je jedinou možností jak si ověřit kvalitu souprav provedení vlastních verifikačních experimentů – tedy vyšetření vzorků sér od pacientů různými testy a porovnání zjištěných dat s klinikou a s PCR testy. Chybí nám česká platforma pro sdílení výsledků verifikačních testů diagnostických souprav.

Mezi 268 vyšetřenými osobami byly protilátky (IgG/IgA) proti SARS-CoV-2 zjištěny u 6 osob (2,2%). Příznaky onemocnění COVID-19 jsou společné i pro mnohá další respirační onemocnění. Shodně-li se klinický obraz a pozitivita protilátek a současně je testovaná osoba již PCR-negativní, pak má dotyčný velkou pravděpodobnost, že patří do kategorie „uzdravený pacient“. V našem souboru byl 1 již dříve potvrzený pacient. Tento muž nebyl v zahraničí, ale import viru z ciziny u něj nelze vyloučit, neboť byl několik dní v kontaktu se skupinou cizinců. Průběh onemocnění u něj odpovídal lehké viróze. Druhá pozitivní osoba byla recepční, která byla na exotické dovolené. Její projevy onemocnění připomínaly spíše cestovatelský průjem. Je třeba zdůraznit, že zatím nevíme s jistotou, zda prodělané onemocnění a přítomnost specifických protilátek u těchto 2 osob znamenají, že budou dostatečně chráněni proti reinfekci (7, 11).

U potvrzeného pacienta s COVID-19 byly vyzkoušeny dva různé rychlotesty k průkazu protilátek. Ve všech stanověních byl detekován IgG, ale IgM byl v jednom rychlotestu pozitivní, zatímco ve druhém negativní. Vzorky dalších 2 osob, které byly IgG-pozitivní v testu ELISA, byly v rychlotestu negativní. Na základě několika vyšetření není možné dělat závěry o kvalitě souprav, nicméně je to reálný příklad

ilustrující, proč je nutné verifikovat diagnostické soupravy a vybírat ty kvalitní, které korelují s klinickými nálezy. Na podobná úskalí upozorňují i zahraniční publikace (7).

Pokud má osoba protilátky, ale neměla klinické projevy onemocnění a je PCR-negativní, pak nelze rozlišit, zda jde o falešnou pozitivitu vyšetření protilátek, nebo bezpříznakově prodělaný COVID-19 (7). V našem souboru byly 4 takové osoby. 2 z nich měly pozitivní protilátky IgG i IgA, lze tedy předpokládat, že tyto osoby budou spíše po prodělané infekci. 2 osoby měly pozitivní IgG a negativní IgA, a nelze tedy jednoznačně potvrdit, jestli prodělyly nebo neprodělyly COVID-19. Řešením může být vyšetření protilátek soupravou s jiným specifickým antigenem, případně provedení opakovaných odběrů a sledování kinetiky tvorby protilátek (testem ELISA). Negativní výsledek IgA protilátek může být zjištěn také u pacientů s IgA deficitem, proto je vhodné vyšetřit i celkové IgA.

Na tomto místě je však důležité zmínit, že se může stát, že si osoba při vyplnění dotazníku neuvědomí, že nějaké příznaky měla (situaci podcení). Proto by se organizátor šetření měl při takovémto výsledku s dotyčným spojit a tvrdě si ověřit.

Zajímavé je také, že 3 osoby s pozitivním IgG vycestovaly do zahraničí a navštívily exotické země v Asii, Jižní Americe či v Africe. Nelze vyloučit, že si infekci dovezly ze zahraničí, ale nevíme, zda z navštívených zemí, či zda se nakazili cestou od spolucestujících.

V souboru bylo 6 osob, které vykazovaly příznaky respiračního onemocnění, ale neměly IgG protilátky. Pravděpodobně prodělyly jiné onemocnění, nicméně nelze vyloučit ani COVID-19 (7). Pokud bychom doplnili IgA a v případě jeho positivity i PCR, pak bychom věděli více. COVID-19 nelze vyloučit, ani když protilátky chybějí, protože se ukazuje, že někteří pacienti s COVID-19 (PCR-pozitivní, s příznaky onemocnění) nemají protilátky detekovatelné (7, 13). Proč chybějí nebo jsou velmi nízké, zatím neumíme vysvětlit. Možná u nich převažuje jiná imunitní reakce – např. aktivace NK buněk (*natural killers*) a/nebo dochází k aktivaci cytotoxických T lymfocytů. Obě tyto cesty jsou zcela standardní antivirovou imunitní odpovědí. Výzvou, která před námi v současnosti stojí, je nalézt takové diagnostické testy, které by prokázaly onemocnění COVID rovněž u osob, u nichž protilátky z nějakého důvodu nelze detekovat nebo se netvoří (7).

V našem souboru jsme zaznamenali 147 osob bez klinických příznaků s negativním IgG. Předpokládali jsme, že jde o zdravé osoby. Kdybychom mezi nimi chtěli odlišit zdravé osoby, které se s infekcí nesetkaly, byly by ty, které by neměly ani IgA protilátky a byly by PCR-negativní. Nicméně bez PCR nejsme schopni zachytit asymptomatické nosiče (7).

Z naší praktické ukázky testování zdravotnického personálu je zřejmé, jak je testování COVID-19 dosud obtížné. Za současné situace, kdy je nízká promořenost populace, má omezený smysl plošně testovat skupiny (zdravotníků, pacientů, jiných pracovních kolektivů), neboť hrozí nepřiměřeně vysoké riziko falešně pozitivních výsledků. **Koho tedy má smysl vyšetřovat?** Smysl má testování lidí po prodělaném respiračním onemocnění. Smysl má testování rizikových skupin – tedy osob, které byly v kontaktu s nakaženými jedinci (zdravotníci, vysokoškolské koleje, domovy důchodců). Plošně testování celých zdravotnických kolektivů je přínosné buď jednorázově po proběhlé „epidemii na pracovišti“, aby se zjistilo, jak na tom kdo je, nebo případně při další vlně epidemie, až bude promořenost společnosti vyšší.

Hlavním obdobím výskytu méně nebezpečných koronavi-rů (OC43, 229E, HKU1, NL63) je každoročně prosinec až únor (14). Zatím nevíme, zda se SARS-CoV-2 bude chovat obdobně jako tyto koronaviry a infekce se v zimním období vrátí, nebo zda se podaří SARS-CoV-2 zcela vymýtit, podobně jako došlo k eradikaci SARS a MERS (7, 13). Proto je nezbytné se raději na případnou další vlnu epidemie metodicky připravit.

ZÁVĚR

Správně prováděné testování rizikových skupin na SARS-CoV-2 je jedním z účinných nástrojů ochrany společnosti před šířením onemocnění COVID-19. Diagnostiku tohoto onemocnění zlepšíme pouze tehdy, pokud budeme kvalitně naměřená data společně s klinickými údaji správně vyhodnocovat. Klíčovým úkolem laboratoří je vybrat ze široké nabídky kvalitní diagnostické soupravy a nastavit spolehlivý systém testování. V dohledné době snad budou k dispozici výsledky nezávislých verifikačních studií, jež nám výběr zjednoduší. Je třeba se zaměřit také na jiné typy testů, než je stanovení protilátek, např. na testy buněčné imunity, které zatím pro SARS-CoV-2 chybí.

Může-li něco v této nepřehledné době pomoci, pak je to mezilaboratorní spolupráce, maximální otevřenost a sdílení informací. Pouze na základě spolupráce pracovníků klinických laboratoří, lékařů, výrobců diagnostických souprav a statistiků může dojít k upřesnění našich poznatků, což povede ke zlepšení diagnostiky tohoto onemocnění nejen u pacientů a také při screeningových vyšetřeních rizikových skupin obyvatel.

Poděkování

Studie byla financována společností FUTURE-LIFE a Nadačním fondem IBD-COMFORT.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebylo podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam zkratk

CE-IVD	<i>in vitro diagnostic medical device</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
IgA	<i>imunoglobulin A</i>
IgG	<i>imunoglobulin G</i>
PCR	<i>polymerázová řetězová reakce</i>
PPV	<i>pozitivní prediktivní hodnota</i>
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>

Literatura

- Pueyo T.** Coronavirus: learning how to dance. Part 1: A dancing masterclass, or what we can learn from countries around the world. *Medium*, 2020 Apr 20. Dostupné na: <https://medium.com/@tomaspueyo/coronavirus-learning-how-to-dance-b8420170203e>
- Hasell J, Ortiz-Ospina E, Mathieu E et al.** Coronavirus (COVID-19) testing. Statistics and Research. *Our World in Data*, 2020. Dostupné na: <https://ourworldindata.org/covid-testing>
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.** Studie SARS-CoV-2-CZ-Preval. *ÚZIS ČR*, 6. 5. 2020. Dostupné na: <https://covid-imunita.uzis.cz/res/file/prezentace/20200506-dusek.pdf>
- World Health Organization.** Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Interim guidance. *WHO*, 2020 Mar 21. Dostupné na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf
- Xu G, Yang Y, Du Y et al.** Clinical pathway for early diagnosis of COVID-19: Updates from experience to evidence-based practice. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020 Apr 24; 1-12, doi: 10.1007/s12016-020-08792-8.
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A et al.** Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020 Apr 7; 138745, doi: 10.1172/JCI138745.
- Theel ES, Slev P, Wheeler S et al.** The role of antibody testing for SARS-CoV-2: Is there one? *J Clin Microbiol* 2020 Apr 29; JCM.00797-20, doi: 10.1128/JCM.00797-20.
- Fürst T, Strójl J, Šimková H.** Velká drogová kocovina. *FinMag*, 25. 6. 2019. Dostupné na: <https://finmag.penize.cz/kaleidoskop/407932-velka-drogova-kocovina>
- Okba NMA, Müller MA, Li W et al.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis* 2020 Apr 8; 26(7), doi: 10.3201/eid2607.200841.
- Foundation for Innovative New Diagnostics.** SARS-CoV-2 diagnostic pipeline. *FIND*, 2020. Dostupné na: www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab
- Goodman SL.** Coronavirus in the crosshairs, Part 7: Diagnostic tests. *The Antibody Society*, 2020 Apr 28. Dostupné na: www.antibodysociety.org/uncategorized/coronavirus-in-the-crosshairs-part-7-diagnostic-tests
- Foundation for Innovative New Diagnostics.** FIND evaluation update: SARS-CoV-2 immunoassays. *FIND*, 2020. Dostupné na: www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno
- Li X, Geng M, Peng Y et al.** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020 Mar 5, doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- Monto AS, DeJonge PM, Callear AP et al.** Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the hive cohort of households in Michigan. *J Infect Dis* 2020 Apr 4; jiaa161, doi: 10.1093/infdis/jiaa161

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

RNDr. Zuzana Krátká, Ph.D.

Imunologická laboratoř GENNET, s. r. o
Na Poříčí 26, 110 00 Praha 1
Tel.: 242 456 845
e-mail: zuzana.kratka@gennet.cz

O lékařském tajemství (nejen) za časů koronaviru

Pavel Uherek

Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Čas. Léč. čes. 2020; 159: 78–80

SOUHRN

Jedna z výjimek z povinné mlčenlivosti souvisí se situacemi, kdy je nutné sdělení informace bez souhlasu pacienta jiné osobě, a to v zájmu ochrany jejího zdraví. Přes možné výkladové problémy považujeme jakékoliv sdělování informací na základě této zákonné výjimky za přípustné pouze na základě průkazných a zpětně přezkoumatelných skutečností. Nouzový stav sám o sobě není důvodem pro sdělování údajů krytých povinnou mlčenlivostí.

KLÍČOVÁ SLOVA

lékařské tajemství, povinná mlčenlivost, infekční onemocnění, koronavirus, duševní porucha, oznamovací povinnost, zdravotnická dokumentace

SUMMARY

Uherek P. On medical confidentiality (not only) in time of coronavirus
One of the compulsory secret exceptions derives from the situation within which the data about patient must be provided to the third person in the interest of his/her health protection. Despite some interpretation difficulties any providing information according to this legal exception is allowed only on the base of proved and re-examined facts. The state of emergency itself is not the base for the compulsory secret breach.

KEYWORDS

medical confidentiality, compulsory secret, infectious disease, coronavirus, mental illness, announcement duty, medical records

ÚVOD

V posledních týdnech mají zdravotníci v souvislosti s epidemií nového typu koronaviru řadu jiných starostí než nezávazně bádát nad právními tématy týkajícími se výkladu a dodržování právních předpisů. Přesto i krize kolem COVID-19 přinesla některé otázky, jež jsou v rámci odborné debaty sice opomíjené, ale svojí podstatou velmi důležité. Jedna z nich se vztahuje i k dodržování povinné mlčenlivosti.

PRŮLOM DO POVINNÉ MLČENLIVOSTI

Legální průlomky do povinné mlčenlivosti, při nichž se některé údaje o pacientově zdravotním stavu v souvislosti s bojem proti infekčním nemocem bez jeho souhlasu oznamují orgánům ochrany veřejného zdraví (hygienickým stanicím), jsou upraveny v příslušných právních předpisech¹. Není však cílem tohoto článku tyto výjimky podrobněji popisovat.

Zajímavější je v tomto ohledu spíše ustanovení § 33 odst. 5 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a jejich poskytování (dále jen ZZS): Právo na informace o zdravotním stavu pacienta, a to pouze v nezbytném rozsahu, mají rovněž osoby, které s pacientem přišly do styku a tyto informace jsou rozhodné pro ochranu jejich zdraví.

V ZZS tak máme stanoven velmi obecný a stručně charakterizovaný průlom do povinné mlčenlivosti. Uvedené ustanovení navíc ani systematicky není zařazeno do úpravy samotné povinné mlčenlivosti, ale naopak do části týkající se práv (*sic!*) pacienta.²

Zatímco oznamovací povinnost lékařů vůči orgánům ochrany veřejného zdraví při zjištění infekční nemoci jsou

tedy stanoveny jak relativně jednoznačně, tak pro relativně přesně vymezený okruh situací, u výše citovaného ustanovení ZZS mohou při jeho aplikaci vyvstat zásadní problémy. Hovoří se v něm totiž pouze obecně o osobách, které mají na informace nárok, tedy nikoliv pouze o příbuzných či osobách, které o pacienta pečují.

OCHRANA ZDRAVÍ VS. OCHRANA CITLIVÝCH ÚDAJŮ

Pojem „ochrana zdraví“ může být rovněž velmi široký a konečně i podmínku nezbytnosti lze vykládat různě, při benevolentnější interpretaci klidně můžeme připustit, že na základě daného ustanovení může být předána celá zdravotnická dokumentace popisující léčbu příslušné nemoci. Spolehlivým vodítkem pro rozhodnutí, které informace lze na základě § 33 odst. 5 ZZS poskytnout a které už nikoliv, není ani princip tzv. přiměřenosti při nakládání s osobními údaji, který stanovuje GDPR, v oblasti povinné mlčenlivosti ostatně působící jen jako jakýsi podpůrný předpis.

