

# Podíl hematologických vyšetření na diagnostice COVID – 19 infekcí

L. Slavík

Současná pandemie COVID – 19 vznikla v prosinci 2019 ve městě Wuhan vedla ke značnému potencionální vývoje metod detekce viru i jeho projevů. Už na začátku pandemie byl izolován a charakterizován virus, který pandemii způsobil později nazvaný 2019 – nCoV, přejmenovaný na SARS – CoV2 a nakonec COVID – 19. Stejně jako virová agens odpovědná za propuknutí těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) v letech 2002-2003 a respiračního syndromu na Středním východě (MERS) v letech 2012-2013 je COVID – 19 koronavirem. Koronaviry mají jednovláknový genom RNA s obalem z šroubovicového kapsidu složeným z lipidové dvovrstvy. Sekvenční analýza genomu COVID – 19 odhalila, že má silnou homologii se SARS a podobnými koronaviry, které normálně infikují netopýry, a z tohoto důvodu je pandemie pravděpodobně zoonotického původu.

Stejně jako u SARS a MERS jsou převládající klinické příznaky pandemie COVID – 19 respirační. Po inkubační době trvající až dva týdny se pacienti stávají symptomatickými. Typickými symptomy jsou horečka (zjištěná u ~ 99 % pacientů), kašel (~ 50 % pacientů) a dýchací potíže (~ 33 % pacientů). Přibližně 80 % infikovaných jedinců má mírné až středně závažné příznaky, což se v poslední době s nástupem mutací mění. Zbytek má závažný průběh onemocnění, které vyžaduje hospitalizaci. U těžce nemocných jedinců jsou nejzávažnějšími komplikacemi syndrom akutní respirační tísně způsobený difúzním alveolárním poškozením. Na základě vyšetření těchto pacientů bylo zjištěno několik rizikových faktorů, které predisponují pacienty k těžkému průběhu onemocnění, mezi nimiž je z hematologického hlediska na prvním místě D-dimer vyšší než 750-1000 ng/ml při přijetí.

Nedávno identifikovaným klinickým jevem je také reaktivace infekce COVID – 19 u podskupiny pacientů po zotavení z počátečního onemocnění, kdy se snadno tvoří závažná pneumonie.

## Hematologické markery u pacientů s infekcí COVID-19

Na základě posledních zjištění hrají hematologické parametry důležitou roli tím, že poskytují klinikům řadu užitečných prognostických markerů pro triázování pacientů.

TABULKA 1. Hematologické biomarkery důležité pro infekci COVID – 19

Parametr	Klinický význam
Lymfopenie	Porucha imunitní odpovědi hostitele viru
Leukocytóza, CD64	Superinfekce bakteriemi
Neutrofilie	Bakteriální superinfekce, cytokinová bouře
Trombocytopenie	Konzumpční koagulopatie
Pozitivita MDW	Systémový zánět

## Lymfopenie

Lymfopenie je běžným nálezem u pacientů s infekcí COVID – 19 a předpokládá se, že představuje defektní imunitní odpověď na virus. Dle prvních publikovaných údajů RT-PCR potvrzených případů COVID – 19 infekcí se lymfopenie (definovaná jako absolutní počet lymfocytů  $<1,0 \times 10^9 / l$ ) vyskytuje u 63 % pacientů. Další analýzou literárních dat bylo zjištěno, že u 35 % – 75 % COVID – 19 pozitivních pacientů se vyvinula lymfopenie, což byl častější rys pacientů, kteří zemřeli na nemoc. Jako hranice prediktivní hodnoty pro přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) byl definován počet lymfocytů  $<0,6 \times 10^9 / l$ .

U dětí je lymfopenie mnohem méně častá. To je rozdílné od jiných podobných virových infekcí, jako je SARS, u nichž byla lymfopenie mnohem častějším nálezem.

## Leukocytóza

Leukocytóza, bez ohledu na to, zda představuje neutrofilii, lymfocytózu nebo obojí, je zaznamenána u menší části pacientů infikovaných COVID – 19 a zdá se, že je předzvěstí bakteriální infekce nebo superinfekce. Poslední práce zaznamenaly, že leukocytóza byla identifikována u 11,4 % pacientů se závažným onemocněním ve srovnání s 4,8 % pacientů s mírným až středně závažným onemocněním.

