ko u dospělých, i u řady dětí, které prodělaly covid-19, se vyskytuje kognitivní dysfunkce, bolesti hlavy, únava a další příznaky. Tyto děti mají zvýšené riziko plicní embolie, myokarditidy a kardiomyopatie, tromboembolických příhod i dalších závažných stavů jako je selhání ledvin. Poruchy imunity, které u značné části pacientů doprovázejí postcovidový syndrom, lze charakterizovat jako kombinaci perzistující aktivace vrozené imunity (prozánětlivý stav) a poruchy adaptivní imunity (například dysfunkce T-lymfocytů, nedostatečná synchronizace buněčné a protilátkové imunity), navíc u některých pacientů se známkami reaktivace latentně v organismu perzistujících virů, například viru Ebstein-Barrové (EBV). Tyto změny mohou nepříznivě ovlivnit obranu proti novým virovým a bakteriálním infekcím a je třeba s nimi počítat při volbě preventivní a léčebné strategie (2).

Hlavní mechanismy dysregulace imunity u postcovidových stavů

Perzistující aktivace zánětlivého procesu

U pacientů, kteří prodělali covid-19 (bez ohledu na závažnost průběhu samotného onemocnění) byly zaznamenány trvale zvýšené hladiny systémových prozánětlivých markerů jako je interleukin 6 (IL-6), C reaktivní protein (CRP) a změny v populacích monocytů a neutrofilů, které naznačují přetrvávající aktivaci vrozené imunity. Byla prokázána i souvislost mezi mírou zvýšení zánětlivých markerů a délkou symptomů i horším klinickým obrazem. Studie popisují aktivaci inflamasomu, perzistenci zánětlivé signalizace a zvýšené exprese receptorů PD-1 a TIM-3 na lymfocytech v postcovidovém období; tato zvýšená exprese je charakteristická pro chronické virové infekce (3). Perzistence virového antigenu v orgánech může udržovat zánět nízkého stupně, který podporuje dysregulaci imunitních drah, přispívá k symptomům multiorgánového charakteru a zvyšuje vnímavost k dalším infekcím (4, 5, 6).

Porucha buněčné imunity

Prodělání covidu-19 může indukovat dlouhodobé změny složek buněčné imunitní odpovědi. Výzkum ukázal výrazné snížení počtu lymfocytů jako celku, ale i jejich typů (např. CD4+ T buněk, CD8+ T buněk, NK buněk) u pacientů s postcovidovým syndromem. Mění se i kvalita a funkční stav imunitních buněk. Některé oblasti vrozené imunity mohou být současně hyperaktivní i funkčně dysregulované. V souvislosti s postcovidovým syndromem byla dokumentována zvýšená exprese checkpointových markerů (PD-1, CTLA-4, TIM-3) na CD8+ i CD4+ T-lymfocytech a snížená funkčnost těchto buněk (5, 7). Tyto změny vedou k funkčnímu „vyčerpání" T-lymfocytů, což může oslabit schopnost rychlé odpovědi na nové virové výzvy nebo vést reaktivaci latentních virů. Byla dokumentována i hyporesponzivita monocytů a další změny buněčné imunity (3).

Porucha protilátkové odpovědi

U řady pacientů byla v postcovidové fázi prokázána nejen dysfunkce B-lymfocytů, a tím i porucha produkce protilátek, ale i nedostatečná koordinace mezi T- a B-lymfocyty. U části pacientů byla popsána nerovnováha mezi titry protilátek a jejich neutralizační kapacitou či schopností spolupracovat s Th lymfocyty. Může být současně zvýšená humorální aktivita (vysoké titry protilátek), přesto s nedostatečnou buněčnou podporou. Tento nesoulad oslabuje efektivní clearing virů a tvorbu kvalitní de-novo odpovědi proti novým patogenům. Tato dysfunkce může přispívat ke snížené ochraně proti novým infekcím (3, 7).

Autoimunitní mechanismy a autoprotilátky

U pacientů, kteří prodělali covid-19, byly detekovány různé autoprotilátky (např. antinukleární nebo protilátky proti interferonům typu I). Autoprotilátky lze v určité míře nalézt i u zdravých, ale u osob po prodělaném covidu-19 byly zjištěny vyšší hladiny ve srovnání s kontrolami. I tento patologický mechanismus oslabuje fyziologickou účinnost imunity (7).

Virová perzistence a reaktivace latentních virů

Přibývají důkazy, že u části pacientů v postcovidové fázi dochází k perzistenci antigenu viru SARS-CoV-2 v tkáních. Tato perzistence může dlouhodobě vyčerpávat imunitní systém (4). Současně byla popsána vyšší frekvence reaktivace latentně perzistujících virů, například u pacientů s únavovým fenotypem postcovidového syndromu (1, 4, 5). Některé studie svědčí pro význam role reaktivace EBV jako možného faktoru přispívajícího k únavovému syndromu (3).

Mikrobiom, bariérová dysfunkce a neuroimunitní reakce

SARS-CoV-2 může narušit složení střevní mikrobioty a integritu slizniční bariéry, což vede ke zvýšené translokaci mikrobiálních produktů a stimulaci systémového zánětu. Interakce mezi střevní mikrobiotou, imunitou a nervovou soustavou může přispívat k neurozánětu, rizikovému faktoru neurologických kognitivních symptomů long covidu. Porucha mikrobiomu a narušení bariérové funkce je další faktor, který přispívá k oslabení imunity, včetně obrany proti infekcím (4, 6, 8).

Projevy imunitní dysregulace, prevalence, časový faktor

Imunitní poruchy díky své komplexnosti nemají vždy stejné klinické projevy, ale některé fenotypy korelují s určitými klinickými obrazy (fenotypy) postcovidového syndromu. Například únavový fenotyp je často spojován s vyššími markery zánětu, vyčerpáním T-lymfocytů a reaktivací EBV (3, 7). Respirační fenotyp (dyspnoe, kašel, opakované infekce) může být důsledkem přetrvávající plicní zánětlivé odpovědi, alveolární dysregulace a snížené lokální imunity. Neurologicko-kognitivní fenotyp: příznaky jako „mozková mlha" (brain fog), poruchy paměti a pozornosti mohou být způsobeny a podporovány systémovým zánětem a imunitními změnami v centrálním nervovém systému (5, 6). U části pacientů vznikají nové autoimunitní projevy (např. artralgie, kožní symptomy), které mohou souviset s detekovanými autoprotilátkami (5). Významná je zvýšená náchylnost k infekcím, která je projevem imunitní dysregulace a není vázaná na určitý příznakový fenotyp. Může se projevovat i u pacientů, kteří prodělali covid-19 a nemají výraznou jinou sympto-