Jak může být citovaný § 33 odst. 5 ZZS problematický, dokládá případ ze Spojených států amerických (nechme nyní zcela stranou tamní právní úpravu), kde byl psycholog žalován rodiči mladé studentky, kterou zavraždil její přítel. Spoluvinna na smrti dívky měla spočívat v tom, že psycholog ji, respektive její příbuzné, neupozornil na to, že dívčin přítel (pacient daného psychologa) trpí závažnou duševní poruchou. Ta mohla vyústit v pacientovo velmi agresivní chování, a to i vůči blízkým osobám. K fatálnímu útoku na dívku pod vlivem dané duševní nemoci nakonec skutečně

¹ Konkrétně se jedná o zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, a vyhlášku č. 306/2012 Sb., o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče.

² Úprava povinné mlčenlivosti je v ZZS vylíčena v ust. § 51 a následujících.

došlo. Kalifornský Nejvyšší soud ve věci dospěl k závěru, dle něhož psycholog jako odborník má povinnosti nejen vůči samotnému pacientovi, ale i vůči jednotlivcům, kteří mohou být pacientem v důsledku jeho nemoci ohroženi. V takovém případě zájem na ochraně soukromí samotného pacienta musí ustoupit, je-li to nutné pro odvrácení rizik, jež z pacientovy nemoci pro jiné osoby plynou. Dle závěru kalifornského soudu tak měl psycholog povinnost dívku upozornit na to, že její přítel pro ni v důsledku svého zdravotního stavu znamená závažné nebezpečí. Zájmy třetí osoby na ochraně zdraví (životu) tedy měly převážet nad zájmem pacienta na ochraně údajů o jeho zdravotním stavu.³

Pokud bychom měli přejít k aktuální situaci: Má tedy třetí osoba, například nadřízený pacienta v zaměstnání nebo jeho spolubydlící na ubytovně, právo znát výsledek testu na COVID-19 nebo informace o jakémkoliv jiné pacientově infekční nemoci tak, aby chránil zdraví své a spolupracovníků pacienta na pracovišti? Má toto právo kdokoliv, s nímž pacient přišel, byť jen krátce, do styku? A co když nepůjde pouze o prostý údaj týkající se výsledku testu na infekci, což naznačuje popisovaný případ z USA? Daný okruh informací (znovu zdůrazněně sdělovaných bez souhlasu pacienta!) může dopadat právě na dědičné či duševní choroby, tedy z pohvy věci velmi citlivé informace, jejichž prozrazení může pacienta velmi vážně poškodit v osobním, společenském či pracovním životě.

TROJSKÝ KŮŇ TUNELUJÍCÍ DŮVĚRU MEZI PACIENTEM A LÉKAŘEM?

Prostřednictvím nastíněných otázek a pokusem rozebrat svým způsobem „lehkomyšlný“ § 33 odst. 5 ZZZ se tak dotýkáme samotné podstaty povinné mlčenlivosti jako jedné ze základních a nejdéle trvajících etických i právních povinností spojených s výkonem lékařského povolání.

Účelem institutu povinné mlčenlivosti je totiž nastolení důvěry mezi lékařem a pacientem. Sami lékaři vědí nejlépe, jak důležité jsou všechny anamnestické a další údaje pro stanovení diagnózy, správný postup léčby a další záležitosti související s poskytováním zdravotní péče. Institut povinné mlčenlivosti má z daného důvodu zajistit, aby všechny potřebné informace pacient sděloval lékařovi bez obav z toho, že by mohly být bez legitimního důvodu prozrazeny.⁴

Ustanovení § 33 odst. 5 ZZZ se tak může stát jakýmsi trojským koněm s potenciálem povinnou mlčenlivost téměř úplně „vytunelovat“. Právě ono totiž může být legálním důvodem pro to, aby pacient v obavách o své soukromí nebo v obavách vystavení se určitým omezením či sankcím některé důležité informace před lékařem raději zamlčel.

Daný paragraf proto vypovídá mnohé o citlivosti hranice mezi ochranou soukromí a mnohdy protichůdným veřejným

zájmem, o čemž se ostatně všichni obyvatelé Česka i dalších zemí přesvědčují právě v době koronavirové krize.⁵ V rámci zcela legitimního veřejného zájmu na ochraně zdraví byla v souladu se zákony demokratického právního státu velmi citelným způsobem omezena některá základní lidská práva a výrazně zasaženo do soukromého života obyvatel. Také v oblasti zdravotnictví se pacienti a jejich blízcí museli smířit s částečnou suspenzí práva přijímat v nemocnici návštěvy. Velké vášně u některých jednotlivců vzbuzoval například zákaz přítomnosti otců u porodu.

A odůvodňuje pak mimořádná situace v důsledku epidemie nového onemocnění, se kterou doposud nikdo neměl věcné, provozní, právní ani jiné zkušenosti, sama o sobě i prolamování povinné mlčenlivosti? Odpověď na tuto otázku je záporná.⁶

Byť lze v době nouzového stavu přistoupit k řadě omezení nebo naopak i mnoha právním úlevám a využívat pro danou situaci příslušné právní instituty (např. odkaz na „vyšší moc“ či „podstatnou změnu okolností“ ve smluvních vztazích), pak pro jakékoliv prolomení povinné mlčenlivosti musíme i v době nouze vždy nalézt odpovídající výjimku v zákoně. Obecný odkaz na mimořádnou situaci tedy nepostačuje. Aby šlo sdělit informaci třetí osobě a bez souhlasu pacienta, musejí být splněny podmínky právě z § 33 odst. 5 ZZZ.

ZÁVĚR

Ustanovení § 33 odst. 5 ZZZ je odrazem konfliktu mezi dvěma protichůdnými zájmy, tj. zájmem na ochraně soukromí pacienta a (do jisté míry veřejným) zájmem na ochraně práv a zdraví třetích osob. Konflikt těchto zájmů jsme jasně viděli i na dalších opatřeních, jež byla (či jsou?) přijímána v souvislosti s onemocněním COVID-19.

Přestože je nutné mít respekt k ochraně soukromí pacienta a údajů o jeho zdravotním stavu, při naplnění stanovených okolností je sdělení údajů právě dle § 33 odst. 5 ZZZ i bez souhlasu pacienta možné.

Lékař však při aplikaci průlomů do povinné mlčenlivosti dle § 33 odst. 5 ZZZ vždy bude muset posoudit, zda informaci sděluje výlučně s legitimním účelem (ochrana zdraví třetí osoby) a zda je sdělení této informace skutečně tím nejúčinnějším a nejhodnějším prostředkem jak zdraví třetí osoby chránit. Hodnotit bude nutné závažnost choroby a intenzitu hrozící újmy stejně jako skutečnost, zda se třetí osoby nemohou informaci dozvědět jinak než od lékaře. Konkrétně ohledně koronaviru byla vedena velmi rozsáhlá informační kampaň a byla vydávána řada rozhodnutí ze strany orgánů veřejné moci, na jejichž základě svéprávný a dospělý pacient sám věděl, jaká opatření má činit, a nebyla k tomu nutná „náповěda“ dle § 33 odst. 5 ZZZ.

³ Konkrétně šlo o kauzu *Tarasoff vs. Regents of the University of California* řešenou soudy v Kalifornii v letech 1974–1976, zmiňovanou v prezentaci JUDr. Ondřeje Dostála „Pacientské žaloby na náhradu škody“ ze dne 2. 12. 2019.

⁴ **Uhrek P.** Lékařské tajemství aneb Povinná mlčenlivost v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. In: **Mates P a kol.** Tajemství v českém právním řádu. Leges, Praha, 2019.

⁵ Srov. např. **Černý D, Doležal A, Doležal T.** Etická a právní východiska pro tvorbu doporučení k rozhodování o alokaci vzácných zdrojů při poskytování zdravotních služeb v rámci pandemie COVID-19. Ústav státu a práva AV ČR, Praha, 2020. Dostupné na: <https://zdravotnickopravo.info/eticka-a-pravni-vychodiska-pro-tvorbu-doporučení-k-rozhodování-o-alkokaci-vzácných-zdrojů-při-poskytování-zdravotních-sluzeb-v-ramci-pandemie-covid-19>

⁶ Srov. **Kaiglová L.** Zpracování osobních údajů v souvislosti se šířením koronaviru. *Elektronický zpravodaj pro pověření* 2020; 6: 1–2, případně **Šilhánková I, Hanák J.** Ochrana osobních údajů ve světle epidemie koronaviru. *ePravo.cz*, 8. 4. 2020. Dostupné na: www.epravo.cz/top/clanky/ochrana-osobnich-udaju-ve-svetle-epidemie-koronaviru-110972.html. V tomto zdroji je odkazováno i na související materiály publikované Úřadem pro ochranu osobních údajů včetně aktuálního stanoviska Evropského sboru pro ochranu osobních údajů. Je však určitou bolestí rozborů vztahujících se k GDPR, když tyto problematiku povinné mlčenlivosti neprávem upozadují.

⁷ Text byl psán na přelomu března a dubna 2020, tedy v době trvání nouzového stavu v souvislosti s COVID-19 a platnosti dalších přijímaných opatření.

Opatrnost ze strany lékaře bude potřeba zachovávat také v situacích, kdy o informaci žádají osoby, které jakýkoliv (tj. rodinný, pracovní apod.) vztah k pacientovi nemohou nijak doložit. S ohledem na podmínku „nezbytnosti“ je konečně důležité co nejvíce omezit poskytování kopií zdravotnické dokumentace a sdělit skutečně jen nutné informace, jež jsou dostačující pro to, aby dotazující se (oprávněná) osoba mohla přijmout potřebná preventivní opatření pro ochranu svého zdraví.





O těchto sděleních samozřejmě lékař musí učinit záznam do zdravotnické dokumentace pacienta s tím, v jakém rozsahu a komu byla informace podána. Vedle toho je však důležité zaznamenat také okolnosti, za jakých byla informace sdělena, např. jak dotazující se osoba svoji žádost odůvodnila, resp. jak prokázala svůj zájem informací znát. Lze rovněž doporučit, aby příslušný zápis v dokumentaci obsahoval pouze skutečnosti svědčící pro daný postup, tedy uvádět buď pouze fakta, která v dané situaci odůvodňovala poskytnutí informace, nebo naopak zmínit pouze fakta, která vedla k odepření jejího sdělení. Nesmíme totiž zapomínat na to, že postup lékaře při sdělení informací může být přezkoumáván i mnoho let poté a v době, kdy už odkaz na tehdejší závažnou epidemickou situaci nemusí nikoho zajímat.

Literatura

1. Černý D, Doležal A, Doležal T. Etická a právní východiska pro tvorbu doporučení k rozhodování o alokaci vzácných zdrojů při poskytování zdravotních služeb v rámci pandemie COVID-19. *Ústav státu a práva AV ČR, Praha: 2020.* Dostupné na: <https://zdravotnickopravo.info/eticka-a-pravni-vychodiska-pro-tvorbu-doporučení-k-rozhodování-o-alkaci-vzácných-zdrojů-pri-poskytování-zdravotních-sluzeb-v-ramci-pandemie-covid-19>
2. Kaiglová L. Zpracování osobních údajů v souvislosti se šířením koronaviru. *Elektronický zpravodaj pro pověřeníce 2020;* 6: 1–2.
3. Šilhánková I, Hanák J. Ochrana osobních údajů ve světle epidemie koronaviru. *ePravo.cz*, 8. 4. 2020. Dostupné na: www.epravo.cz/top/clanky/ochrana-osobnich-udaju-ve-svetle-epidemie-koronaviru-110972.html
4. Tarasoff v. Regents of the University of California. Dostupné na: https://en.wikipedia.org/wiki/Tarasoff_v_Regents_of_the_University_of_California
5. Uherek P. Lékařské tajemství aneb Povinná mlčenlivost v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. In: Mates P a kol. *Tajemství v českém právním řádu.* Leges, Praha, 2019.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
JUDr. Mgr. Pavel Uherek
 Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
 Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
 Tel.: 577 552 300
 e-mail: uherek@bnzlin.cz

pr Lékaře.cz

-  on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
-  kurzy ohodnoceny kredity ČLK
-  kurzy napříč specializacemi
-  absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekare.cz
 MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
 Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Genetické mechanismy stárnutí

Lukáš Sourada, Petr Kuglík

Ústav experimentální biologie PŘF MU, Brno

Čas. Lék. čes. 2020; 159: 81–87

SOUHRN

Stárnutí je nesmírně komplexním dějem, který má mnoho projevů na úrovni molekulární, buněčné i celého organismu a týká se v určité podobě prakticky všech živých bytostí. Jde o proces charakterizovaný všeobecným progresivním zhoršováním fyziologických funkcí organismu vedoucím ke zvýšené náchylnosti k nemocem.

Množství genů asociovaných s dlouhověkostí je určitým způsobem zapojeno do metabolismu. Sirtuiny a AMPK figurují v katabolických drahách, geny dráhy IIS a mTOR jsou zapojené do anabolismu. Intenzivně zkoumány jsou geny zapojené do oprav poškozené DNA, geny regulující délku telomer, CETP, ACE, cytokiny IL-10 a IL-6, geny systému HLA, *TP53*, *SOD3* a mnohé další.

Látky jako rapamycin, inhibující dráhu mTOR, resveratrol a další aktivátory sirtuinů (*SRT1720*, *SRT2104*) a metformin aktivující AMPK mají schopnost u modelových organismů prodloužit život a zpomalit stárnutí.

U člověka lze podobného účinku docílit i obyčejnou změnou životního stylu. Jde například o omezení příjmu energie, konzumaci košťalové zeleniny (obsahující flavonoidy a polyfenoly, jako je sulforafan a genistein) nebo o pravidelnou pohybovou aktivitu.

KLÍČOVÁ SLOVA

genetika, stárnutí, geny dlouhověkosti, sirtuiny, telomery

SUMMARY

Sourada L., Kuglík P. Genetic mechanisms of aging

Aging is an extremely complex phenomenon that has many manifestations at the molecular, cellular, and whole-body levels, and in some form involves virtually all living beings. It is a process characterized by a general progressive deterioration of the physiological functions of the organism leading to increased susceptibility to diseases.

This article summarizes the basic features and molecular hallmarks of aging and describes some of the genetic mechanisms of this phenomenon. It deals with the particular genes and molecular pathways involved in the regulation of aging as well as promising possibilities of interventions affecting this process.

KEYWORDS

genetics, aging, longevity genes, sirtuins, telomeres

ÚVOD

Stárnutí je téměř univerzálním, nesmírně komplexním jevem, který vykazuje u všech organismů hodně společných rysů, i když probíhá u jednotlivých druhů různou rychlostí. Jde o progresivní ztrátu funkce a struktury tkání provázenou hromaděním různých defektů na úrovni biomolekul, tkání i orgánů a zrychlenou náchylností k nemocem. Lze jej definovat i jako s časem se zvyšující pravděpodobnost smrti. Samotné zhoršování tělesných funkcí může také být chápáno jako primární rizikový faktor nejčastějších onemocnění včetně zhoubných nádorů, diabetu mellitu či kardiovaskulárních a neurodegenerativních chorob. I z tohoto důvodu je porozumění tomuto procesu velmi důležité.

Obrovskou komplexnost problematiky dokresluje skutečnost, že dosud nebyla vytvořena žádná sjednocující teorie týkající se molekulární podstaty stárnutí a již několik desetiletí vedle sebe koexistují dva hlavní směry teorií, hypotéz a modelů popisujících stárnutí, které se většinou vzájemně nevylučují. Jedná se o stochastické teorie, kladoucí důraz na vnější příčiny jevu, a vývojově-genetické teorie, vysvětlující stárnutí pomocí mechanismů endogenních či přímo jako součást genetického programu.

