

Covid skóre – přínos v prognostické stratifikaci nemocných s COVID-19

Covid score – the contribution in prognostic stratification of patients with COVID-19

Čerňan M.¹, Juráňová J.¹, Kadlecová J.¹, Szotkowski T.¹, Zapletalová J.², Papajík T.¹

¹ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Ústav lékařské biofyziky, LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Onemocnění COVID-19, způsobené virem SARS-CoV-2, vyvolává řadu změn v krevním obraze. Covid skóre (CS) je proměnná, vypočítaná z 10 parametrů krevního obrazu, umožňující predikci závažného průběhu onemocnění COVID-19. Hodnoty CS se mohou pohybovat od 0 do 28. V pilotní práci Linssen et al byla hodnota CS v rozmezí 0–3 asociována s klinicky nekomplikovaným průběhem onemocnění, naopak hodnoty 4 a více predikovaly závažný průběh s potřebou intenzivní péče nebo fatálním koncem. Cílem práce bylo ověřit prognostický potenciál CS v souboru 76 nemocných s prokázaným onemocněním COVID-19 vyšetřených ve FN Olomouc v průběhu prosince 2021 až února 2022. Celkem 44 (57,9 %) nemocných mělo hodnotu CS v rozmezí 0–3 a 32 (42,1 %) nemocných mělo CS 4 a více. Nemocní s CS ≥ 4 významně častěji vyžadovali hospitalizaci na lůžkách intenzivní péče (78,1 vs. 20,5 %; $p < 0,0001$) a arteficiální ventilační podporu (75,0 vs. 20,5 %; $p < 0,0001$). Mortalita nemocných byla nesignifikantně vyšší ve skupině s CS ≥ 4 ve srovnání s nemocnými s hodnotou CS 0–3 (25,0 vs. 11,4 %; $p = 0,119$). Práce dále prokázala asociaci mezi hodnotou CS a již známými rizikovými faktory komplikovaného průběhu COVID-19. Medián hodnoty D-dimerů a CRP byl významně vyšší při stanovení diagnózy u nemocných s hodnotou CS ≥ 4 (2006,0 vs. 594,5 $\mu\text{g/l}$; $p < 0,0001$; resp. 132,6 vs. 36,9 mg/l ; $p < 0,0001$) a signifikantně častěji byla vstupně zjištěna zánětlivá plicní infiltrace (96,9 vs. 47,7 %; $p < 0,0001$). Výsledky práce potvrdily prognostický potenciál CS v predikci komplikovaného průběhu onemocnění COVID-19, s potřebou hospitalizace a ventilační podpory. Při prognostické stratifikaci nemocného je vždy nutné individuálně zvážit i rizikové faktory na straně pacienta, vakcinační status a podanou specifickou protivirovou terapii v kontextu aktuálně dominující varianty viru SARS-CoV-2.

KLÍČOVÁ SLOVA: covid skóre – COVID-19 – SARS-CoV-2 – prognóza – krevní obraz – rizikové faktory

SUMMARY: COVID-19 disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, induces a number of changes in the blood count. The Covid Score (CS) is a variable, calculated from 10 parameters of the blood count, enabling the prediction of COVID-19 disease severity. CS values can range from 0 to 28. In the pilot study by Linssen et al, a CS value in the range of 0–3 was associated with a clinically uncomplicated course of the disease, while values of 4 or more predicted a severe course with the need for intensive care or a fatal outcome. The aim of the work was to verify the prognostic potential of CS in a group of 76 patients with proven COVID-19 infection examined at the Olomouc University Hospital between December 2021 and February 2022. A total of 44 (57.9%) patients had a CS value in the range of 0–3 and 32 (42.1%) of patients had CS 4 or more. Patients with CS ≥ 4 were more likely to require hospitalization in intensive care units (78.1 vs. 20.5%; $P < 0.0001$) and artificial ventilation (75.0 vs. 20.5%; $P < 0.0001$). The mortality rate was non-significantly higher in the group with CS ≥ 4 compared to patients with CS 0–3 (25.0 vs. 11.4%; $P = 0.119$). The work also demonstrated the association between the CS value and already known risk factors for the complicated course of COVID-19. The median value of D-dimers and CRP was significantly higher at diagnosis in patients with CS value ≥ 4 (2006.0 vs. 594.5 $\mu\text{g/l}$; $P < 0.0001$; respectively 132.6 vs. 36.9 mg/L ; $P < 0.0001$) and inflammatory lung infiltration was also detected significantly more often at admission (96.9 vs. 47.7%; $P < 0.0001$). The results of the work confirmed the prognostic potential of CS in predicting the course of COVID-19 disease, with the need for hospitalization and ventilation support. During the prognostic stratification of patients, it is always necessary to also consider the patient's risk factors, vaccination status and specific antiviral therapy administered in the context of the currently dominant variants of the SARS-CoV-2 virus.

