kapitola 45

Patologie vybraných systémových infekcí – 1

COVID-19 a další koronavirové infekce

Josef Zámečník

recenze: Milan Trojánek

ONLINE AKTUALIZACE

verze 2 – listopad 2020

Jsme si vědomi, že rozsah a hloubka tohoto článku neodpovídá standardnímu textu z naší učebnice patologie. Spíše se touto cestou snažíme studentům poskytnout k aktuálnímu tématu, které už delší dobu výrazně ovlivňuje naše životy, důvěryhodné odborné informace. Věříme, že až se situace znormalizuje, zbudou po tomto koronavirovém textu v druhém vydání učebnice jen dva až tři odstavce.

KORONAVIROVÉ INFEKCE

Koronaviry (**CoV**) jsou obalené jednovláknové RNA viry velikosti 70–120 nm. Své označení získaly díky charakteristickým hrotovitým výběžkům na svém povrchu, které v obrazu elektronového mikroskopu připomínají věnec či korunu (lat. corona – věnec). Jedná se o patogeny, které běžně infikují různé obratlovce, včetně lidí, netopýrů (ti jsou nejspíše hlavním rezervoárem těchto virů), ptáků, hadů, myší a dalších divoce žijících zvířat.

V posledních dvou desetiletích svět zažil tři vlny zcela nových koronavirových nákaz, které způsobily značné globální problémy i zděšení.

Od poloviny šedesátých let minulého století bylo postupně identifikováno sedm lidských CoV:

- **Běžné lidské koronaviry** (typy 229E, OC43, NL63 a HKU1) mají relativně nízkou virulenci a obvykle způsobují mírné infekce horních cest dýchacích. CoV typu 229E a OC43 jsou zodpovědny za 15-30 % běžných respiračních nákaz (běžné nachlazení, rýma). Jednou za několik let se však objevují virulentnější kmeny, které mohou způsobit i infekce dolních cest dýchacích.
- **Vysoce patogenní koronaviry** – tyto nové lidské koronaviry původně způsobovaly infekce zvířat a po přenosu ze zvířat na člověka (tzv. spillover) způsobily různě rozsáhlé epidemie. Patří sem SARS-CoV (epidemie z roku 2003), MERS-CoV (epidemie z let 2012–2013) a nejnověji SARS-CoV-2 (původně označovaný jako tzv. nový koronavirus – 2019-nCoV) způsobující pandemii onemocnění COVID-19 v letech 2019 a 2020. Klinický obraz infekcí těmito CoV je pestrý – od téměř asymptomatického stavu, přes mírný průběh s obrazem běžných katarálních zánětů dýchacích cest, až po těžký průběh s postižením plicního parenchymu intersticiální pneumonií, rozvojem ARDS a septického šoku s vysokou smrtností. Nakažlivost i poměrné zastoupení jednotlivých forem tíže klinického průběhu se mezi infekcemi jednotlivými koronaviry liší. K rychlému šíření těchto nových infekcí přispívá jednak chybění komunitní imunity vůči novému patogenu přenesenému ze zvířat, jednak celosvětový rozmach cestování a osobní letecké dopravy.

Poznámka: Faktorem udávajícím nakažlivost nemoci je tzv. **reprodukční faktor** – $\mathbf{R_0}$ (též BRN – „basic reproduction number“), tedy to, kolik dalších lidí z vnímavé populace se průměrně infikuje od jednoho nemocného za celé infekční období. Obecně platí, že jestliže je číslo vyšší než jedna, bude počet nakažených růst; pokud bude nižší, nákaza sama nakonec odezní. Na výslednou výši faktoru R_0 konkrétní infekce mají vliv čtyři činitele: délka období, po které je pacient infekční, příležitost k šíření, pravděpodobnost přenosu a citlivost vůči infekci.

Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1

SARS

EPIDEMIOLOGIE. Epidemie SARS („*severe acute respiratory syndrome*") vypukla v provincii Kuang-tung v jižní Číně v listopadu 2002 a onemocnění se rozšířilo do mnoha zemí v jihovýchodní Asii (tisíce případů byly hlavně v Číně a Hong Kongu), Severní Americe (stovky nakažených v Kanadě), Evropě (Velká Británie, Irsko) a Jižní Africe. Za rezervoárová zvířata SARS-CoV se považují cibetky a netopýři. Onemocnění s inkubační dobou 2-7 dní se přenášelo kapénkovou cestou a přímým kontaktem s nemocným nebo infikovanými předměty. Nemocní byli nejvíce nakažliví ve druhém týdnu po začátku klinických obtíží a nosičství viru přetrvávalo i více než 10 dní během rekonvalescence.

Infekce měla vysokou nakažlivost – R_0 se blížil 4 (pro představu – sezonní chřipka mívá tento ukazatel mezi 1,3–1,8, ale například spalničky až 18). Onemocněli zejména starší lidé a osoby, které o ně pečovaly – kromě rodinných příslušníků byli zvláště ohroženou skupinou zdravotníci.

Celkem došlo k nakažení více než 8 tisíc osob ve 37 zemích a virus způsobil 774 úmrtí. Celková smrtnost infekce byla 9,5 %. Poslední případ infekce v rámci epidemie SARS-CoV byl zaregistrován v září 2003. Virus ale nebyl eradikován (od té doby byly v Asii zaznamenány ojedinělé případy, včetně laboratorních nákaz) a epidemie má tedy potenciál vypuknout znovu.

PATOLOGIE. Zhruba polovina případů onemocnění probíhala ve formě virové (intersticiální/lymfocytární) pneumonie, často komplikované ARDS. Příčiny rozsáhlého poškození plic u této infekce nejsou dosud jasné; bylo prokázáno, že souvisely s vysokou iniciální virovou náloží. Virus nejevil ve tkáni žádné specifické cytopatické efekty, jen u některých pacientů byly pozorovány obrovské mnohojaderné buňky (avšak bez virových inkluzí).
V reakci na infekci byla v organismu u prognosticky nepříznivých případů pozorována extenzivní produkce prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, IL-12, IFN-γ a TGF-β) a chemokinů (CCL2, CXCL9, CXCL10 a IL-8) – tato cytokinová bouře vedla následně k rozvoji sepse a šokového stavu.

KLINICKÝ PRŮBĚH. Onemocnění mělo v asi polovině případů lehký průběh – horečka, bolesti hlavy s kašlem. V druhé polovině případů nemoc klinicky probíhala ve formě těžké atypické pneumonie s rychlým rozvojem syndromu dechové tísně. U zhruba 10 % případů se vyskytl i průjem. Nejhůře postiženy byly starší osoby, v jejichž populaci měla nemoc až 50% smrtnost.

MERS

O devět let později (v roce 2012) se na Středním východě, konkrétně v Saúdské Arábii, objevil nový koronavirus, který také způsobuje onemocnění dýchacích cest a dostal název MERS-CoV (MERS – „*Middle East respiratory syndrome*"). Celkem onemocnělo více než 1000 osob – většina v Saúdské Arábii a ve Spojených arabských emirátech. Do Evropy bylo importováno jen několik ojedinělých případů.

Za primární rezervoár jsou považováni velbloudi, ale také netopýři. MERS se šíří přímým kontaktem s těmito zvířaty – buď přímo s velbloudem (farmáři, veterináři), ale také nepřímo, např. konzumací velbloudího mléka či masa. Přenos mezi lidmi je možný, je ale spíše výjimečný, a tedy není ani známo období nakažlivosti u člověka.

Po inkubační době přibližně pěti dní se začnou projevovat nespecifické příznaky (horečka), poté ale mnoho pacientů rozvine virovou pneumonii, která se může komplikovat rozvojem ARDS a septického šoku. Kontrolu nad MERS usnadnila relativně nízká nakažlivost MERS-CoV (R_0 je zhruba 1). Riziko nákazy však ani po odeznění epidemie zcela nevymizelo.

I přes relativně nízkou nakažlivost a relativně nízký počet nakažených je tato choroba významná zejména svojí vysokou smrtností, která dosahovala až 35 %.