V posledních letech níméně výzkum v této oblasti znamená obrovský pokrok a dnes již není pochyb o tom, že stárnutí je do určité míry kontrolováno genetickými mechanismy a specifickými molekulárními drahami. Stejně tak ale nelze ignorovat výsledky výzkumů, které popisují významnou roli faktorů prostředí, včetně stravovacích návyků a celkového životního stylu. I v případě tohoto procesu

jde tedy zkrátka o souhru a spolupůsobení genetiky, epigenetiky a prostředí.

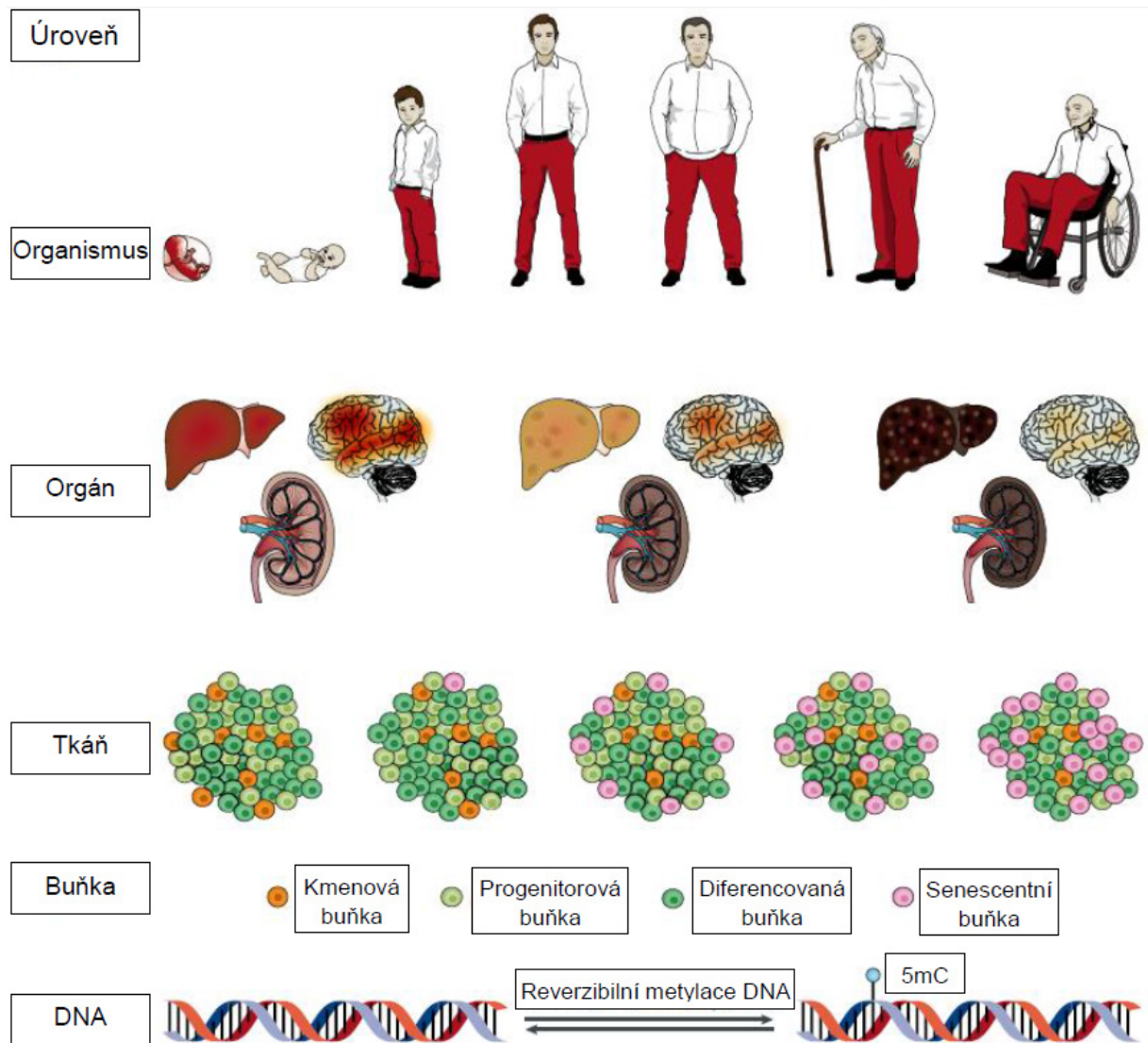
Problematika stárnutí musela fascinovat lidstvo odnepaměti, jelikož se týká každého z nás. Pokud jde o vědecký výzkum tohoto komplexního jevu, jeho kořeny sahají do konce 19. století, kdy August Weismann stárnutí definoval jako následek opotřebení (*wear and tear*) analogického procesu pozorovaným i v neživé přírodě (1). Od té doby je stárnutí zkoumáno hned na několika úrovních a každou chvíli vědci narazí na nějaký nový aspekt tohoto jevu (2; obr. 1).

STÁRNUTÍ V ŽIVÉ PŘÍRODĚ

Ačkoliv stárnutí bývá označováno jako univerzální jev, neplatí to úplně bez výjimky. V posledních letech se objevilo hned několik studií, v nichž byly identifikovány organismy, které nestárnou, či dokonce mládnou v tom smyslu, že pravděpodobnost smrti se u nich s časem nezvyšuje (3). Typickým zástupcem takového živočicha je nezmara (*Hydra magnipapillata*), jehož někteří jedinci se mohou dle odhadů dožít až tisíce let (3).

Co se týče délky života, existuje v přírodě obecně obrovská rozmanitost mezi jednotlivými druhy (3). Mezi extrémní v říši živočichů lze zařadit například řád jepic (*Ephemeroptera*), jehož někteří zástupci žijí jako dospělci pouhých několik hodin či dní, a v případě druhu *Dolania americana* dokonce jen kolem 5 minut (4). Mezi rekordmanky v opačném směru bychom vedle již zmíněného nezmaru našli také některé druhy měkkýšů (3, 5).

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK



Obr. 1 Projevy stárnutí na úrovni molekulární, buněčné i celého organismu. Na obrázku je znázorněno zejména hromadění senescentních buněk ve tkáních, vyčerpání kmenových buněk, vyhasínání mozkových funkcí, narůstající poškození jater a ledvin a také epigenetické změny provázající stárnutí (*upraveno dle: 2*).
Pozn.: 5mC = 5-methylcytosin.

Na úrovni druhu je rychlost stárnutí a s tím související maximální délka života naopak hodně podobná, což samo o sobě může naznačovat určité fyziologické limity daného druhu určené geneticky. Přesto i zde je samozřejmě stále obrovský prostor pro variabilitu danou faktory prostředí, a experimentálně tak lze délku života u množství modelových organismů ovlivnit (6, 7). Konkrétně u člověka je maximální délka života odhadována dle zdokumentovaných případů nejdéle žijících lidí (6). Dosud nejstarší oficiálně zaznamenanou osobou v historii byla Francouzka Jeanne Calmentová, která zemřela 4. srpna 1997 ve věku 122 let a 164 dní (8).

Zatímco průměrnou délku života, která je pouhou statistickou hodnotou, se zejména v průběhu posledních dvou století podařilo významně zvýšit vylepšováním hygienických podmínek, snížením novorozenecké úmrtnosti a celkovým zlepšením zdravotní péče, maximální délka života se jeví

jako stabilní charakteristika druhu (6). Jinými slovy – strop se neposunuje, jen se zvyšuje počet lidí, kteří se mu přibližují.

BUNĚČNÉ A MOLEKULÁRNÍ ZNÁMKY STÁRNUTÍ

Ačkoliv každý intuitivně chápe, co se za pojmem stárnutí skrývá, není vůbec lehké jej jednoznačně definovat a časově ohraničit. Obecně se jedná o proces vedoucí k progresivnímu poklesu fyziologických funkcí, výkyvům homeostázy, opotřebením těla a vnitřních orgánů a zvýšené zranitelnosti organismu (9, 10). Na makroskopické úrovni se také projevuje ztrátou schopnosti obnovovat poškozené tkáně a účinně reagovat na environmentální podněty a ve výsledku končí rozvojem nemocí a smrtí – lze jej tedy definovat též jako s věkem se zvyšující pravděpodobnost smrti (10). Jelikož



Obr. 2 Devět buněčných a molekulárních známek stárnutí (upraveno dle: 9)

organismy jsou ze své podstaty otevřené systémy, je stárnutí podřízeno i termodynamickým zákonům. Živé organismy musejí po celou dobu své existence jít „proti proudu“ zvyšující se entropie neboli neuspořádanosti, aby udržely integritu buněk, tkání i celého těla (11).

Stárnutí tedy zahrnuje mnoho různých změn na mnoha úrovních, a právě pro jeho komplexnost je někdy jednodušší definovat jej prostě výčtem jednotlivých projevů či typických znaků. López-Otín et al., vycházející z dosavadních poznatků, definovali v roce 2013 celkem 9 znaků stárnutí na buněčné a molekulární úrovni (9; viz též obr. 2). Kromě toho, že jde o známky stárnoucího fenotypu, a tedy o patrný důsledek stárnutí, lze mnohé považovat rovněž za příčinu stárnutí, i když prokázat kauzalitu je vždy mnohem těžší než prokázat korelaci. Při detailnějším rozboru těchto 9 charakteristických rysů je navíc zřejmé určité propojení a komunikace mezi nimi:

1. nestabilita genomu a akumulace poškození DNA související s klesající účinností opravných mechanismů
2. zkracování telomer
3. epigenetické změny zahrnující změny v methylačním statusu buněk a v uspořádání chromatinu
4. ztráta proteostázy – snižující se schopnost udržovat správnou strukturu proteinů
5. deregulace výživy a změny v rychlosti metabolismu
6. akumulace poškození mitochondrií a produkce volných radikálů
7. buněčná senescence – stresová odpověď buňky na různé podněty vedoucí k ireverzibilní zástavě buněčného cyklu (dělení buněk)
8. postupné vyčerpání kmenových buněk vedoucí ke snížené schopnosti regenerace, tkáně, snížené krevtvoře a zhoršené funkci imunitního systému
9. změny v mezibuněčné komunikaci – např. změny hladin některých hormonů

VÝZKUM STÁRNUTÍ

Nejčastěji používanými modelovými organismy v této oblasti výzkumu jsou *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* a *Mus musculus* (5). Cílem použití těchto modelů je vyvodit některé obecné závěry o procesu stárnutí využitelné pro lidstvo. Organismy jsou vybírány specificky pro svou krátkou generační dobu, malé rozměry, rychlou reprodukci a v případě myši i pro relativní evoluční blízkost člověku. Jejich výzkum však s ohledem na jejich krátkou dobu života v porovnání s lidmi nemusí poskytovat všechny odpovědi, protože v současnosti převládá názor, že stárnutí dlouho žijících druhů je do určité míry odlišné od těch krátce žijících (12, 5). Není tedy jasné, zda můžeme všechny výsledky získané na modelových organismech extrapolovat i na člověka. Vzhledem k obrovské variabilitě v projevech stárnutí je podle některých vědců potřeba zahrnout do výzkumu stárnutí širší spektrum organismů, například některé hlodavce, jejichž délka života přesahuje 20 let (12). Diverzita modelových organismů tedy může být klíčová k dosažení úplného pochopení procesu stárnutí.

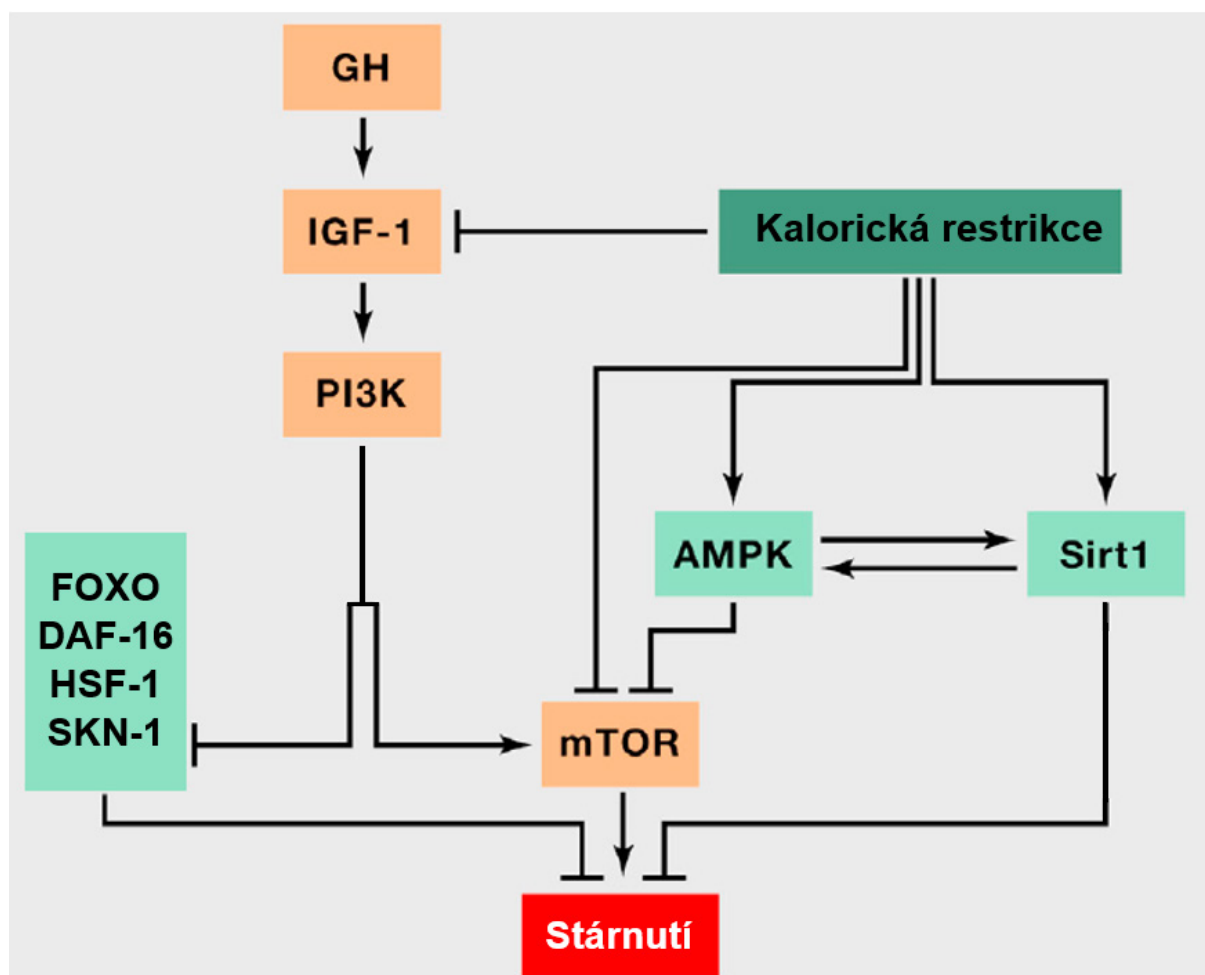
Vedle modelových organismů jsou ve výzkumu stárnutí důležité také demografické výzkumy spojené s genotypováním. V současnosti se hojně využívá tzv. celogenomových asocičních studií (GWAS – *genome-wide association studies*), v nichž se hledá asociace a korelace mezi alelami konkrétních genů, respektive polymorfismy v genech, a dlouhověkostí (13). Vedle výzkumu celých populací lidí jsou důležité studie zkoumající jedince starší 100 let, u nichž se předpokládá genetický základ jejich dlouhověkosti. Výzkumy zaměřené na příbuzné dlouhověkých lidí ukazují, že tito jedinci rovněž vykazují oproti obecné populaci delší život. Konkrétně Perls et al. (14) dospěli k závěru, že jedinci mající sourozence, který se dožil více než 100 let, mají až 8× větší šanci dožít se 100 let v porovnání s obecnou populací.