KEY WORDS: covid score – COVID-19 – SARS-CoV-2 – prognosis – blood count – risk factors

ÚVOD

První případy infekce vyvolané virem SARS-CoV-2 byly popsány v čínském Wu-chanu v roce 2019. Virus se následně

rozšířil po celém světě a způsobil pandemii COVID-19 probíhající až do současnosti [1]. Klinický obraz onemocnění může být velmi variabilní, od asympto-

matického průběhu přes obraz kataru dýchacích cest až po fulminantní postižení plic s respiračním selháním [2,3]. Postupně byly identifikovány četné rizi-

kové faktory komplikovaného průběhu COVID-19, jako vyšší věk nemocných, komorbidita, probíhající imunosupresivní terapie či nádorové onemocnění [4,5]. Nezanedbatelný význam při hodnocení závažnosti onemocnění má i postižení jednotlivými variantami viru SARS-CoV-2, které byly od roku 2019 postupně identifikovány. Publikovaná data naznačují méně závažný průběh infekce způsobené variantou *omicron*, definovaný nižší pravděpodobností potřeby hospitalizace či úmrtí, ve srovnání s dříve dominantní variantou *delta* [6,7].

S pokračujícím výzkumem biologie viru a vývojem nových léčebných modalit byly do klinické praxe postupně po kortikosteroidech, rekonvalescentní plazmě a remdesiviru zavedeny monoklonální protilátky a perorální antivirotika jako molnupiravir či nirmatrelvir/ritonavir, které vedly ke snížení infekční mortality u nakažených nemocných [8,9]. Průlomovým milníkem v boji s pandemií však bylo zavedení očkování či možnosti pre-expoziční a po-expoziční profylaxe u nemocných se suboptimální odpovědí na vakcinaci [10–12].

Spolu s vývojem nových terapeutických modalit narůstala i snaha o identifikaci rizikových nemocných, u kterých by časné zahájení terapie mohlo předejít komplikovanému průběhu infekce, a optimalizovat tak management velkého počtu pacientů v době vrcholů jednotlivých pandemických vln. Postupně bylo sestaveno několik prognostických stratifikačních modelů vycházejících z výše popsaných, obecně známých rizikových faktorů na straně nemocného a výsledků laboratorních vyšetření. Četné práce prokázaly prediktivní potenciál až desítek laboratorních parametrů na závažnost klinického průběhu COVID-19 [13]. Mimo jiné byl potvrzen prognostický význam elevace C-reaktivního proteinu (CRP), hodnoty D-dimerů či leukocytózy a lymfopenie jako prediktorů komplikované infekce [13–16]. Pro rutinní klinickou praxi však extenzivní laboratorní vyšetřování a složitá interpretace četných proměnných nebyla vhodná.

Již dříve bylo zjištěno, že bakteriální i virové infekce vč. SARS-CoV-2 vyvolávají nejen změny v počtu jednotlivých krevních elementů, ale i jejich morfologické změny v důsledku imunitní aktivity, které mohou být detekovány automatickými hematologickými analyzátory [17,18]. V pilotní studii Linssen et al byl hodnocen prognostický potenciál modelu covid skóre (CS), vypočítaného na základě 10 hemocytometrických parametrů krevního obrazu měřených automatickými analyzátory, a závažnost průběhu infekce virem SARS-CoV-2 [19].

Cílem předkládané práce bylo ověření prognostického potenciálu CS na vlastní kohortě nemocných s prokázaným onemocněním COVID-19 a srovnání výsledků s jinými známými rizikovými faktory komplikovaného průběhu infekce. Práce diskutuje možnosti využití CS v rutinní praxi v kontextu dynamického rozvoje nových terapeutických modalit a biologie variant viru SARS-CoV-2.

PACIENTI A METODIKA

Práce je retrospektivní popisnou analýzou konsekutivního souboru nemocných s prokázanou infekcí virem SARS-CoV-2, kteří byli vyšetřeni na infekční ambulanci Oddělení urgentního příjmu či hospitalizováni na tzv. covidových odděleních Fakultní nemocnice Olomouc (FN Olomouc) a bylo u nich indikováno vyšetření CS. Onemocnění COVID-19 bylo v souboru nemocných diagnostikováno na základě pozitivního PCR (polymerázová řetězová reakce) testu stěru z nosohltanu. Analýza probíhala v období od 1. 12. 2021 do 28. 2. 2022. Z analýzy byli vyloučeni nemocní s hematologickými či solidními nádorovými onemocněními, aby se eliminoval vliv základního onemocnění a jeho léčby na parametry krevního obrazu. Do hodnocení byli zařazeni jen nemocní, u kterých bylo CS zjištěno při vyšetření na ambulanci, v den přijetí (tzv. den 0) či nejpozději třetí den hospitalizace v souladu s původní publikací Linssen et al [19]. Při opakovaném měření CS v uvedeném časovém hori-

zontu byla analyzována vždy první zjištěná hodnota.