COVID-19

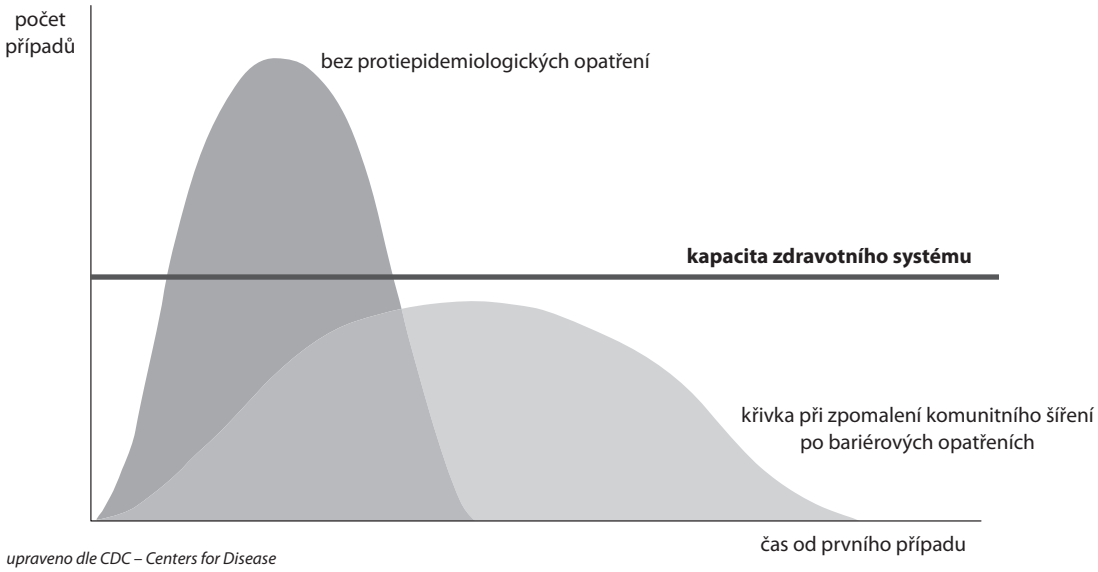
30. prosince 2019 byl ve Wu-chanu v Číně ohlášen klastr pacientů s pneumonií neznámé etiologie (onemocnění však zřejmě probíhalo v regionální populaci už delší dobu – recentní studie ukázala, že virus cirkuloval v populaci už mezi 6. říjnem a 11. prosincem 2019). O týden později byl ve vzorcích odebraných těmto pacientům detekován nový koronavirus – byl provizorně označen jako nový koronavirus 2019 (2019-nCoV). Mezinárodní výbor pro taxonomii virů později přejmenoval prozatímně pojmenovaný virus na **SARS-CoV-2** a WHO dalo onemocnění způsobeným tímto novým koronavirem 11. února 2020 oficiální název **covid-19** (Corona Virus Disease 2019).

V té době ještě nebylo zcela zřejmé, že lidstvo stojí na pokraji jedné z největších globálních epidemiologických a následně i ekonomických a sociálních krizí moderní historie – ty se plně projevily lavinovitě v průběhu následujících měsíců.

V souhrnu následujícího textu lze konstatovat, že ze současně dostupných informací se jedná o nemoc s poměrně vysokou nakažlivostí (asi 2x vyšší než sezónní chřipka – $R_0 \cong 2{,}5–2{,}8$), u které má ale naprostá většina případů (nejméně 90 %) mírný průběh bez komplikací nebo jsou zcela asymptomatické. Tato fakta mají v sobě dobrou zprávu – minimálně u devíti z deseti nakažených probíhá nemoc mírně. Ale zároveň také špatnou zprávu – až desetina případů vyžaduje lékařskou péči, z nich asi až 20 % umělou plicní ventilaci nebo mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO), a dle současných údajů u zhruba 0,5–1 % nakažených končí nemoc úmrtím. To je 5–10x více než u sezónní chřipky; letalitu ale ovlivňuje řada faktorů, včetně regionální dostupnosti lékařské péče.