Odhady heritability (dědivosti) dlouhověkosti vychází ze studií dvojčat a z rozborů rodokmenů. Tyto výzkumy stanovily heritabilitu délky života na hodnotu okolo 0,15–0,25, což jinými slovy znamená, že genetické vlivy stojí za 15–25 % pozorované variability v délce života (15). Je zajímavé, že dlouhověcí lidé často ani nevedou zdravý životní styl, běžně se mezi nimi vyskytují kuřáci, obézní i lidé vyhýbající se fyzické aktivitě (16). Také ani zdaleka nemají perfektní genomy, spíše určité protektivní genotypy (16).

Stárnutí je dnes vnímáno jako neadaptivní vedlejší produkt biologických a evolučních procesů a ukazuje se, že jde o aktivně kontrolovaný proces, který je konzervovaný napříč spektrem druhů a je ovlivněn jak genetickými, tak environmentálními vlivy, přičemž propojení mezi nimi představuje epigenetika a v určitém smyslu také mikrobiom (5, 17).

KONKRÉTNÍ GENY PODÍLEJÍCÍ SE NA REGULACI STÁRNUTÍ

Vědce již minimálně od 80. let 20. století láká představa, že by bylo možné zasáhnout do procesu stárnutí s pomocí objevů genů, které jej kontrolují. Tehdy se podařilo izolovat první dlouhověké mutanty *C. elegans* (18). Již delší dobu jsou tedy snahy vědců upřeny na hledání konkrétních „genů



Obr. 3 Zjednodušená dráha IIS a její propojení a interakce s dalšími drahami a konkrétními molekulami regulujícími energetický metabolismus buňky.

Šipka odpovídá aktivaci jednotlivých komponent a naopak inhibice je naznačena kolmou příčkou (přepažením). Oranžově podbarvené komponenty přispívají ke stárnutí, zatímco světle zeleně podbarvené komponenty mají pozitivní efekt na dlouhověkost. V obrázku je také znázorněna intervence v podobě kalorické restrikce, již je možné docílit prodloužení života. Obrázek rovněž pěkně vystihuje skutečnost, že anabolické signální kaskády urychlují stárnutí, zatímco jejich inhibice a katabolické procesy do určité míry prodlužují délku života. Dráhy IIS a TOR totiž figurují v anabolických reakcích na nadbytek živin, zatímco AMPK a sirtuiny reagují na nedostatek živin a figurují v katabolických reakcích. IIS reaguje na zvýšené množství glukózy indikující nadbytek živin a mTOR vnímá nadbytek energie dle vyšší hladiny aminokyselin. Sirtuiny naopak vnímají stav nedostatku energie detekcí zvýšené hladiny NAD⁺ a AMPK reaguje na vyšší hladiny AMP indikující rovněž katabolické děje (upraveno dle: 9).

Pozn.: AMPK – AMP-activated protein kinase; DAF-16 – dauer formation factor 16; FOXO – forkhead box, group O; GH – growth hormone; HSF-1 – heat-shock transcription factor 1; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; mTOR – mammalian (mechanistic) target of rapamycin; PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase; Sirt1 – sirtuin 1; SKN-1 – skinhead family member 1.

dlouhověkosti“, přičemž mezi průkopnické objevy genů regulujících délku života patří např. *age-1*, *clk-1*, *daf-2*, *daf-16*, *daf-23* (z *dauer formation*; transkripční faktory spjaté s formováním specifického klidového larválního stadia háďátka – tzv. dauer larva – „věčná larva“) u *C. elegans* (7, 19) a *SIR2* u kvasinek (20).

Které geny tedy mají podíl na stárnutí u lidí? Množství genů spojovaných s dlouhověkostí je různým způsobem zapojeno do metabolismu. Například sirtuiny (SIRT1–7), jejichž název je odvozen od prvního objeveného genu této rodiny u kvasinek (*SIR2*) a pochází z anglického *silent information regulator* (20, 21), jsou NAD⁺-dependentní deacetylázy proteinů (včetně histonů), které se účastní modifikací různých intracelulárních substrátů (21). Figurují v katabolických reakcích

a jejich aktivita je vázána na metabolickou aktivitu buňky v závislosti na poměru NAD⁺/NADH, který je zvýšený v případě nedostatku energie a živin v buňce, a právě na zvýšenou hladinu NAD⁺ sirtuiny reagují (21). Prospěšný efekt sirtuinů se projevuje vysoce komplexními mechanismy – zvyšují efektivitu metabolismu, mají podíl na udržování stability genomu a regulaci genové exprese a kontrolují i mitochondriální funkce (21). Důležitou molekulou katabolismu je také AMPK (AMP-activated protein kinase), která rovněž funguje jako senzor množství živin a energie v buňce (konkrétně dle poměru AMP/ATP) a svojí aktivitou přispívá k prodloužení života (9, 21).

Naopak do anabolismu jsou zapojeny geny dvou složitých molekulárních drah, IIS (*insulin/IGF-1 signaling*) a mTOR

(*mammalian target of rapamycin*), které reagují na nadbytek živin – konkrétně glukózy, respektive aminokyseliny.

Molekulární dráha IIS je aktivována po navázání IGF-1 (inzulinu podobného růstového faktoru 1) na příslušný buněčný receptor, což vyvolá obdobnou reakci jako na inzulin, spočívající obecně ve spuštění anabolických procesů (7, 9). Snížená aktivita IIS (obr. 3) je spojená s aktivitou transkripčních faktorů DAF-16, resp. FOXO (*forkhead box, group O*) a dále genů HSF-1 (*heat-shock transcription factor* neboli transkripčního faktoru teplotního šoku) a SKN-1 (*skinhead family member 1*), jež regulují metabolismus, proteostázu, proliferaci, apoptózu, průběh buněčného cyklu a stresovou odpověď buňky a mají tak pozitivní efekt na dlouhověkost (7, 19). Kaskáda IIS nicméně vede k jejich inhibici, a to konkrétně přes kinázu PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*). Na základě těchto skutečností je tedy zřejmé, že utlumení této vysoce konzervované dráhy by mělo vést k prodloužení života (22). Je tomu tak například v případě mutací narušujících funkci receptoru pro IGF, které se vyskytují častěji u starších lidí (22). Určité varianty genu pro inzulinový receptor byly rovněž dány do souvislosti s dlouhověkostí, stejně jako některé polymorfismy v genu FOXO3A (9, 22, 23). Tyto polymorfismy mohou například snižovat riziko úmrtí v důsledku onemocnění srdce a cév (23).

Multiproteinový komplex serin/threoninových kináz s názvem mTOR, kódovaný například geny TORC1 či TORC2, je součástí další podobné signální dráhy regulující prakticky všechny aspekty anabolismu (24, 25). V reakci na zvýšenou koncentraci aminokyseliny, jež indikuje nadbytek živin, mTOR stimuluje růst a proteosyntézu a blokuje rozkladné procesy, jako je například autofagie (9, 25). Studie na modelových organismech ukázaly, že inhibice této dráhy rapamycinem prodlužuje život (24).

Při procesu stárnutí mají význam také produkty genů APOE (apolipoprotein E) a CETP (cholesteryl ester transfer protein). Účastní se totiž metabolismu lipidů a ovlivňují hladinu cirkulujícího cholesterolu (26, 27). Jsou známy 3 alely genu APOE (ε2, ε3, ε4) kódující 3 různé izoformy proteinu (27). Rozdílný genotyp se projevuje například na hladině cholesterolu a LDL cirkulujících v krvi, která je u jedinců s alelou ε4 vyšší a u nositelů alely ε2 naopak nižší v porovnání s ε3 (26, 27). S alelou ε4 bylo rovněž asociováno několik patologií, např. Alzheimerova či Parkinsonova nemoc nebo kardiovaskulární choroby (27). Dle očekávání pak alela ε4 genu APOE redukuje délku života, alela ε2 má naopak protektivní charakter.

Pokud jde o protektivní geny, nelze opomenout gen TP53 kódující proslulého „strážce genomu“, protein p53, který brání rozvoji nádorů, zajišťuje stresovou odpověď buňky na různé podněty, koordinuje opravy poškozené DNA a má ústřední úlohu v indukci apoptózy a senescence (28). Jeho asociace s dlouhověkostí by tedy neměla být překvapivá.

Velký význam mají i další geny zapojené do oprav poškozené DNA a udržování architektury jádra (např. WRN, LMNA, PCNA, XRCCI, PARP1, RADS1, RADS2, BRCA1, BRCA2, ATM, ATR), jejichž mutace stojí například za syndromy předčasného stárnutí (progerie jako Wernerův a Hutchinsonův-Gilfordův syndrom) či za některými typy nádorů (29, 9). Vliv na délku života je dobře znám i v případě genu TERT (*telomerase reverse transcriptase*), kódujícího katalytickou podjednotku enzymu telomerázy, která prodlužuje telomery, jejichž zkracování je jedním z projevů stárnutí (30).

Velký význam v regulaci stárnutí mají rovněž cytokiny IL-10 a IL-6 (molekuly imunitního systému), jejichž polymor-

fismy vedoucí k utlumení zánětlivé reakce mají protektivní účinky (26, 31). Prvními geny asociovanými s dlouhověkostí u lidí (konkrétně roku 1987) byly další geny související s imunitním systémem, a sice geny kódující HLA (*human leukocyte antigen*), antigenní struktury přítomné na povrchu buněk (31). Do souvislosti s dlouhověkostí byl dán také jeden konkrétní polymorfismus v genu pro superoxidodismutázu SOD3, antioxidant chránící buňky před volnými radikály, a dále polymorfismus v genu ACE (*angiotensin converting enzyme*) regulujícím krevní tlak a hospodaření s minerály (31).

Seznam genů souvisejících se stárnutím je neustále doplňován díky GWAS, jež pokračují v odhalování obrovského množství nových genetických variant potenciálně zodpovědných za dlouhověkost (13). S ohledem na obrovské množství genů implikovaných v procesu stárnutí byl dokonce vytvořen i jejich katalog (*GenAge database*; dostupné na: <http://genomics.senescence.info/longevity>).

MOŽNOSTI ZÁSAHU DO PROCESU STÁRNUTÍ

S přibývajícím znalostmi o genetických a epigenetických mechanismech stárnutí se daří nacházet nadějně intervence schopné prodloužit délku života a zpomalit stárnutí u modelových organismů i u člověka.

Mezi látky, které prokazatelně prodlužují život, patří např. rapamycin inhibující dráhu mTOR (24). Působení rapamycinu imituje stav omezené dostupnosti živin (24). Také genetické manipulace oslabující signalizaci přes dráhu IIS prodlužují život *C. elegans*, *D. melanogaster* i *M. musculus* (22), stejně jako metformin aktivující AMPK, který však může působit i nepřímo přes střevní mikroflóru, konkrétně ovlivněním metabolismu folátu a methioninu u bakterií (32). Ovlivnění mikrobiomu obecně může představovat slibnou intervenci přispívající k dlouhověkosti (17, 32).

Nadějnou molekulou s pozitivním účinkem například na mitochondrie je bezesporu resveratrol, který figuruje jako aktivátor sirtuinů a je dobře prokázán jeho vliv na délku života u mnoha modelových organismů (9, 33). Klinické studie na lidských subjektech jsou velmi slibné, i když častým problémem z hlediska farmakokinetiky je u nich nízká biologická dostupnost, tedy množství látky v systémové cirkulaci (33). Také některé další aktivátory sirtuinů, jako je např. SRT1720 či SRT2104, prokazatelně prodlužují život (31).

Další zajímavou skupinou látek jsou tzv. senolytika čili sloučeniny schopné eliminovat senescentní buňky, jejichž příkladem může být navitoklax, kvercetin či dasatinib (34). Senolytika selektivně indukují apoptózu u senescentních buněk, a mají tak značný klinický potenciál v prevenci či zpomalení různých chorob asociovaných se stářím (34). Vedle odstranění nahromaděných senescentních buněk ale může pozitivní efekt přivodit naopak i jemné navození senescence vedoucí k supresi nádorů (9). V případě buněčné senescence tedy situace není tak jednoduchá a k prodloužení života mohou vést na první pohled protichůdné intervence.

Na změny mezibuněčné komunikace zase cílí různé tělu vlastní látky, jejichž účinky byly identifikovány při experimentech s tzv. heterochronickou parabiózou u myši, což je operativní spojení dvou jedinců, respektive jejich krevních oběhů (35). Velmi nadějnou molekulou vzešlou z těchto pokusů je GDF11 (též BMP-11; kostní morfogenetický protein 11) schopný regenerovat kosterní svalovinu i mozkovou tkáň a zlepšit tak motorické i kognitivní funkce (35).



ZÁVĚR

Vědecké bádání na poli biologie stárnutí nás přesvědčuje o tom, že ačkoliv každý intuitivně chápe, co se za pojmem stárnutí skrývá, není vůbec lehké je jednoznačně definovat a časově ohraničit. Rovněž na otázku, proč stárneme, nelze nalézt jednoduchou odpověď a označit něco za příčinu stárnutí nemusí být dle současných poznatků úplně přesné. Jinými slovy, daří se nacházet korelace, průkaz kauzality je však obvykle mnohem obtížnější. Bylo navrženo několik modelů vysvětlujících, jak organismy stárnou, a rovněž tento článek svým názvem „Genetické mechanismy stárnutí“ slibuje spíše odpověď na to, jak stárneme, nikoliv proč.

Bylo by velmi zjednodušující vnímat stárnutí čistě jako pokles vitality s věkem.

Další možnosti jak zasáhnout do procesu stárnutí skýtají postupy jako např. transdukcí telomerázy do buněk, genetické manipulace ovlivňující translaci, respiraci či proteostázu nebo indukce autofagie (7, 9).

Ukazuje se tedy, že organismy obecně mají potenciál žít déle, přičemž je třeba si uvědomit, že nemusí být nutné dramaticky zasahovat do genotypu jedince. Někdy stačí pouze modulovat faktory prostředí, což se týká i člověka. Podobného účinku jako v případě rapamycinu, metforminu či resveratrolu lze docílit i obyčejnou změnou životosprávy. Jde například o omezení příjmu energie (tzv. kalorickou restrikci [CR]), přičemž obvyklé je snížení příjmu potravy na 50–90 % hodnoty *ad libitum*, tedy ne nijak drasticky (36). Cílem je přitom snížit aktivitu anabolických signálních drah a zvýšit aktivitu katabolických drah (22). Odpověď na CR je dosažena prostřednictvím zapojení sirtuinů (36), dráhy IIS, mTOR i AMPK (22).