Analyzované parametry komplikovaného průběhu infekce

U nemocných byly hodnoceny demografické ukazatele, komorbidity, vybrané laboratorní veličiny (hodnota CRP a D-dimerů) a parametry závažnosti klinického průběhu onemocnění COVID-19 – vstupní hypoxémie, přítomnost zánětlivé plicní infiltrace, potřeba hospitalizace a intenzivní péče vč. rozsahu ventilační podpory. Komorbidity v souboru nemocných byly kategorizovány jako chronické plicní onemocnění (astma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc), diabetes mellitus (léčený perorálními antidiabetiky nebo inzulinem), kardiovaskulární onemocnění (hypertenzní nemoc, srdeční selhání, arytmie nebo postižení chlopninového aparátu), onemocnění jater, ledvin a kouření tabákových výrobků. Obezita byla definována jako hodnota BMI (body mass index) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Hypoxémie byla v práci definována jako hodnota saturace arteriální krve kyslíkem pod 95 %, zjištěná při měření metodou pulzní oxymetrie na prstech končetin nebo ušním lalůčkou či jako potřeba oxygenoterapie již v přednemocniční péči. Pro diagnózu zánětlivé plicní infiltrace (pneumonie) byl nutný průkaz infiltrativních změn plicního parenchymu na základě zobrazovacích vyšetření plic (rentgenový snímek – RTG S+P nebo CT vyšetření plic). Za provedenou vakcinaci byla považována situace, kdy časový interval mezi onemocněním COVID-19 a dokončením očkovacího schématu podle použité vakcinační látky byl nejméně 14 dní. Nemocní s prokázanou infekcí virem SARS-CoV-2 byli léčeni podle aktuálně platných doporučení vydaných Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a Společností infekčního lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SIL ČLS JEP) [20,21]. Standardem péče u ambulantních nemocných s rizikem komplikovaného průběhu infekce COVID-19 bylo preemptivní po-

Tab. 1. Hodnocené parametry krevního obrazu pro výpočet CS (volně upraveno podle Linssen et al).**Parametry vycházející z celkového počtu leukocytů a poměrů různých subpopulací**

IGLR	poměr nezralých granulocytů k lymfocytům
NLR	poměr neutrofilních granulocytů k lymfocytům
RE-MONO	poměr reaktivních monocytů k monocytům (procento reaktivních monocytů z celkového počtu monocytů)
AS-LYMPH	poměr lymfocytů syntetizujících protilátky k lymfocytům (procento lymfocytů syntetizujících protilátky z celkového počtu lymfocytů)

Parametry vycházející z erytrocytů a jejich prekurzorů

DELTA-He	rozdíl mezi obsahem hemoglobinu v retikulocytech a obsahem hemoglobinu v erytrocytech
NRBC	počet normoblastů (červených jaderných krvinek)
HGB	hladina hemoglobinu
HYPO-He	poměr hypochromních erytrocytů k erytrocytům (procento hypochromních erytrocytů z celkového počtu erytrocytů)

Parametry vycházející z krevních destiček

PLT	počet trombocytů
IPF	počet nezralých krevních destiček (retikulovaných trombocytů)

dání monoklonálních protilátek (do ledna 2022) nebo podání molnupiraviru s ohledem na dominující variantu viru SARS-CoV-2. Hospitalizovaným nemocným s respirační insuficiencí byl podáván remdesivir a kortikosteroidy. Další komplexní podpůrná péče byla indikována podle potřeby v souladu s doporučenými postupy [20,21]. Terapie podávaná v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebyla v práci detailněji analyzována. Komplikovaný průběh infekce byl v práci hodnocený na základě vstupního průkazu zánětlivé plicní infiltrace, potřeby hospitalizace, ventilační podpory a podání remdesiviru. Hospitalizace v rozsahu jednotky intenzivní péče (JIP) byla v práci definována jako potřeba arteficiální ventilace (vysoko-průtoková oxigenační terapie – HFOT nebo umělá plicní ventilace – UPV) či potřeba podávání vazopresorů nebo kontinuálních eliminačních metod. V ostatních případech byla hospitalizace hodnocena jako pobyt na standardním oddělení. Všechna data byla analyzována anonymně, v souladu s vnitřními předpisy FN Olomouc a Helsinskou deklarací.

Metodika výpočtu a analýzy CS

Všechny údaje pro výpočet CS pocházejí z analýzy kompletního krevního obrazu

na automatickém hematologickém analyzátoru Sysmex XN-3100 (Toa Sysmex, Kobe, Japonsko), do kterého byla implementována softwarová licence a nastavený vzorec pro výpočet CS. Analyzátor Sysmex řady XN používají při kompletní analýze krevního obrazu (pro výpočet CS) hodnoty leukocytů a poměrů jejich subpopulací, parametry a subpopulace červené krevní řady a trombocytů. Časová náročnost jednoho vyšetření odpovídá analýze kompletního krevního obrazu s populačním diferenciálním rozpočtem leukocytů, analýzou retikulocytů a fluorescenčně změřených krevních destiček. Analýza nepřesahuje dobu 1 minuty. Tab. 1 ukazuje podrobně hodnocené parametry pro výpočet CS. Hodnota CS pak představuje součet bodů jednotlivých parametrů určených softwarovou analýzou a může se pohybovat v rozmezí 0–28. Metodika měření a analýzy CS byla provedena v souladu s publikací Linssen et al [19]. Následně byla ve sledovaném souboru provedena analýza prediktivního potenciálu komplikovaného průběhu COVID-19 pro podskupiny nemocných s hodnotou CS 0–3, resp. CS 4 a více. Prognostické skóre COVID-19 při použití hodnoty 3 jako *cut-off* správně identifikovalo 70,5 % (95 % CI 66–75) pacientů vyžadujících hospita-