## Neutrofilie

Údaje o neutrofilii jsou neúplné a nejsou v literatuře široce řešeny. Dostupné údaje naznačují, že neutrofilie je výrazem cytokinové bouře a hyperzářlivého stavu, které mají důležitou patogenetickou roli v COVID – 19 a souvisejících infekcích, jako je SARS. Cytoplazmatické a jaderné morfologické anomálie, od hyposegmentovaných jader po apoptózu, byly popsány v cirkulujících granulocytech v době přijetí do nemocnice, pravděpodobně ve vztahu k hyperzářlivému stavu s cytokinovou bouří. Obvykle předcházejí zvýšení reaktivních lymfocytů. Neutrofilie může také indikovat superponovanou bakteriální infekci. Neutrofilie je častá

u pacientů léčených na JIP během hospitalizace (11,6 vs.  $3,5 \times 10^9 / l$ ).

## Markery systémového zánětu – MDW a CD 64

V posledních letech byla zařazena do diagnostického procesu řada biomarkerů systémového zánětu včetně sepse jako součást vyšetření krevního obrazu na běžně dostupných analyzátoch. Mezi ně patří exprese neutrofilů CD64, průměrný objem buněk neutrofilů a monocytů, nezralá frakce granulocytů, index neutrofilů delta a šířka distribuce monocytů (MDW). Jeví se, že některé z těchto markerů mohou být užitečné při identifikaci pacientů s rizikem sekundární bakteriální sepse, i když údaje v tomto okamžiku pandemie chybí. Výjimkou je MDW (Beckman Coulter), u kterého bylo hlášeno zvýšení u téměř všech pacientů infikovaných COVID – 19, zejména u pacientů s nejhoršími klinickými příznaky. Údaje MDW je třeba interpretovat opatrně, protože přítomnost reaktivních lymfocytů u pacientů pozitivních na COVID – 19 může vést falešně zvýšenému MDW.

Další potenciální aplikací údajů odvozených z CBC by bylo použití vzorců, jako je poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR), poměr krevních destiček k lymfocytům a poměr monocytů k lymfocytům, které slouží jako náhrada k posouzení rozsahu systémových zánětů.

## Trombocytopenie

Trombocytopenie je důležitým indikátorem závažného onemocnění u pacientů s COVID – 19, jak zdůraznil nedávný přehled dostupných recenzovaných údajů. To není překvapující, protože počet krevních destiček je využíván skórovacími systémy, jako je skóre více orgánových dysfunkcí, Metaanalýza shromážděná z devíti studií ukázala,

že u většiny pacientů byla hlášena trombocytopenie. To je podobné údajům hlášeným v ohnisku SARS, ve kterých byla trombocytopenie hlášena v ~ 55 % případů a korelovala se zvýšeným rizikem závažného onemocnění. U pacientů se závažnou infekcí je trombocytopenie identifikována až u 57,7 % pacientů oproti 31,6 % pacientů s méně významnými příznaky COVID – 19 (OR 2,96, 95% CI, 2,07-4,22). Je zajímavé, že trombocytóza byla identifikována u menší části pacientů.

## Koagulační parametry

Typickým znakem části pacientů s těžkou pneumonií je vývoj virové sepse, diseminované intravaskulární koagulace (DIC) a multiorgánového selhání. Koagulační parametry ukazují abnormální výsledky související se sepsí nebo DIC. Protrombinový čas (PT) a D-dimer jsou užitečnými indikátory prognózy a závažnosti onemocnění u COVID – 19. Ve studii koronavirových pneumonií byly během hospitalizace postupně měřeny PT, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), fibrinogen, antitrombin, FDP a D-dimer. Celková úmrtnost byla 11,5 %. Pacienti, kteří zemřeli na následky virové infekce měli významně vyšší hladiny D-dimeru a FDP a současně delší PT a APTT. U pacientů s úmrtím na infekci během hospitalizace byla pozorována progredující konzumpční koagulopatie ve smyslu zvýšení hladin D-dimeru, FDP a výrazného snižování hladiny AT a FIB antikoagulační léčbu LMWH. Kromě toho bylo u několika kriticky nemocných pacientů hlášeno, že u nich došlo ke koagulopatii, vývoji antifosfolipidových protilátek a zvýšenému riziku výskytu arteriálních a žilních trombotických příhod, jako je mozkový infarkt.

*Publikováno se souhlasem autora  
a editora Medila Bulletinu – č. 1/2021*