Z běžných složek potravy mají prokazatelný vliv na dlouhověkost (zejména prostřednictvím protinádorového působení) kupříkladu sulforafan či genistein a další flavonoidy a polyfenoly, tedy látky obsažené např. v zeleném čaji, košťálové zelenině či sójovém bobu (37). Rovněž dlouhodobější pravidelné užívání protizánětlivých látek, jako je například kyselina acetylsalicylová, může snížit riziko úmrtí na více typů nádorů (38).

Positivní vliv pravidelné pohybové aktivity a s tím mnohdy souvisejícího nižšího BMI na celkový zdravotní stav a dlouhověkost je dosti intuitivní. Moore et al. (39) zjistili, že nejvíce zvyšuje naději na dožití fyzická aktivita odpovídající alespoň 450 minutám svižné chůze za týden.

Uvedený výčet možných intervencí a konkrétních látek schopných zpomalit stárnutí a prodloužit délku života svědčí o tom, že lze v určité míře působit prakticky na každý aspekt stárnutí. Tuto skutečnost shrnuje obr. 4 znázorňující různé terapeutické strategie spolu s 9 rysy stárnutí dle López-Otina et al. (9).

Tento souhrn se snaží ukázat, že jde o komplexní a multifaktoriální proces, který je provázen změnami na mnoha úrovních, přičemž velký význam je přikládán vedle zkracování telomer, hromadění senescentních buněk a rostoucí nestability genomu rovněž epigenetickým změnám a zejména pak deregulací výživy a změnám v rychlosti metabolismu.

Dnes není pochyb o tom, že stárnutí je do určité míry kontrolováno geneticky. Díky postupnému odhalování konkrétních genů, které mají podíl na stárnutí, se objevují mnohé slibné možnosti jak do procesu stárnutí zasáhnout. Jde například o ovlivnění aktivity specifických genů tak, abychom žili déle.

Mohlo by se zdát, že prodloužení života samo o sobě nic pozitivního nepřinese, tedy že lidé budou jenom delší dobu trpět určitými nemocemi. Výzkum stárnutí však jednoznačně prokázal dosti intuitivní provázanost mezi stárnutím jako takovým a výskytem široké škály patologií včetně maligních procesů, diabetu mellitu, neurodegenerativních a kardiovaskulárních chorob. V tomto ohledu bylo také doloženo, že mutace zpomalující stárnutí oddalují i propuknutí určitých nemocí. Obecně se tedy nabízí možnost vypořádat se s několika nemocemi naráz čistě zacílením na stárnutí, které představuje jejich primární rizikový faktor, a zlepšit tak i kvalitu života ve stáří. Je nepochybné, že před námi stojí nové možnosti, ale hlavně nové výzvy.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam zkratk

ACE	angiotenzin konvertující enzym
AMPK	proteinkináza aktivovaná adenosinmonofosfátem
APOE	apolipoprotein E

BMP-11	kostní morfogenetický protein 11; též GDF11
CETP	cholesteryl ester transfer protein
CR	kalorická restrikce
DAF	<i>dauer formation</i> ; transkripční faktory spjaté s formováním specifického klidového larválního stadia <i>C. elegans</i>
FoxO	třída O rodiny transkripčních faktorů Fox (<i>forkhead box</i>)
GDF11	růstový diferenciační faktor 11; též BMP-11
GWAS	celogenomová asociační studie
HLA	lidský leukocytový antigen; systém antigenů hlavního histokompatibilního komplexu
HSF-1	transkripční faktor teplotního šoku 1
IGF-1	inzulinu podobný růstový faktor 1
IIS	signální dráha spuštěná mj. inzulinem či IGF-1
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NAD⁺	nikotinamidadenin dinukleotid
NADH	redukována forma nikotinamidadenin dinukleotidu
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
SIR2	<i>silent information regulator 2</i>
SKN-1	<i>skinhead family member 1</i>
SOD	superoxiddismutáza
TERT	telomerázová reverzní transkriptáza

Literatura

1. Weismann A. Über die Dauer des Lebens: ein Vortrag. *G. Fischer*, Jena, 1882.
2. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 2018; 19: 371–384.
3. Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R et al. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 2014; 505: 169–173.
4. Sweeney BW, Vannote RL. Population synchrony in mayflies: a predator satiation hypothesis. *Evolution* 1982; 36: 810–821.
5. Cohen AA. Aging across the tree of life: The importance of a comparative perspective for the use of animal models in aging. *BBA-Mol. Basis Dis* 2018; 1864: 2680–2689.
6. Dong X, Milholland B, Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature* 2016; 538: 257–259.
7. Kenyon C. The genetics of ageing. *Nature* 2010; 464: 504–512.
8. Robine JM, Allard M. The oldest human. *Science* 1998; 279: 1834–1835.
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194–1217.
10. Strehler BL. Aging research: current and future. *J Invest Dermatol* 1979; 73(1): 2–7.
11. Lenart P, Bienertová-Vašková J. Keeping up with the Red Queen: the pace of aging as an adaptation. *Biogerontology* 2017; 18: 693–709.
12. Gorbunova V, Bozzella M, Seluanov A. Rodents for comparative aging studies: from mice to beavers. *Age* 2008; 30: 111–119.
13. Sebastiani P, Gurinovich A, Bae H et al. Four genome-wide association studies identify new extreme longevity variants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72: 1453–1464.
14. Perls TT, Wilmoth J, Levenson R et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(12): 8442–8447.
15. Kaplanis J, Gordon A, Shor T et al. Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives. *Science* 2018; 360: 171–175.
16. Rajpathak SN, Liu Y, Ben-David O et al. Lifestyle factors of people with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1509–1512.
17. Dato S, Rose G, Crocco P et al. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mech Ageing Dev* 2017; 165: 147–155.
18. Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev* 1983; 22: 279–286.
19. Murakami S, Johnson TE. A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 1996; 143: 1207–1218.
20. Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The *SIR2/3/4* complex and *SIR2* alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 1999; 13: 2570–2580.
21. Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radical Bio Med* 2013; 56: 133–171.
22. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span: from yeast to humans. *Science* 2010; 328: 321–326.
23. Willcox B. J, Tranah G. J, Chen R et al. The *FoxO3* gene and cause-specific mortality. *Ageing Cell* 2016; 15: 617–624.
24. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392–395.
25. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274–293.
26. Soerensen M, Dato S, Tan Q et al. Evidence from case-control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in APOE, CETP, and IL-6 with human longevity. *Age* 2013; 35: 487–500.
27. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med* 2016; 94: 739–746.
28. Bojesen SE, Nordestgaard BG. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. *Cell Cycle* 2008; 7: 158–163.
29. Debrabant B, Soerensen M, Flachsbarth F et al. Human longevity and variation in DNA damage response and repair: study of the contribution of sub-processes using competitive gene-set analysis. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1131–1136.
30. Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64 637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv074.
31. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *BBA-Mol Basis Dis* 2019; 1865: 1718–1744.
32. Cabreiro F, Au C, Leung KY et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013; 153: 228–239.
33. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY et al. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol* 2017; 1: 35.
34. Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y et al. The clinical potential of senolytic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 2297–2301.
35. Katsimpardi L, Litterman N. K, Schein PA et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* 2014; 344: 630–634.
36. Cohen HY, Miller Ch, Bitterman KJ et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305: 390–392.
37. Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol* 2015; 218: 59–70.
38. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31–41.
39. Moore SC, Patel AV, Matthews ChE et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001335.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Bc. Lukáš Sourada

Ústav experimentální biologie PřF MU
Kamenice 753/5, 625 00 Brno
Tel.: 737 501 958
e-mail: 459739@muni.cz

Molekulárně genetický pohled na podstatu buněčné senescence v kontextu stárnutí organismu

Matthew Lacey, Martin Mistrík

Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN Olomouc

Čas. Lék. čes. 2020; 159: 88–92

SOUHRN

Buněčná senescence je fyziologický stav obecně definovatelný jako stabilní zástava proliferace, tedy přerušení buněčného cyklu. Na rozdíl od buněk terminálně diferenciovanych, které taktéž nevykazují proliferativní aktivitu, je zpravidla podmíněna nějakým typem stresu. Buňky s teoretickou schopností dělení (například progenitorové, kmenové či rakovinné) jsou drženy v senescentním stavu aktivitou specifických signálních drah. Množství senescentních buněk v průběhu ontogeneze organismu narůstá. Buněčná senescence tak nejen provází stárnutí, ale jak se ukazuje, významně tento proces ovlivňuje.

KLÍČOVÁ SLOVA

buněčná senescence, stárnutí, progerie, Wernerův syndrom, Cockayneův syndrom, ataxia telangiectasia

SUMMARY

Lacey M., Mistrík M. The molecular genetics of cellular senescence in the context of organismal aging

Cellular senescence is a physiological state generally defined as a stable arrest of proliferation by preventing the cells from cycling. Unlike terminally differentiated cells, that also do not show proliferative activity, cellular senescence is stress induced and blocks the proliferation of cells with theoretical ability to divide (such as progenitor, stem or cancer cells) due to the activity of specific signaling pathways. The number of senescent cells increases during the ontogenesis of an organism. Senescent cells are not only associated with aging, but also significantly influence this process – a fact that is becoming increasingly well documented.

KEYWORDS

cellular senescence, aging, progeria, Werner syndrome, Cockayne syndrome, ataxia telangiectasia

ÚVOD

Text se zabývá rolí buněčné senescence (BS) v kontextu stárnutí organismu, se zvláštním zaměřením na události, podmínky a fenomény asociované se stářím, v nichž hrají senescentní buňky kauzální roli.

Stárnutí je proces zhoršujících se funkcí tělesných orgánů a tkání (1) provázený zvýšeným rizikem vzniku život ohrožujících nemocí (2). Proces stárnutí je poháněn především epigenetickými změnami, akumulací DNA lézí včetně poškození telomer a mitochondriální dysfunkcí (3). Jedním za základních jevů provázejících stárnutí je pak akumulace senescentních buněk (3).

Senescence je forma přerušení buněčné proliferace. Zpravidla se jedná o setrvalý stav, kdy se buňka již dále nedělí, nicméně zůstává metabolicky aktivní a zároveň nabývá specifický fenotyp (podrobně popsáno dále). Akumulace senescentních buněk je považována za jeden z klíčových faktorů podmiňujících proces stárnutí (3, 4).

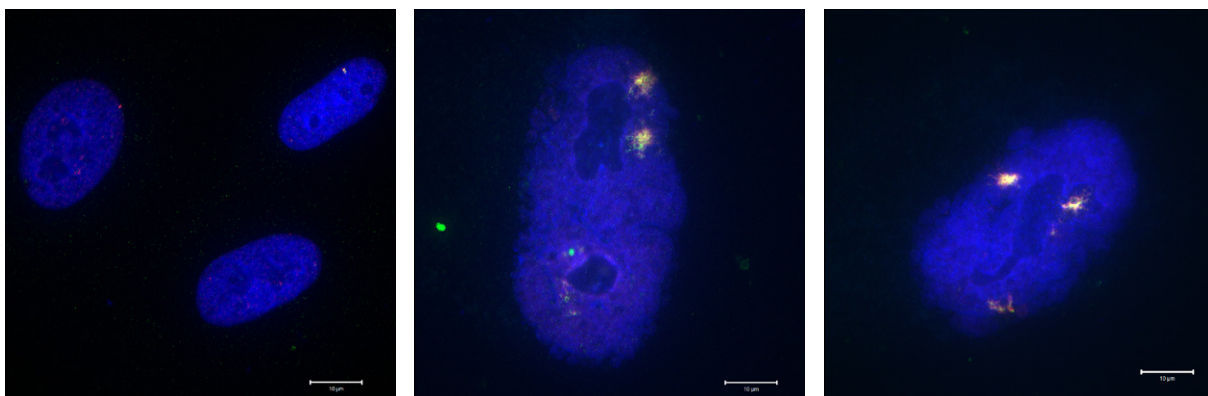
EVOLUČNÍ ROLE BUNĚČNÉ SENESCENCE

BS je komplexní a regulovaný proces, který zahrnuje velké množství specifických buněčných drah. Nejedná se tedy o náhodně získanou neschopnost buňky se dále dělit. Z toho důvodu lze v BS předpokládat určitá evoluční vysvětlení, která zahrnují následující procesy:

- Zabránění proliferaci buněk s poškozeným genomem. Poškozená DNA, ať už vnějšími či vnitřními faktory, je

jedním z nejdůležitějších induktorů BS. Vyřazení takto postižených buněk z proliferace představuje zásadní mechanismus prevence onkogenní transformace buňky, a tedy vzniku maligního bujení (5–8). Zůstává poněkud nedořešenou otázkou, proč se organismus raději poškozených buněk úplně nezbaví, například procesem buněčné apoptózy. Z hlediska ochrany před malignitou by se totiž jednalo o mnohem lepší řešení, hlavně ve světle celé řady negativních dopadů, jež způsobuje hromadění senescentních buněk v těle (jak je diskutováno dále).

- Role BS během embryogeneze a hojení ran (9). Hlavně v procesu hojení, kde BS hraje významnou podpůrnou roli v podobě atrakce buněk imunitního systému, může mít z evolučního hlediska velkou váhu. V minulosti infekce vázané na krvácivá zranění ohrožovaly schopnost jedince předat geny významně více než degenerace organismu v pozdním věku.
- Role v napomáhání stárnutí organismu. Přijmeme-li tezi, že samotný proces stárnutí je evolučně výhodný pro přežití druhu, lze roli BS chápat pozitivně. To však nic nemění na faktu, že akumulace senescentních buněk u konkrétního jedince významně snižuje jeho zdatnost.
- Zvláštním případem možné pozitivní role BS je akumulace senescentních buněk u tzv. steatózy jater (10). Třebaže se jedná o patologický stav, který časem může přejít k cirhóze a jaterním nádorům, senescentní buňky nahromaděné ve steatotické jaterní tkáni sekretují metaloproteinázy. Tyto enzymy pak sehrávají pozitivní roli při degradaci jaterních fibrotických plaků (3).



Obr. 1a, b, c CSnímek normální proliferující linie a dva snímky z ní odvozených senescentních buněk.

Obrázek zachycuje rozdíly mezi jádry normálně proliferujících buněk (lidské fibroblasty) a jádry buněk senescentních (senescence byla indukována dlouhodobým replikačním stresem). Povšimněte zásadně rozdílné velikosti buněčných jader (modrý kanál – barveno DAPI). V senescentních jádrech je navíc přítomno perzistující DNA poškození, které se je vizualizováno pomocí proteinových markerů 53BP1 (červený kanál) a γ H2AX (zelený kanál), které tvoří typické fokusy v místech dvouřetězcových DNA zlomů.

Za normálních podmínek je CDK4/6 kináza (regulátor buněčného cyklu) aktivní, a umožňuje tak buňkám proliferovat. Některé buněčné stresové dráhy však dokážou její aktivitu blokovat a buněčný cyklus tak zastavit. Například DNA poškození aktivuje checkpointové kinázy ATR/ATM, které následně fosforylují protein p53. Tím jej stabilizují a aktivují tak jeho transkripční funkci vedoucí k expresi proteinu p21, který funguje jako účinný inhibitor CDK4/6. Alternativně může být p53 stabilizován zablokováním MDM2 ubikvitin ligázy, která jej za normálních podmínek označuje (ubikvituluje), což vede k jeho rychlé degradaci. MDM2 je řízena například proteinem ARF, jehož transkripce je aktivována dlouhodobým poškozením DNA a také mitochondriální dysfunkcí. Dlouhodobé poškození DNA aktivuje i transkripci proteinu p16, který působí stejně jako p21 – jako přímý inhibitor CDK4/6.

e) Role v aktivaci zánětlivé odpovědi, která je již zmíněná v souvislosti s hojením ran. Nahromadění senescentních buněk obecně vede k aktivaci zánětlivé odpovědi, často pak ke vzniku chronického zánětu s možným negativním i pozitivním dopadem na organismus (1, 11).