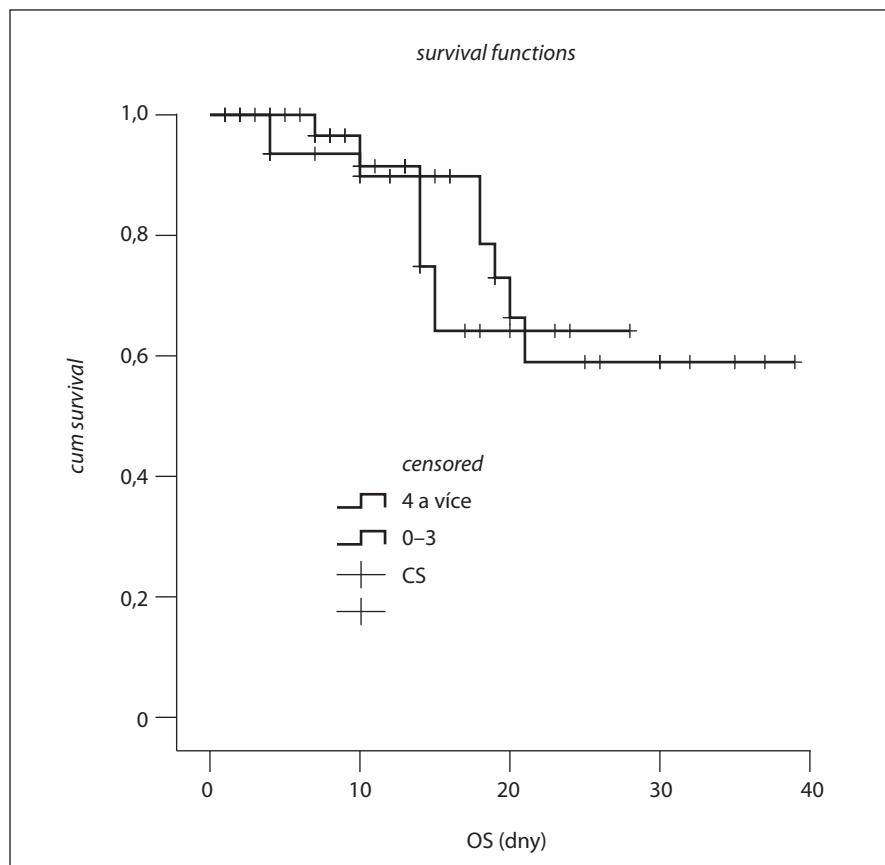
lizaci na JIP nebo ventilační podporu ve dnech 0–3, s citlivostí 62,3 % (95 % CI 55–69), 74,5 % (95 % CI 61–85), 75,6 % (95 % CI 64–85) a 87,0 % (95 % CI 77–94) ve dnech 0, 1, 2 a 3 a 93 % (95 % CI 81–99) ve dni 6 [19].

Statistická analýza

K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Kvantitativní parametry byly porovnány pomocí Mann-Whitneyho U testu, k porovnání kvalitativních parametrů byl použit chí-kvadrát test, resp. Fisherův přesný test. Normalita dat byla posouzena pomocí Shapiro-Wilkova testu. Pro analýzu přežívání byla použita Kaplan-Meierova metoda. Pro odhad statistiky OR pro predikci výskytu pneumonie, exitu nebo nutnosti ventilační podpory HFOT/UPV byla použita logistická regresní analýza. Všechny testy byly prováděny na hladině signifikance 0,05.

VÝSLEDKY**Soubor nemocných**

Analýzovaný soubor tvořilo celkem 76 nemocných, 35 (46,1 %) žen a 41 (53,9 %) mužů, s mediánem věku 59,8 (20,7–91,2) let. Pro kardiovaskulární onemocnění bylo léčeno 47 (61,8 %) nemocných



Graf 1. Celkové přežití v souboru pro nemocné s CS 0–3, resp. ≥ 4 .
CS – covid skóre; OS – celkové přežití (overall survival)

v souboru. Celkem 19 (25,0 %) nemocných mělo diabetes mellitus a 18 (23,7 %) nemocných mělo chronické plicní onemocnění. Renální a jaterní onemocnění byla přítomna u 7 (9,2 %), resp. 5 (6,6 %) nemocných. Celkem až 12 (15,8 %) nemocných kouřilo a 11 (14,5 %) nemocných bylo obezních s BMI ≥ 35 kg/m². Jen 16 (21,1 %) nemocných v souboru bylo bez sledované komorbidit a jednu hodnocenou komorbiditu mělo 29 (38,2 %) nemocných. Naopak 2 a víc přidružených onemocnění bylo zjištěno u 31 (40,8 %) nemocných. Medián počtu komorbidit byl v obou skupinách nemocných s CS 0–3, resp. CS ≥ 4 shodný a rovný 1. Hodnota CS byla celkem u 30 (39,5 %) nemocných hodnocena v den vyšetření na ambulanci, resp. přijetí k hospitalizaci (tj. den 0). U 29 (38,2 %) a 6 (7,9 %) nemocných pak první, resp. druhý den hospitalizace. Celkem u 11 (14,5 %) nemocných byla hodnota CS určena až třetí den hospitalizace.