SENECENTNÍ BUNĚKY V ONTOGENEZI

Počet senescentních buněk se s narůstajícím věkem zvyšuje (1, 2, 6). Jedná se o fenomén, který je dobře popsán také u primátů a hlodavců (6). Právě hlodavci pak poskytují model pro studium procesů, do nichž jsou senescentní buňky zapojeny. Ukazuje se, že senescentní buňky patří mezi hlavní hybné síly stárnutí organismu (1) a že tento efekt souvisí s fenoménem chronického zánětu (12) (podrobněji diskutováno dále). Přítomnost senescentních buněk je asociována s celou řadou nemocí typických pro pozdní věk, jako jsou ateroskleróza, artritida, nádorové malignity, Alzheimerova choroba, chronická plicní obstrukce, idiopatická plicní fibróza ad. (13), a je jimi podmíněna i obecná degenerace tkání (neschopnost se plnohodnotně obnovovat) (14).

VÝZNAM BUNĚČNÉ SENESCENCE PRO SOUČASNOU MEDICÍNU

Vzhledem k provázanosti BS s řadou degenerativních onemocnění typických pro pozdní věk představují senescentní buňky, podobně jako například maligní buňky, možný terapeutický cíl (1). Jedná se o relevantní téma současné medicíny, protože množství starých lidí se rychle zvyšuje. Předpokládá se, že počet lidí starších 80 let se v období 2015–2050 ztrojnásobí (15). Problém stárnoucí populace se projevuje například růstem počtu pacientů s Alzheimerovou nemocí, kde se také předpokládá trojnásobný nárůst do roku 2050. Navíc terapie Alzheimerovy nemoci je extrémně nákladná (například v USA jsou současné náklady na její léčbu větší než součet nákladů na léčbu malignit a kardiovaskulárních

nemocí) (14). Ukazuje se, že cílená likvidace senescentních buněk u hlodavců oddaluje nástup stáří, a hlavně snižuje riziko vzniku degenerativních nemocí typických pro pozdní věk.

Specifický problém pak představuje buněčná senescence indukovaná terapií. BS vzniká hlavně v důsledku onkologické léčby zahrnující DNA poškozující cytostatika a radiační terapii. Také v tomto případě se ukazuje, že eliminace léčbou indukovaných senescentních buněk zlepšuje u hlodavců regeneraci postižených tkání (16).

FAKTORY VEDOUcí K BUNĚČNÉ SENESCENCI

BS může být vyvolána různými mechanismy zahrnujícími kritické zkrácení telomer, expresi některých onkogenů, reaktivní kyslíkové radikály a jiné chemické či fyzikální faktory poškozující DNA, mitochondriální dysfunkci a zánět (3). Téměř všechny tyto mechanismy se vyskytují přirozeně během života jedince, což z BS dělá jeho nevyhnutelnou součást (6).

BS se dá klasifikovat do dvou specifických kategorií – replikativní senescence (RS) a stresem indukovaná předčasná senescence (SISP) (9, 17). Fenotyp jednotlivých senescentních buněk se může lišit například ve specifickém sekretomu, který je označován jako se senescencí asociovaný sekretomový fenotyp (SASP) (a je diskutován dále) (6). Senescentní stav je u buněk zpravidla udržován dvěma buněčnými signálními drahami p53-p21 a pRB-p16INKa (3, 13, 14, 17, 18) (obr. 1). Faktory účastníci se funkce těchto drah jsou vesměs všechny prokázané tumorsupresory, nepřímo se tak potvrzuje role senescence v ochraně organismu proti nádorům.

REPLIKATIVNÍ SENESCENCE

Jedná se o první popsanou BS (19). Je způsobena kritickým zkrácením chromozomálních telomer. Všechny buňky, které se dělí a zároveň neexprimují specifický enzym, telomerázu, zkracují s každým buněčným cyklem telomerní oblasti. To je způsobeno tím, že DNA polymeráza není schopná během

replikace syntetizovat zpoždující se vlákno DNA bez RNA templátu. V místě navázaného RNA templátu (na úplném 3' DNA konci) tak replikace neproběhne úplně a tím se řetězec DNA nevyhnutelně zkrátí. Tento fenomén je znám také jako „problém koncové replikace lineární DNA“ (20). Dříve nebo později (v závislosti na délce telomerní oblasti) tak replikující se buňky dosáhnou tzv. Hayflickova limitu, kdy je telomerní oblast natolik zkrácena, že přestane vázat specifický proteinový komplex označovaný jako shelterin. Ten slouží k maskování konce telomer před buněčnými systémy rozpoznávající DNA poškození, konkrétně dvouřetězcové zlomy v DNA (3). Jakmile je jednou telomerní oblast rozpoznána jako dvouřetězcový zlom, buňka aktivuje dráhu zahrnující kinázy ATM a ATR, které fosforylují p53 transkripční faktor aktivující produkci inhibitoru buněčného cyklu proteinu p21 (14) (obr. 1). Jelikož zpravidla není v blízkosti kriticky zkrácené telomery jiný volný konec DNA, který by DNA opravný systém mohl připojit (zlom je tedy z principu neopravitelný), je signalizace z telomer perzistující a vede dále k aktivaci p16INK4A dráhy a k stabilnímu zastavení proliferace – tedy buněčné senescenci (8, 9, 14). Alternativně mohou být obnažené konce telomer spojeny, čímž vznikají typické chromozomální fúze. Buňky pak pokračují v proliferaci i s takto poškozeným genomem a stávají se adepty na onkogenní transformaci (21). Replikativní senescence bývala u lidí považována za dominantní formu BS (7), ale některé práce tuto tezi zpochybňují (3). Jakým zásadním způsobem přispívá replikativní senescence oproti SISP k fenoménu stárnutí organismu, je zatím nezodpovězeno (3, 9).

STRESEM INDUKOVANÁ PŘEDČASNÁ SENESCENCE

Nejčastější formou stresu, která indukuje BS, je akumulované poškození DNA, především pak dvouřetězcové DNA zlomy, které není buňka schopna opravit a tyto léze pak dlouhodobě perzistují (9, 21). Perzistující DNA poškození vyvolá následnou aktivaci drah zastavujících buněčný cyklus. Jde tedy v principu o stejný proces, jako byl popsán výše pro kriticky zkrácené telomery. Zdrojem takového poškození mohou být různé endogenní faktory, zahrnující především reaktivní kyslíkové radikály a problémy během replikace DNA vedoucí ke kolapsům replikačních vidlic (tzv. replikačnímu stresu). Poškození DNA a vznik neopravitelných DNA lézí bývá velmi silně indukováno například aberantní aktivací některých onkogenů, např. RAS, MYC, cyklinu E, E2F (22). Ty mohou jednak zvýšit produkci kyslíkových radikálů, především však interferují se správným průběhem replikace DNA. Například onkogenem indukované opětovně spouštění replikačních počátků vede k tzv. hyperreplikaci způsobující vzájemné kolize replikačních vidlic a jejich kolaps, který provází vznik velmi obtížně opravitelných dvouřetězcových zlomů v DNA. Obzvláště v oblastech tzv. běžných fragilních míst na DNA, která jsou typická problematickou replikací, dochází při onkogenním stresu ke vzniku těchto perzistujících DNA lézí (23, 24). Běžná fragilní místa, která jsou evolučně konzervována, třebaže většinou nemají kódující funkci, tak pravděpodobně hrají roli jakýchsi pojistek integrovaných přímo do struktury DNA, schopných vyvolat BS u buněk s významným replikačním stresem (25).

Exogenní faktory vyvolávající BS zahrnují především gama iradiaci, UV záření, vybraná chemoterapeutika a různé karcinogenní látky a jedy (16, 26). Obecným pojítkem těchto faktorů je, že přímo či nepřímo poškozují DNA, a působí tedy genotoxicky. Chemoterapie nádorových onemocnění je vý-

znamný induktor BS a nejspíše je velkou měrou zodpovědná i za astenii, která je typickým vedlejším efektem a přetrvává i dlouhý čas po ukončení léčby (4, 26). U myších modelů je možné celkovou tělesnou slabost způsobenou chemoterapií potlačit cílenou eliminací senescentních buněk (26). Stejně tak lze napravit i další negativní efekty léčby, jako jsou například srdeční toxicita a útlum krvetvorby (16). Právě oblast zmírnění negativních dopadů chemoterapie nádorových nemocí je horkým kandidátem na využití budoucích léčiv cílících na senescentní buňky – tzv. senolytik. Jejich pozitivní dopad lze přitom očekávat i na další terapii indukované stavy, jako jsou chronický zánět, pokles kognitivních funkcí, diabetes mellitus, hypertenze, dysfunkce ledvin, osteoporóza a sekundární malignity (26–28).

BS A SYNDROMY PŘEDČASNÉHO STÁRNUTÍ

Genetické syndromy předčasného stárnutí – tzv. progerie – se vyznačují akcelerovaným nástupem stařeckého fenotypu (29). Například Hutchinsonova-Gilfordova progerie a Wernerův syndrom jsou typické souborem postižení, jež se vyskytují u starých lidí a zahrnují ztrátu vlasů, vrásky a atrofii kůže, aterosklerózu, ztrátu podkožního tuku, kataraktu a osteoporózu. To vše již v poměrně mladém věku (30, 31). Všechny výše popsané fenotypy jsou do značné míry asociovány s akumulací senescentních buněk.

Přes zjevné podobnosti zůstává částečně nedořešenou otázkou, nakolik jsou fenotypové projevy provázející tyto progerie shodné s procesem přirozeného stárnutí organismu. I přes tyto pochybnosti některé progerie slouží jako modely studia BS, využívány jsou především vybrané myší progeriodní syndromy, které významně zjednodušují logistiku experimentů zkoumajících stárnutí organismu (*diskutováno dále*). Také se nabízejí možnosti léčby těchto syndromů pomocí senolytik, jak naznačují data ze zvířecích modelů.

Ne všechny lidské progerie však byly asociovány s BS. V současnosti je tento fenomén dobře popsán u Hutchinsonovy-Gilfordovy progerie (31, 32), Wernerova syndromu (14, 30), Cockayneova syndromu (14, 33) a *ataxia telangiectasia* (14). U některých dalších syndromů předčasného stárnutí lze asociaci s BS s velkou pravděpodobností předpokládat. Například u Bloomova syndromu, který je způsoben mutací v BLM helikáze a je charakterizován významnou genetickou nestabilitou (34), lze zvýšenou akumulací senescentních buněk předpokládat jako důsledek hromadění neopravitelných DNA lézí.

Každý z výše uvedených syndromů má svou specifickou příčinu. Například Hutchinsonova-Gilfordova progerie je způsobena aberantní produkcí proteinu progerinu v důsledku mutace v genu LMNA (31). Progerin se ukazuje jako důležitý faktor regulující vazbu replikačního proteinu PCNA a defektní regulace tohoto procesu způsobuje významnou míru replikačního stresu provázeného kolapsem replikačních vidlic a hromadění DNA poškození (32). Cockayneův syndrom je způsoben mutacemi v genech pro CSA nebo CSB, jejichž produkty jsou zapojeny do DNA opravy na aktivně transkribovaných genech přes nukleotidový excizní opravný systém (33, 35). Wernerův syndrom má příčinu v mutaci WRN helikázy, která hraje roli ve stabilizaci běžných fragilních míst a opravě dvouřetězcových DNA zlomů (30, 34). *ataxia telangiectasia* je způsobena mutací v kináze ATM, která je zapojena do opravy dvouřetězcových DNA zlomů a podílí se na aktivaci tumorsupresorové buněčné dráhy řízené transkripčním faktorem p53 (36). Z výše

uvedeného je zřejmé, že akumulace senescentních buněk má i v případě progerií souvislost s nesprávně fungujícími DNA opravnými či signálními dráhami, a jde tak v podstatě o důsledek prostého hromadění DNA lézí.

Progeroidní syndromy jsou známé také u myši, kde se využívají pro studium procesu stárnutí. Užítí těchto modelů představuje významné experimentální zjednodušení, protože přirozené stárnoucí myši jsou z časových důvodů obtížně studovatelné. Například tzv. *BubR1* hypomorfická myš je model, u něhož byla přímo studována role senescentních buněk na výsledný fenotyp. Tato myš vykazuje v již raném věku četné fenotypy starých jedinců zahrnující kataraktu, ztrátu pružnosti arteriálních stěn, sarkopenii a později snížené přežití. Myši také vykazují zvýšené hromadění senescentních buněk na specifických místech těla označovaných jako „místa s věkem souvisejících nemocí“, která jsou popsána i u lidí (14). Tyto senescentní buňky jsou typické významně zvýšenou expresí proteinu p16^{INK4a}. Cílená likvidace těchto buněk pomocí aktivace suicidního transgenu *INK-ATTAC* umístěného za promotor p16 dokázala prodloužit život těchto myši, a navíc i významně potlačila výše uvedené fenotypy (3, 37). Relativně nedávno byl podobný systém geneticky podmíněné likvidace p16^{INK4a} pozitivních buněk použit i u normálně stárnoucích myši. I zde se ukázalo, že odstranění senescentních buněk prodlužuje celkové přežití jedinců a i v pozdním věku zvyšuje jejich celkovou zdatnost (3, 9, 38). Podobných výsledků pak bylo u normálních myši dosaženo použitím experimentálních senolytických látek (9).

ZVLÁŠTNOSTI SENESCENTNÍCH BUNĚK A SASP

Jak již bylo uvedeno, senescentní buňky se nedělí, ale zůstávají metabolicky aktivní (7). Jakmile se z replikující buňky stane senescentní, dojde v ní k řadě změn, které ji odlišují od ostatních zdravých buněk. Tyto změny zahrnují nárůst exprese se senescencí asociované beta-galaktosidázy (SA-β-Gal), expresí proteinu p16^{INK4a}, změny v morfologii jádra, nárůst celkové buněčné velikosti a vznik tzv. se senescencí asociovaných heterochromatinových fokusů, jež pravděpodobně reflektují specifické změny v expresi některých genů (7, 8, 17). Zajímavé je, že celkový expresní profil senescentních buněk vykazuje i některé podobnosti s buňkami nádorovými, a je tedy možné, že senescentní stav, alespoň v některých případech, mohl předcházet onkogenní transformaci nádorových buněk a vzniku malignity (6, 7, 39).

Senescentní buňky mají také specifický sekretom, který je označován jako se senescencí asociovaný sekretomový fenotyp (SASP) (6, 7). SASP lze považovat z hlediska biologických efektů senescentních buněk za nejdůležitější (6) a má poměrně významný prozánětlivý efekt (7, 8, 13). Faktory sekretované senescentními buňkami zahrnují různé rozpustné signální molekuly, jako jsou interleukiny, růstové faktory a chemokiny, dále různé peptidy a proteiny a také komponenty extracelulární matrix (6). V některých případech jsou sekretovány i aktivní enzymy, jako jsou metaloproteinázy (3, 6), jež mohou mít paradoxně i pozitivní efekt na okolní tkáň (diskutováno výše v sekci evolučního zdůvodnění BS). Obecně je však SASP považován za významný zdroj poškození okolní zdravé tkáně a celého organismu (viz dále). Molekulární mechanismy kontrolující SASP dosud nejsou uspokojivě vysvětleny, i když řada významných buněčných signálních drah, zahrnující například mTOR, NF-κB a p38MAPK, je do

sekrece prokazatelně zapojena (7). Předpokládá se také, že SASP je do značné míry kontrolován i typickými změnami v heterochromatinu senescentních buněk (17).

Samotná role SASP pro senescentní buňky pravděpodobně spočívá v udržování proliferacího bloku, čímž plní důležitou tumorsupresorovou funkci. SASP zde funguje jako zpětnovazebná smyčka, kdy sekretované faktory (např. IL-6, IL-8, GRO-α a IGFBP-7) interagují s dráhami podmiňujícími aktivitu p53 a p16 a posilují tak celkový senescentní stav (3, 7, 11). Zajímavé je, že SASP je sám induktorem senescence u okolních zdravých buněk a jeho působení spouští v těchto buňkách i signalizaci typickou pro poškození DNA (2, 3). SASP také významně ovlivňuje imunitní systém a podmiňuje odstraňování existujících senescentních buněk atrakcí adaptivní i vrozené imunity (hlavně makrofágy) (3). Nicméně tento způsob eliminace senescentních buněk zjevně není dostatečně účinný, jak dokazuje jejich hromadění v průběhu ontogeneze (11). Navíc se zde může uplatňovat negativní zpětná vazba, kdy BS utlumuje imunitní systém, který pak o to více selhává v odstraňování senescentních buněk a akceleruje tak některé fenotypy stáří (7).

SASP tedy má významný efekt nejen na okolní tkáň, ale působí i systémově a od určité míry lze hovořit až o jakési formě celkové otravy organismu. Předpokládá se, že se tak významnou měrou podílí na akceleraci nástupu nemocí stáří včetně malignit a je zodpovědný za chronický zánět (6, 7).

ZÁVĚR

Role BS je v organismu velmi komplexní a dosud ne zcela pochopená. I přes jistou evoluční roli tohoto procesu je však stále více zřejmé, že cílené odstranění senescentních buněk, alespoň v určitých fázích ontogeneze, může mít významný pozitivní vliv na zdatnost organismu. Otevírají se tak možnosti pro převratný způsob léčby s věkem asociovaných nemocí, pro pacienty s progeriemi, onkologické pacienty nevratně poškozené chemoterapií a také obecně pro zvyšování kvality života v pozdním věku a jeho celkové prodloužení. V této souvislosti je zásadní zmínit nedávno ukončenou klinickou studii, kdy byla poprvé použita senolytická léčba kombinující látky dasatinib a kvercetin, jejichž podávání pacientům trpícím idiopatickou plicní fibrózou skutečně vedlo ke zlepšení fyzických funkcí (40).

Poděkování

Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt ENOCH (reg. č.: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868).

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam zkratk

BS	buněčná senescence
GRO	růstový onkogen
IGFBP	protein vážící se na inzulinu podobný faktor
IL	interleukin
mTOR	mammalian target of rapamycin
RS	replikativní senescence
SISP	stresem indukovaná předčasná senescence
SASP	se senescencí asociovaný sekretomový fenotyp
SA-β-Gal	se senescencí asociované beta-galaktosidázy

Literatura

1. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev* 2018; 46: 14–31.
2. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med* 2018; 5: 61.
3. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol* 2018; 217(1): 65–77.
4. He S, Sharpless NE. Senescence in health and disease. *Cell* 2017; 169(6): 1000–1011.
5. Bártková J, Hořejší Z, Koed K et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 2005; 434(7035): 864–870.
6. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann Rev Pathol* 2010; 5: 99–118.
7. Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N et al. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci* 2017; 108(4): 563–569.
8. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol* 2011; 192(4): 547–556.
9. de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev* 2018; 170: 2–9.
10. Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun* 2017; 8: 15691.
11. Freund A, Orjalo AV, Desprez PY et al. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med* 2010; 16(5): 238–246.
12. Xia S, Zhang X, Zheng S et al. An update on inflamm-aging: Mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res* 2016; 2016: 8426874.
13. Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(10): 718–735.
14. Baker DJ, Petersen RC. Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. *J Clin Invest* 2018; 128(4): 1208–1216.
15. Jaul E, Barron J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85years old and over population. *Front Public Health* 2017; 5: 335.
16. Chang J, Wang Y, Shao L et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med* 2016; 22(1): 78–83.
17. Košar M, Bártková J, Hubáčková S et al. Senescence-associated heterochromatin foci are dispensable for cellular senescence, occur in a cell type- and insult-dependent manner and follow expression of p16(ink4a). *Cell Cycle* 2011; 10(3): 457–468.
18. Brooks CL, Gu W. The impact of acetylation and deacetylation on the p53 pathway. *Protein Cell* 2011; 2(6): 456–462.
19. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965; 37(3): 614–636.
20. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350(6319): 579–573.
21. Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nature Cell Biology* 2012; 14(4): 355–365.
22. Zeman MK, Cimprich KA. Causes and consequences of replication stress. *Nat Cell Biol* 2014; 16(1): 2–9.
23. Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A et al. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature* 2006; 444(7119): 638–642.
24. Sarni D, Kerem B. Oncogene-induced replication stress drives genome instability and tumorigenesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): 1339.
25. Béresová L, Veselá E, Chamrád I et al. Role of DNA repair factor xeroderma pigmentosum protein group C in response to replication stress as revealed by DNA fragile site affinity chromatography and quantitative proteomics. *J Proteome Res* 2016; 15(12): 4505–4517.
26. Demaria M, O'Leary MN, Chang J et al. Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse. *Cancer Discov* 2017; 7(2): 165–176.
27. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013; 309(22): 2371–2381.
28. Cupit-Link MC, Kirkland JL, Ness KK et al. Biology of premature ageing in survivors of cancer. *ESMO Open* 2017; 2(5): e000250.
29. Navarro CL, Cau P, Lévy N. Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum Mol Genet* 2006; 15(2): R151–R161.
30. Shamanna RA, Croteau DL, Lee JH et al. Recent advances in understanding Werner syndrome. *FI000Res* 2017; 6: 1779.
31. Vidak S, Foisner R. Molecular insights into the premature aging disease progeria. *Histochem Cell Biol* 2016; 145(4): 401–417.
32. Wheaton K, Campuzano D, Ma W et al. Progerin-induced replication stress facilitates premature senescence in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mol Cell Biol* 2017; 37(14): e00659-16.
33. Cordisco S, Tinaburri L, Teson M et al. Cockayne syndrome type A protein protects primary human keratinocytes from senescence. *J Invest Dermatol* 2019; 139(1): 38–50.
34. de Renty C, Ellis NA. Bloom's syndrome: why not premature aging? A comparison of the BLM and WRN helicases. *Ageing Res Rev* 2016; 33: 36–51.
35. Frontini M, Proietti-De-Santis L. Interaction between the Cockayne syndrome B and p53 proteins: implications for aging. *Ageing* 2012; 4(2): 89–97.
36. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence. *J Biol Chem* 2010; 285(38): 29662–29670.
37. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011; 479(7372): 232–236.
38. Baker DJ, Childs BG, Durik M et al. Naturally occurring p16(ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016; 530(7589): 184–189.
39. Cruickshanks HA, McBryan T, Nelson DM et al. Senescent cells harbour features of the cancer epigenome. *Nat Cell Biol* 2013; 15(12): 1495–1506.
40. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of dasatinib plus quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* 2019; 47: 446–456.

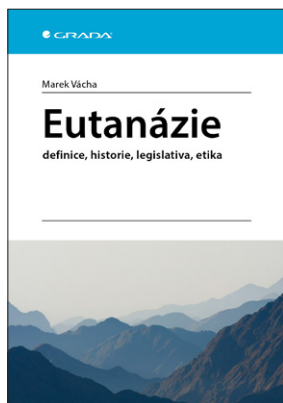
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Martin Mistrík, Ph.D.

Ústav molekulární a translační medicíny
 LF UP a FN Olomouc
 Hněvotínská 1333/5, 779 00 Olomouc
 Tel.: 585 634 873
 e-mail: martin.mistrík@upol.cz

Eutanázie v zajetí věčných omylů a falešných argumentačních strategií

Vácha M. Eutanázie. Definice, historie, legislativa, etika. Grada, Praha, 2019



Smyslem recenze odborných publikací je poskytnout autorovi a odborné veřejnosti důležitou kolegiální službu. Upozornit na novou a zajímavou práci, zdůraznit její silné a slabé stránky a pokud možno vyvolat diskusi. Někdy se nám však do rukou dostane kniha, jež naši úlohu významně redukuje na pouhé, byť výrazné varování: publikace je nekvalitní, nekupujte ji, byly by to zbytečně vyhozené peníze. Přesně takovým publikačním výstupem je monografie před-

nosti Ústavu etiky a humanitních studií 3. LF UK v Praze Marka Váchy s názvem *Eutanázie. Definice, historie, legislativa, etika*.

NEMALÉ AMBICE A OČEKÁVÁNÍ

Marek Vácha je známým odpůrcem eutanazie, který se k tomuto tématu vyjadřuje dlouhodobě a své názory prostřednictvím médií ochotně sdílí také s širší veřejností. Takové nasazení vzbuzuje velká očekávání; čekali bychom, že odborník mimo jiné na lékařskou etiku, v médiích vystupující jako zástupce významné české univerzity, má toto téma důkladně zpracované. Snaží se nás o tom přesvědčit i odborný recenzent publikace doc. Jiří Šimek, od něhož se můžeme dočíst, že *snad jako jediný v současné době podává autor kvalifikovaný a vyčerpávající přehled legislativy týkající se eutanázie ve světě i v ČR. Etický rozbor patří k nejuplnějším, které existují. ... [v českém] prostředí jde o ojedinělý počín, a to jak rozsahem informací, tak objektivitou jejich podání.*

Ani samotný autor nemá malé ambice, když ve své knize uvádí, že obsahuje *všechny* argumenty pro a proti eutanazii. Podívejme se tedy, zda jsou naše očekávání skutečně naplněna.

POVRCHNOST ZARÁŽEJÍCÍ NA PRVNÍ POHLED

Váchova kniha je poměrně útlým svazkem malého formátu, čítajícím celkem 112 stran včetně rejstříku, seznamu literatury a několika dokumentů. Na autorovy úvahy tak zbývá pouhých 77 stran. Publikace je rozdělena do 5 kapitol. První z nich se věnuje definici eutanazie, druhá jen letmo črtá kontury dějin eutanazie v moderní době a legislativního rámce regulace eutanazie v některých zemích, třetí kapitola je zaměřená na etickou analýzu eutanazie, čtvrtá obsahuje některé dokumenty a konečně poslední velmi stručně popisuje postoje některých náboženství k tomuto opatření na konci života.

Některým kapitolám se budu věnovat podrobněji, nyní učiním několik obecných poznámek. Čtenáře na první po-

hled zarazí povrchnost všech kapitol – některé z nich, možná dokonce všechny, by zvládl napsat bystřejší student střední školy na základě pečlivé četby příslušných hesel na internetové Wikipedii. Ještě závažnějším nedostatkem je však, že autor zcela ignoruje nejen současný stav diskuse v Česku a ve světě, ale dokonce i její průběh zhruba od 70. let 20. století. V tomto období se objevilo mnoho klíčových publikací, které dnešní reflexi eutanazie vtiskly její podobu, a jejich ignorování by nebylo možné odpustit ani bakalářské práci, natož potom recenzované monografii. Vácha si ani nepovšiml, že v ČR vyšlo několik důležitých monografií o eutanazii, které by jeho úvahy zcela jistě zkvalitnily, zcela však opomíjí i práce zahraniční. Něco takového je u člověka, který vystupuje jako odborník na lékařskou etiku a jenž se věnuje eutanazii po mnoho let, zcela nepřijatelné a vzbuzuje to pochybnosti o jeho kompetenci k základní vědecké činnosti.

ZMATEK V POJMECH

V první kapitole se autor pokouší definovat základní formy eutanazie. Místo aby vnesl do této snadné problematiky jasno, se však dopouští se zcela zásadních omylů, a i v tak krátkém prostoru, jaký si několika málo stránkami textu vymezil, si opakovaně protiřečí. Vezmu to velmi rychle. Nejprve tvrdí, že pojem „pasivní eutanázie“ se dnes již nepoužívá (str. 10), což jednoduše není pravda; stačí nahlédnout do současných publikací vůdčích postav na poli lékařské etiky, jako jsou Peter Singer, Jeff McMahan, Francis Kammová či Robert D. Truog.

Autor také tvrdí, že pasivní eutanazie byla „neděláním ničeho“ (str. 10), čímž prokazuje, že ignoruje diskusi trvajíc od 70. let 20. století a vrcholící publikaci knihy Fiony Woolardové *Doing and Allowing Harm* (Oxford University Press, New York, 2015). Při pasivní eutanazii lékař samozřejmě dělá leccos, jenže jeho jednání se jiným způsobem vztahuje k výsledku, jímž je pacientova smrt. Pocit, že Vácha tuto kapitolu „poskládal“ dohromady při zcela náhodném čtení několika málo pramenů, jen zesílí, když na str. 12 a 13 překládá jedno z podrobnějších dělení eutanazie, jež zahrnuje i pasivní voluntární eutanazii. Čtenář je zmatený: o pár stránek dříve se tvrdí, že se tento pojem dnes již nepoužívá, nyní autor cituje poměrně současnou práci, kde se používá. Co si tedy má vybrat?

Vrcholem nekompetence potom je, když autor předkládá vlastní definici eutanazie, jež má následující podobu (str. 11, zvýraznění autor): „... musí být přítomna 1) **aktivní žádost pacienta**, 2) **intence lékaře zabít a věc je provedena** 3) **skutkem nebo nečiněním**.“ Háček je právě v bodě 3, který říká „skutkem nebo nečiněním“, tj. buď lékař pacienta usmrtí (aktivní eutanázie), nebo ho ponechá zemřít (pasivní eutanázie).

Jinými slovy, Vácha na 4 stranách textu: 1. tvrdí, že pojem pasivní eutanazie se dnes nepoužívá; 2. cituje současně dělení forem eutanazie, kde se pasivní eutanazie explicitně objevuje; 3. překládá definici, jež zahrnuje jak pasivní, tak

i aktivní eutanázii. Dokázal bych pochopit, že se takové pojmové zmatky objeví u novináře, jenž referuje o eutanázii, aniž by se nad ní důkladněji zamýšlel; šokující ovšem je, že stejně neinformovaný je i člověk, který zastává pozici lékařského etika na významné české univerzitě.

UČEBNICOVÉ PŘÍKLADY KLAMNÉ ARGUMENTACE

Nechám stranou zbývající kapitoly; obecně o nich platí to, co jsem napsal výše. Zaměřím se pouze na tu, jež by měla být jádrem celé publikace, totiž na kapitolu s názvem *Eutanázie a etika*. Již při letmém pročetí nás opět zarazí naprostá ignorace současného stavu diskuse v Česku a ve světě a její historie. Autor si vůbec nevšiml, že v naší zemi za posledních roků vyšla řada zajímavých studií a monografií, jež by mu pomohly tříbit si vlastní myšlenky; o tom, že v zahraničí jich bylo publikováno velké množství, ani nemluvě.