Vstupní nálezy

Při prvním vyšetření ve FN Olomouc byla celkem u 46 (60,5 %) nemocných zjištěna hypoxémie. Normální hodnoty saturace měřené pulzním oxymetrem byly zjištěny jen u 30 nemocných (39,5 %). Hodnota CRP byla u 76 nemocných v rozsahu 4–322,6 mg/l (medián 67,2 mg/l). Medián hodnoty D-dimerů byl u 68 nemocných s dostupnými údaji 1083,5 (175–115 467) μ g/l. Zobrazovacími vyšetřeními byla zánětlivá plicní infiltrace při vstupním vyšetření zjištěna u 52 (68,4 %) nemocných. Celkem 19 (25,0 %) nemocných v souboru bylo očkováno proti COVID-19, přičemž jen 3 nemocní dostali tzv. posilující dávku vakcíny. U 9 (11,8 %) pacientů nebyl vakcinační status známý. Hodnota CS při prvním vyšetření byla u nemocných v souboru v rozmezí 0–17 (medián 1). Celkem 44 (57,9 %) nemocných mělo hodnotu CS v rozmezí 0–3 a 32 (42,1 %) nemocných mělo hodnotu CS 4 a více.

Hospitalizace a terapie

Celkem 20 (26,3 %) nemocných bylo léčeno ambulantně, naopak 56 (73,7 %) nemocných ve sledovaném souboru vyžadovalo hospitalizaci. Terapie v rozsahu standardního oddělení byla poskytnuta 22 (28,9 %) nemocným. Medián délky hospitalizace u 18 nemocných na standardních lůžkách určených pro nemocné s COVID-19 ve FN Olomouc byl 6,5 (3–22) dne. Celkem 4 nemocní byli po iniciálním vyšetření ve FN Olomouc hospitalizováni v jiném zdravotnickém zařízení. Celkem 34 (44,7 %) nemocných bylo hospitalizováno na jednotkách intenzivní a resuscitační péče ve FN Olomouc. Délka hospitalizace byla v rozsahu 5–36 dní (medián 15 dní). Invasivní formy ventilační podpory (HFOT, UPV) vyžadovalo celkem 33 (43,4 %) nemocných. Remdesivir byl podán u 12 (15,8 %) nemocných ve sledovaném souboru. U stejného počtu nemocných nebyl údaj o možném použití remdesiviru z dokumentace dostupný.

Mortalita

Celkem 13 (17,1 %) nemocných ve sledovaném souboru zemřelo. Respirační selhání při COVID-19 bylo příčinou úmrtí u 11 (84,6 %) nemocných. U dvou nemocných byla příčinou úmrtí kombinace komorbidit, vysokého věku a jiných infekčních komplikací – gangréna prstu, resp. močová infekce. Infekce virem SARS-CoV-2 neměla na úmrtí u těchto nemocných významný podíl. Celkové přežití v souboru nemocných nebylo statisticky významně asociováno s hodnotou CS ($p = 0,817$). Graf 1 ukazuje celkové přežití pro podskupiny nemocných s CS 0–3, resp. 4 a více.

Prediktivní potenciál CS

Věkový rozdíl ve skupinách nemocných s hodnotou CS 0–3, resp. 4 a více nebyl statisticky významný (medián 58,5 vs. 65,0 let; $p = 0,067$). Nemocní s hodnotou CS 4 a více měli vstupně signifikantně vyšší hodnoty CRP (medián 132,6 vs. 36,9 mg/l; $p < 0,0001$) a D-dimerů (medián 2006,0 vs. 594,5 μ g/l; $p < 0,0001$).

Tab. 2. Přehled srovnání vybraných parametrů ve skupinách nemocných s CS 0–3, resp. ≥ 4.

Parametr	CS 0–3	Počet hodnot ¹	CS ≥ 4	Počet hodnot ¹	p
počet nemocných	44	–	32	–	–
věk medián (min–max) [roky]	58,5 (20,7–91,2)	44	65,0 (24,0–89,7)	32	0,067
D-diméry medián (min–max) [μg/l]	594,5 (175–17020)	36	2006,0 (446–115467)	32	< 0,0001
CRP medián (min–max) [mg/l]	36,9 (4–199,6)	44	132,6 (10,1–322,6)	32	< 0,0001
vstupní hypoxémie	17 (38,6 %)	44	29 (90,6 %)	32	< 0,0001
vstupně pneumonie	21 (47,7 %)	44	31 (96,9 %)	32	< 0,0001
potřeba HFOT/UPV	9 (20,5 %)	44	24 (75,0 %)	32	< 0,0001
podání remdesiviru	7 (17,1 %)	41	5 (21,7 %)	23	0,742
vakcinace	14 (31,8 %)	44	5 (21,7 %)	23	0,385
rozsah péče – ambulance	20 (45,5 %)	44	0 (0 %)	32	< 0,0001
rozsah péče – standardní oddělení	15 (34,1 %)	44	7 (21,9 %)	32	0,246
rozsah péče – JIP	9 (20,5 %)	44	25 (78,1 %)	32	< 0,0001
délka hospitalizace medián (min–max) [dny]	10 (3–18)	22	15 (4–36)	30	0,025
úmrť	5 (11,4 %)	44	8 (25,0 %)	32	0,119