Tvrdí sice, že jeho kniha obsahuje **všechny** argumenty pro a proti uzákonění eutanázie, nemohl by se však nadhodnotit více. Zaprvé – řada argumentů, s nimiž se v literatuře setkáváme, prostě a jednoduše chybí (např. argumenty založené na úvahách o špatnosti smrti, argumenty z konzistence lékařské praxe). Zadruhé – Vácha nepředkládá argumenty, ale jakési postřehy, o nichž si možná myslí, že jsou rétoricky efektivní, ke skutečné argumentaci však mají velmi daleko. O většině jeho „argumentů“ vůbec netušíme, kde se vzaly (odkazy na literaturu zcela absentují), mnohé z nich by mohly být zařazeny do učebnic klamné argumentace. Autor často hraje na city, unáhleně zobecňuje, vytváří slaměné panáky, aby je poté s nesnesitelnou snadností srážel k zemi.

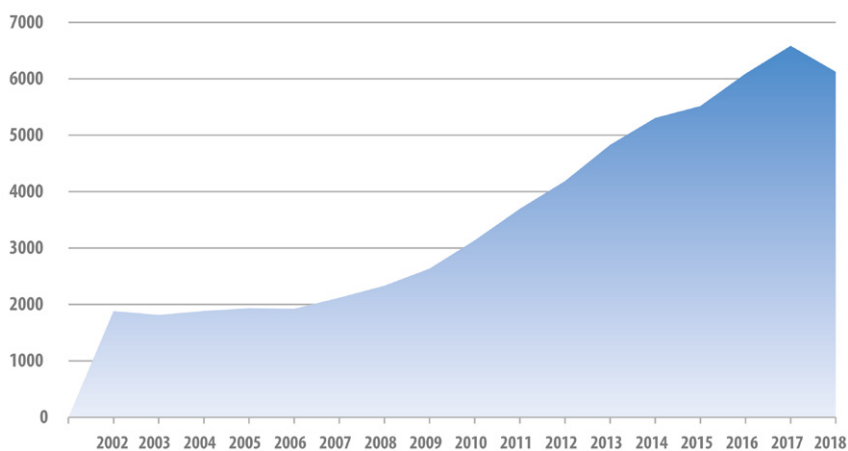
Velmi zřetelné je to v případě argumentu, jemuž věnuje nejvíce prostoru (byť i tak to jsou jen 4 stránky) a jímž velmi rád umlčuje své názorové oponenty ve veřejných diskusích: argumentu kluzkým svahem. Jeho struktura je velmi jednoduchá. Zvažujeme nějaké opatření (legalizaci eutanázie), z toho však plynou (nebo předvídáme, že poplynou) nějaké negativní důsledky, jež většina z nás odmítá, takže dojdeme k závěru, že by bylo prakticky nerozumné eutanázii legalizovat. Žádná eutanázie, žádné negativní důsledky. Problém s tímto argumentem je v tom, že může i nemusí být platný. Může být platný, když se nám podaří prokázat, že se nějaké negativní důsledky již skutečně (třeba někde jinde) projevují (nebo musejí projevat), neplatný však bude tehdy,

když jen věstíme ze skleněné koule a prorokujeme, že ač tyto špatné důsledky zatím nikde nevidíme, jednoho dne k nim dojít prostě musí. Musíme si proto položit otázku: Věští Vácha ze skleněné koule, nebo se mu skutečně podařilo prokázat existenci kluzkého svahu?

CO SKUTEČNĚ MŮŽEME VYVODIT Z NIZOZEMSKÉ ZKUŠENOSTI?

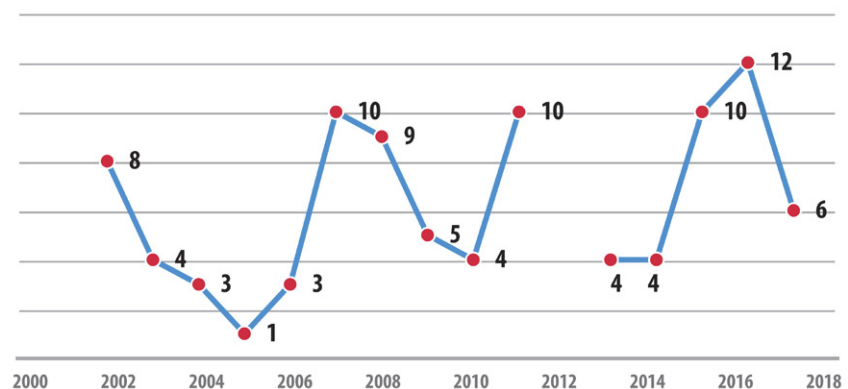
Dejme nejdříve slovo autorovi; snaží se nás přesvědčit, že „zkušenosti z Nizozemska ukazují, že cesta této země jde zřetelně špatným směrem“ a „data z Nizozemska ... ukazují, že ... se nizozemská společnost dostala do natolik kluzkého svahu, že se sama o sobě stává spíše mementem pro ostatní státy, aby se podobného vývoje vyvarovaly“. O jaká data se jedná? Vácha v podstatě žádná neuvádí; pokud byste čekali nějakou podrobnou statistiku případů eutanázie v Nizozemsku a její podrobnou diskusi, byli byste zklamáni. Autor jen tvrdí, že 1. počet případů eutanázie v Nizozemsku velmi vzrostl; 2. dochází i k eutanázii bez explicitního souhlasu (u pacientů s demencí).

CELKEM



Obr. 1 Počet případů eutanázie v Nizozemsku

NESOULAD S PRAVIDLY



Obr. 2 Počet případů nesouladu s pravidly pro provádění eutanázie v Nizozemsku

Ano, počet případů eutanázie v Nizozemsku skutečně od roku 2002 vzrostl (viz graf na obr. 1). Samo o sobě to však neříká, že je tento trend špatný, pokud si tedy nemyslíme – jako Vácha – že již jeden jediný případ eutanázie je morálně špatný, a čím více jich je, tím hůře. Mnozí z nás mohou tento růst hodnotit pozitivně, neboť ukazuje, že stále více pacientů může o posledních chvílích svého života rozhodovat samo.

Vážnější by bylo, kdyby společně s růstem počtu případů eutanázie rostl rovněž počet případů, kdy při jejím provádění nebyla respektována poměrně přísná pravidla. Jak ovšem ukazuje graf na obr. 2, neděje se to. Naopak, navzdory masivnímu nárůstu případů eutanázie počet případů, kdy bylo shledáno porušení nějaké pravidla, osciluje mezi 1 a 12. Navíc se většinou nejednalo o vážné selhání lékařů; někdy nebyl konzultován další lékař, jindy se nepodařilo komisi přesvědčit, že eutanázie byla jediným řešením pacientovy těžké zdravotní situace.

ANALÝZA BEZ DAT A STATISTIK

Autor svou argumentaci opírá rovněž o případy, kdy k asistované smrti došlo u pacientů trpících demencí. Nedal si však práci s tím, aby si prostudoval příslušné veřejně přístupné dokumenty. Ty totiž všechny případy eutanázie pacientů trpících demencí a spojenými somatickými problémy pečlivě zaznamenávají a analyzují. Vyplývá z nich, že v drtivé většině případů došlo k asistované smrti ve stadiu choroby, kdy pacienti ještě byli schopní o svém osudu rozhodovat sami.

V případech, kdy tomu tak nebylo, se přihlíželo k předem vyslovenému přání – pacienti tedy nejsou zabíjeni, jak píše Vácha, „bez explicitního souhlasu“. Buď byly schopní informovaný souhlas poskytnout (drtivá většina případů),

nebo ho vyjádřili dříve jinou explicitní formou (velmi malé procento případů). Např. v roce 2018 zemřelo za asistence lékaře 144 pacientů trpících demencí, kteří byli schopni se o sobě rozhodovat; pouze u 2 pacientů nebyla tato schopnost již zachována a postupovalo se podle jejich explicitního přání vyjádřeného v předem vysloveném přání.

Abych to shrnul: Ani v případě argumentu proti legalizaci eutanázie, jemuž autor zjevně přikládá největší váhu, nebyl schopný postupovat podle pravidel poctivé vědecké práce. Ne zjistil si data, neprostudoval statistiky, pouze pomocí klamně argumentace protlačuje svou vlastní katolickou ideologii.

ZÁVĚR

Marek Vácha se eutanazii věnuje již mnoho let, recenzovaná kniha však ukazuje, že za celou tuto dobu v jeho myšlení nedošlo k žádnému výraznému posunu a zlepšení. K čtenáři se dostává plytká, konfušní publikace s celou řadou věcných omylů a falešných argumentačních strategií. Naprosté autorské selhání je doprovázeno zastřením rozumu ze strany recenzenta, který namísto aby autora „zachránil“ a knihu nedoporučil k publikaci, vychvaluje ji jako mimořádný vědecký přínos, čímž jen dokazuje, že jeho kompetence Váchovu nijak nepřekračuje. Jako recenzent mohu na závěr říci už jen jediné: knihu si nekupujte, bude to zbytečně vyhozených 259 korun; a i tu hodinu, kterou zhruba trvá její četba, můžete strávit mnohem produktivnějším způsobem.

PhDr. David Černý, Ph.D.

Ústav státu a práva AV ČR, v. v. i., Praha
Ústav informatiky AV ČR, v. v. i., Praha

Za prof. Milanem Šamánkem



Foto: archiv NF Neuron

Dne 28. dubna 2020 nás ve věku nedožitých 89 let opustil zakladatel a emeritní přednosta Dětského kardiocentra FN Motol prof. MUDr. Milan Šamánek, DrSc., FESC.

Milana Šamánka jsem znal více než 40 let. A myslím, že jsem ho znal možná nejintimněji ze všech spolupracovníků, protože jsem jeho obě srdce, tedy to nemocné a později i to transplantované, držel v rukou. O jeho životě a profesní dráze by se daly napsat – a pravděpodobně i budou napsány – romány. Ale protože Milan neměl rád dlouhé proslovy, budu stručný.

Jako mladý lékař jsem jej poznal, když jsem jezdil s profesorem Pavlem Firtem do Motola na indikační semináře vrozených srdečních vad u dospělých, které jsme tehdy operovali v IKEM. Již od začátku na mne působil ohromným dojmem. V tehdejší totalitním režimu řídil centrum takovým americkým, přátelským způsobem, jaký jsem poznal později během svého působení v USA. Byl vynikajícím organizátorem a je potřeba vyzdvihnout, že jako první na světě přišel s myšlenkou spojit kardiochirurgy a dětské kardiology do jednoho týmu tak, že vzniklo první dětské specializované kardiocentrum na světě. A Milanovu myšlenku pak následoval celý svět. Zde jsem proto chtěl vyzdvihnout hlavně ten nejvýznamnější přínos profesora Šamánka pro světovou medicínu; o jeho dalších zásluhách toho bylo řečeno a natočeno hodně a v budoucnosti ještě určitě bude.

Úžasné na něm bylo, že se během své dlouhé profesní kariéry vždy dokázal přizpůsobit tomu, čemu odpovídal jeho věk. Když přestal být přednostou kardiocentra, věnoval se naplno psaní a organizaci kongresů. Šamánkovy Poděbrady jsou již tradicí, příležitostí pro setkávání terénních a klinických kardiologů vždy počátkem ledna.

Kromě toho jsem ovšem Milana poznal i jakožto šarmantního Moraváka, kterého milovaly všechny ženy, které ho kdy viděly, a to nejen pro jeho krásné modré oči, ale i pro jeho chování a galantnost. Jakožto znalec a vyznavač moravského vína použil i víno k výzkumu. Všichni si dobře pamatujeme na jeho experiment na zaměstnancích železničních opraven v Nymburce. Studie prokázala, že přiměřené pití bílého moravského vína má stejný pozitivní účinek na cholesterol a mastné kyseliny jako propagované červené francouzské víno.

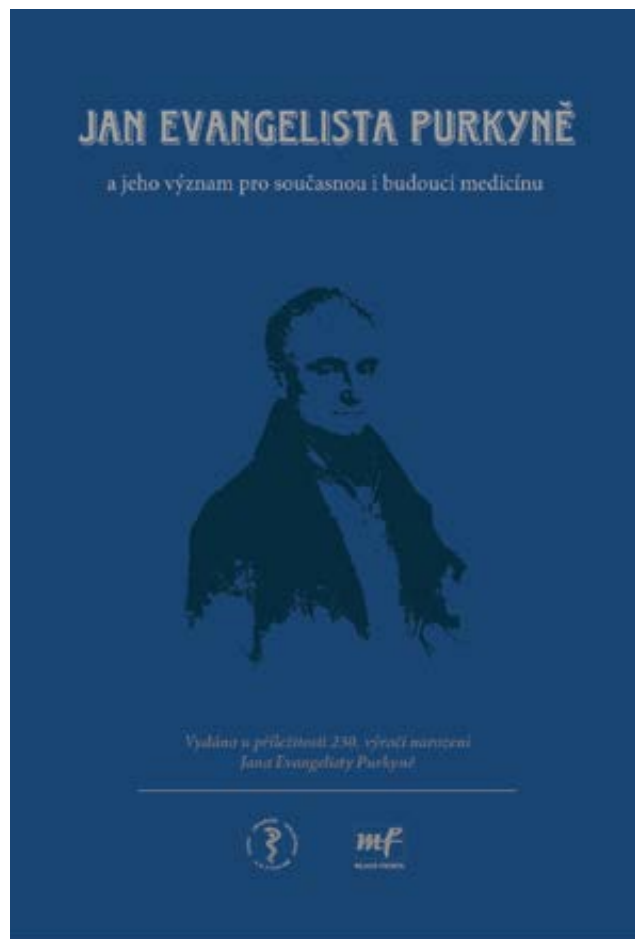
Milan Šamánek byl všestranná osobnost, byla s ním spousta legrace, ale na druhou stranu byl velkým a celosvětově uznávaným odborníkem.

Milane, scházíš nám a scházet budeš. Čest Tvoji památce!

Jan Pirk

Představujeme publikaci

Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Publikace byla vydána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena více než 50 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,
Tomáš Trč**

Doporučená cena 550 Kč

Při objednání na **kniha.cz** sleva 10%

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a symposií

mf
MLADÁ FRONTA



Radost z jízdy



NENECHTE SI UJET NEJLEPŠÍ NABÍDKU NA VAŠE NOVÉ BMW X4 JIŽ ZA 1 199 000 Kč vč. DPH

Jste pro nás velmi speciálními zákazníky. Vychutnejte si výsady programu prodeje BMW Renocar určených pro Vás a využijte celou řadu předností.

Pro rezervaci svého individuálního termínu testovací jízdy nás kontaktujte na:
lekarum@renocar.cz



RENOCAR

BRNO | Řípská 5c, Brno-Slatina (D1, EXIT 201)

PRAHA | Čestlice, Lipová 280, Praha – Čestlice (D1, EXIT 8)

PRAHA | Kongresové centrum, 5. května 1640/65, Praha 4

tel.: 548 141 548 | e-mail: lekarum@renocar.cz

www.renocar.cz/lekari