¹ počet dostupných hodnot pro daný parametr; CRP – C-reaktivní protein; CS – covid skóre; HFOT – vysoko-průtoková oxygenační terapie; JIP – jednotka intenzivní péče; UPV – umělá plicní ventilace

Vstupně u nich byla také významně častěji zjištěna zánětlivá plicní infiltrace a hypoxémie (96,9 vs. 47,7 %; $p < 0,0001$, resp. 90,6 vs. 38,6 %; $p < 0,0001$). Pravděpodobnost postižení plic zánětlivou infiltrací byla při CS 4 a více 33,9× vyšší než při CS do 3 (95 % CI: 4,3–271; $p = 0,001$). Podíl očkovaných nemocných ve skupinách s hodnotou CS 0–3 a ≥ 4 byl bez statisticky významných rozdílů (31,8 vs. 21,7 %; $p = 0,385$). Nemocní s vyšší hodnotou CS (≥ 4) významně častěji vyžadovali péči za hospitalizace (100,0 vs. 54,6 %; $p < 0,0001$) a z toho signifikantně častěji na JIP (78,1 vs. 20,5 %; $p < 0,0001$) než nemocní s hodnotou CS 0–3, kteří naopak v případě potřeby hospitalizace byli častěji hospitalizováni na standardních odděleních (34,1 vs. 21,9 %; $p = 0,246$). Potřeba podání remdesiviru byla v obou skupinách (CS 0–3 resp. ≥ 4) srovnatelná (17,1 vs. 21,7 %; $p = 0,742$), avšak nemocní s hodnotou CS ≥ 4 významně častěji vyžadovali HFOT či UPV (75,0 vs. 20,5 %; $p < 0,0001$). Pravděpodobnost potřeby ventilační podpory

(HFOT nebo UPV) byla při CS 4 a více celkem 11,7× vyšší než při CS do 3 (95 % CI: 3,9–34,5; $p < 0,0001$). Délka hospitalizace byla signifikantně kratší ve skupině nemocných s hodnotou CS 0–3 (medián 10 vs. 15 dní; $p = 0,025$). Bez ohledu na kauzální vztah ke COVID-19 byla ve skupině nemocných s hodnotou CS ≥ 4 (25,0 vs. 11,4 %; $p = 0,119$) pozorována vyšší mortalita. Pravděpodobnost úmrť byla při hodnotě CS 4 a více 2,6× vyšší než při CS do 3 (95 % CI: 0,8–8,9; $p = 0,127$). Tab. 2 přináší přehled srovnání vybraných parametrů ve skupinách nemocných s CS 0–3, resp. ≥ 4.

DISKUZE

Práce přináší pilotní zkušenosti s využitím CS v predikci komplikovaného průběhu onemocnění COVID-19. Ve srovnání s jinými skórovacími systémy je podstatné, že všechny nezbytné vstupní údaje pro výpočet CS pocházejí z automatizované softwarové analýzy kompletního krevního obrazu, tedy celosvětově nejběžnějšího rutinně používaného

základního krevního testu. Od začátku pandemie bylo postupně představeno několik modelů rizikové stratifikace, jejichž cílem měla být identifikace nemocných s rizikem komplikovaného průběhu onemocnění a potřebou intenzivní péče. Některé prognostické systémy byly založeny na stratifikaci na základě jednoho rizikového faktoru, jiné skórovací systémy naopak hodnotily několik parametrů současně. Příkladem komplexního hodnocení rizikových faktorů je prognostický model CIRC (*COVID-19 Inpatient Risk Calculator*) analyzující kromě demografických údajů rovněž laboratorní parametry krevního obrazu, reaktanty akutní fáze, vybrané renální a jaterní funkce i klinický obraz a komorbiditu podle CCI (*Charlson Comorbidity index*) [4,22]. Jiný skórovací systém – LUCAS (*Lymphocyte, Urea, CRP, Age, Sex*) hodnotil jen 5 parametrů, avšak k predikci 60denní hospitalizační mortality vyžadoval speciální aplikaci pro výpočet [23]. Použití komplikovaných skórovacích systémů vyžadujících velké

množství vstupních dat a/nebo speciálních programů k analýze se však ukázalo pro rutinní praxi jako nevhodné. CS je na rozdíl od výše uvedených stratifikačních systémů vypočítán přímo analyzátořem krevního obrazu, a nepředstavuje tak další zátěž pro indikujícího zdravotníka.

Medián věku ve skupině nemocných s hodnotou CS ≥ 4 byl ve srovnání se skupinou s CS 0–3 statisticky nevýznamně vyšší (65,0 vs. 58,5 let; $p = 0,067$). Ve skupině s CS ≥ 4 byl však klinický průběh infekce signifikantně závažnější, s vyšší potřebou hospitalizace a ventilační podpory, i když medián počtu komorbidit byl v obou skupinách stejný. Toto pozorování potvrzuje prognostický význam vyššího věku na průběh onemocnění COVID-19. U starších nemocných lze předpokládat vyšší pravděpodobnost komplikovaného průběhu ve srovnání se soubory mladších nemocných právě z důvodu kumulace dalších rizikových faktorů jako komorbidit či orgánové dysfunkce [4]. Vzhledem k vyšší pravděpodobnosti komplikovaného průběhu a častější potřebě lékařské péče tak starší nemocní představují dominantní populaci v publikovaných souborech. Medián věku v našem souboru byl 59,8 (20,7–91,2) let, a byl tak srovnatelný s jinými publikovanými soubory [4,15,19,24].

Nemocní s CS ≥ 4 měli ve sledovaném souboru signifikantně vyšší hodnoty CRP a D-dimerů při vstupním vyšetření. Prognostický význam CRP a D-dimerů v predikci závažného průběhu infekce potvrdily již dřívější práce [15,16]. V naší sledované kohortě byl vstupně zjištěn vysoký podíl nemocných se zánětlivou plicní infiltrací. Celkem až 52 (68,4 %) ze 76 nemocných mělo vstupně potvrzené poškození plicního parenchymu na základě zobrazovacích vyšetření. Např. Toussie et al navrhli predikci na základě RTG S+P snímků, kdy každá plíce byla rozdělena na 6 plicních polí a rozsah poškození každého plicního pole byl hodnocen 0 (nepoškozený okřsek) až 2 body (výrazné infiltrativní změny). Součet bodů za 12 plicních polí pak nabýval hodnoty 0–24. Ve skupině nemocných ve

věku 21–50 let bylo skóre 2 a více při přijetí signifikantně asociováno s potřebou hospitalizace ($p < 0,001$) a skóre 3 a více u hospitalizovaných nemocných pak s nutností intubace ($p = 0,002$) [25].

Analýza CS byla ve FN Olomouc zahájena od 1. 12. 2021, kdy dominantní variantou viru SARS-CoV-2 byla varianta *delta*, charakteristická vyšší tendencí k plicnímu poškození ve srovnání s variantou *omicron*, která se šířila v průběhu jarní vlny roku 2022 [7,26,27]. I většina skórovacích systémů byla adaptována ze souborů nemocných v době dominance variant viru s vyšší afinitou k plicnímu poškození [4,25,27]. Použití jednotlivých stratifikačních systémů v době dominující varianty viru s jinou biologii chování proto může vést ke zkreslení výsledků. Další komplikací jsou v čase se měnící terapeutické modalit a možnosti prevence komplikovaného průběhu infekce, zejména vývoj účinných antivirových a očkování. Celkem jen 19 (25,0 %) nemocných v našem souboru bylo očkovaných a až 57 (75,0 %) nemocných vakcinaci nepodstoupilo nebo údaj nebyl dostupný. Četné práce však prokázaly vliv vakcinace a post-infekční imunity na méně závažný průběh infekce [7,27]. Dalším faktorem vedoucím ke snížení potřeby hospitalizace a infekční mortality bylo podání tzv. posilující (booster) dávky vakcíny. Rozsáhlá studie ze Spojených států amerických referovala 125 případů průlomové infekce virem SARS-CoV-2 na 10 000 participantů, kteří dostali posilovací dávku vakcíny. Potřeba hospitalizace pro COVID-19 pneumonii či úmrtí byla zjištěna jen u 8,9 případů na 10 000 participantů. Celkem až 68,4 % z více než 1,6 milionu účastníků studie mělo ≥ 65 let a až 70,4 % účastníků mělo významnou komorbiditu [28]. Jen 3 (15,8 %) z 19 očkovaných nemocných dostali posilovací dávku vakcíny. Nízké zastoupení vakcinovaných nemocných v prezentovaném souboru může proto vysvětlovat častou potřebu hospitalizace (73,7 %) a arteficiální ventilační podpory (43,4 %). Trend vyššího zastoupení očkovaných ve sku-

pině s hodnotou CS 0–3 ve srovnání s CS ≥ 4 (31,8 vs. 21,7 %; $p = 0,385$) byl však patrný i v našem souboru nemocných. Můžeme tedy usuzovat, že dříve vyvinuté stratifikační modely pro komplikovaný průběh a infekční mortalitu by při současných znalostech problematiky a možnostech prevence a terapie vedly k neadekvátnímu nadhodnocení nepříznivé prognózy.

Limitací práce jsou její retrospektivní charakter, nízký počet zařazených pacientů v pilotní studii i měnící se doporučení pro terapii infekce vyvolané virem SARS-CoV-2 v průběhu sledovaného období, podobně jako změna dominující varianty viru a vliv předchozí vakcinace či post-infekční imunity. Primárním cílem skórovacích systémů byla časná identifikace nemocných s rizikem komplikovaného průběhu, která měla usnadnit management a distribuci pacientů v době vrcholu jednotlivých vln pandemie. Byla představena celá řada stratifikačních systémů, avšak rutinní použití v klinické praxi je často velmi limitováno pro jejich složitost. V tomto ohledu představuje CS jednoduchý, snadno dostupný a plně přístrojově vypočítaný parametr, který může pomoci v prognostické stratifikaci nemocných s infekcí virem SARS-CoV-2. Bude však potřebný další výzkum ke zhodnocení prognostického potenciálu v kontextu nových terapeutických modalit a variant viru s různou biologii chování. Metodika hodnocení hemocytometrických změn v krevním obraze, měřených pomocí automatických analyzátořů, tak představuje nové možnosti diagnostiky a stratifikace i u jiných infekčních onemocnění, kdy diagnostika není zaměřena na průkaz infekčního agens, ale vychází z hodnocení imunitní odpovědi jedinice na patogenní stimul. Potenciál metodiky a možnosti uplatnění v klinické praxi tak budou zcela jistě předmětem dalších výzkumů [17].

ZÁVĚR

Práce prokázala prognostický potenciál CS v predikci komplikovaného průběhu onemocnění s potřebou hospitali-

zace a ventilační podpory u nemocných s infekcí virem SARS-CoV-2. Stratifikační potenciál CS byl srovnatelný s jinými známými rizikovými faktory závažného průběhu COVID-19. Vždy je však nutné hodnotit výsledek v kontextu dalších rizikových faktorů na straně nemocného, použitých preventivních a terapeutických modalit i dominující varianty viru.

Literatura

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–544.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):286–287.
- da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7–8):377–382.
- Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, et al. Patient trajectories among persons hospitalized for COVID-19: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):33–41.
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov.* 2020;10:935–941.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study. *Lancet.* 2022;399:1303–1312.
- Šmíd M, Berec L, Příbylová L, et al. Protection by vaccines and previous infection against the omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis.* 2022;226(8):1385–1390.
- Shang L, Lye DC, Cao B. Contemporary narrative review of treatment options for COVID-19. *Respirology.* 2021;26(8):745–767.
- Wen W, Chen C, Tang J, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54(1):516–523.
- Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1293–1302.
- Weinbergerová B, Kabut T, Mayer J. Efektivita kombinace monoklonálních protilátek tixagevimab-cilgavimab v prevenci a léčbě pacientů s vysokým rizikem rozvoje COVID-19. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2022;28(4):1–7.
- Vita S, Rosati S, Ascoli Bartoli T, et al. Monoclonal antibodies for pre- and postexposure prophylaxis of COVID-19: review of the literature. *Pathogens.* 2022;11(8):882.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028.
- Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* 2020;509:91–94.
- Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256744.
- Li J, Wang L, Liu C, et al. Exploration of prognostic factors for critical COVID-19 patients using a nomogram model. *Sci Rep.* 2021;11(1):8192.
- Prodjosoewojo S, Riswari SF, Djauhari H, et al. A novel diagnostic algorithm equipped on an automated hematology analyzer to differentiate between common causes of febrile illness in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(3):e0007183.
- Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J.* 2021;120(14):2838–2847.
- Linssen J, Ermens A, Berrevoets M, et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife.* 2020;9:e63195.
- Štefan M, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. COVID-19: diagnostika a léčba. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2021;27(2):61–87.
- WHO. WHO therapeutics and COVID-19: living guideline. [Publikováno 22.4.2022]. Dostupné na: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1419047/retrieve>
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245–1251.
- Ray S, Banerjee A, Swift A, et al. A robust COVID-19 mortality prediction calculator based on Lymphocyte count, Urea, C-Reactive Protein, Age and Sex (LUCAS) with chest X-rays. *Sci Rep.* 2022;12(1):18220.
- Šušol O, Hájková B, Mihályová J, et al. Prvních 50 COVID-19 pozitivních pacientů na Klinice hematonekologie Fakultní nemocnice Ostrava v roce 2020. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2021;27(4):323–329.
- Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, et al. Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle-aged adults with COVID-19. *Radiology.* 2020;297(1):E197–E206.
- Čerňan M, Sztokowski T, Minařík J, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with haematologic malignancies – the first single-centre experience from the Czech Republic. *Life (Basel).* 2022;12(8):1184.
- Lee JE, Hwang M, Kim YH, et al. SARS-CoV-2 variants infection in relationship to imaging-based pneumonia and clinical outcomes. *Radiology*; publikováno elektronicky 27. září 2022. DOI: 10.1148/radiol.221795.
- Kelly JD, Leonard S, Hoggatt KJ, et al. Incidence of severe COVID-19 illness following vaccination and booster with BNT162b2, mRNA-1273, and Ad26.COV2.S vaccines. *JAMA.* 2022;328(14):1427–1437.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

MČ – hlavní autor, analýza dat, sepsání první a finální verze manuskriptu
 JJ – spoluautor, sběr a analýza dat, metodika měření, měření vzorků
 JK – analýza dat, měření vzorků
 JZ – statistická analýza, kritická revize rukopisu
 TS, TP – kritická revize rukopisu

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.

DEDIKACE

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a IGA_LF_UP_2023_005.

Do redakce doručeno dne: 5. 12. 2022.

Přijato po recenzi dne: 9. 3. 2023.

MUDr. Martin Čerňan, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika

LF UP a FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

77 900 Olomouc

e-mail: martin.cernan@fnol.cz