Z epidemiologického pohledu je významné, že se infekce šíří náhle v jeden časový okamžik v populaci bez komunitní imunity k patogenu (virus je v populaci zcela

www.ucebnice-patologie.cz
Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1



upraveno dle CDC – Centers for Disease Control and Prevention, USA

Obr. 45-S1. Srovnání nárůstu případů onemocnění bez protiepidemiologických opatření oproti situaci při zavedení bariérových opatření.

nový), a tak i pouhá 2 % náhle vzniklých komplikovaných průběhů nemoci mohou při vysoké nakažlivosti choroby rychle způsobit kolaps lékařské péče. Pokud by došlo v ČR během krátké doby k náhlému nekontrolovanému promoření vnímavé populace (předpokládá se třetina až polovina celkové populace) touto novou infekcí, vyžadovaly by v krátkém časovém intervalu desítky tisíc pacientů v ČR intenzivní lékařskou péči, což je daleko za možnostmi i těch nejvyspělejších zdravotnických systémů. Podle matematických modelů by při absenci protiepidemických opatření zemřelo při volném šíření infekce v ČR během krátké doby 12,5–25 tisíc lidí. Proto mají drastická bariérová opatření k zamezení šíření infekce v populaci (tedy oplošťování křivky nárůstu nových onemocnění, tzv."kupování si času", viz obr. 45-S1) smysl, i když ekonomické a sociální důsledky těchto opatření si ponese společnost po mnoho dalších let.

Původ a rozvoj pandemie covid-19

Na konci prosince 2019 se začaly u dospělých pacientů ve Wu-chanu (hlavní město provincie Chu-pej, které je i jedním z hlavních dopravních uzlů v Číně) objevovat těžké pneumonie neznámé příčiny. Mnoho z počátečních případů mělo společnou vazbu na trh s mořskými plody Chua-nan, kde se obchodovalo i se živými zvířaty. V oblasti byl rychle aktivován monitorovací systém zavedený po epidemii SARS, a výtěry z dýchacích cest nemocných byly testovány v referenčních laboratořích ke stanovení etiologického agens. 31. prosince 2019 Čína oznámila epidemii Světové zdravotnické organizaci a 1. ledna 2020 byl trh Chua-nan uzavřen.

7. ledna 2020 byla odhalena etiologie nové nemoci – jednalo se o koronavirus, který měl více než 95% homologii s koronavirem známým u netopýrů, 82% podobnost s virem SARS-CoV a 52% podobnost s virem MERS-CoV. Genom nového koronaviru byl sekvenován velmi rychle po vzplanutí epidemie, což umožnilo rychlý vývoj diagnostických testů využívajících RT-PCR. Byly provedeny testy také ze vzorků masa a živých zvířat z trhu Chua-nan, které prokázaly přítomnost tohoto agens, a tak se zdá, že nový koronavirus pochází právě odsud. Za přirozené hostitele SARS-CoV-2 se považují netopýři; luskouni a hadi jsou považováni za mezihostitele – tato zvířata jsou pak pravděpodobným zdrojem virové nákazy lidí.

Počet případů v Číně začal exponenciálně stoupat; mnoho nových případů však už nemělo vazbu na trh Chua-nan, a tak začalo být jasné, že nemoc se může přenášet nejen ze zvířat na člověka, ale také mezilidským přenosem. První úmrtí v důsledku choroby bylo hlášeno 11. ledna 2020. V počátcích rozdmýchala epidemii obrovská migrace milionů Číňanů během oslav čínského Nového roku a nové případy se tak velmi rychle objevily i v jiných oblastech Číny a v dalších asijských zemích (Thajsko, Japonsko a Jižní Korea) – většinou u lidí, kteří se vraceli z Wu-chanu.

23. ledna 2020 byl celý Wu-chan s 11 miliony obyvatel umístěn do přísné karantény a celá oblast byla uzavřena. Brzy se úplná izolace rozšířila i na další města provincie Chu-pej. Případy covid-19 začaly být diagnostikovány i v zemích mimo Čínu, dokonce u lidí bez cestovatelské

Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1

anamnézy, a už tehdy bylo jasné, že i ve vzdálených regionech dochází k mezilidskému šíření v populaci. V té době bylo zjištěno, že infekce může být přenášena i asymptomatickými nosiči (resp. v období před nástupem klinických příznaků), což je zásadní epidemiologický problém. Řada států zavedla testování lidí, kteří se vrátili z Číny, některé státy začaly na všechny lidi vracející se z Číny uvalovat čtrnáctidenní karanténu. 30. ledna 2020 byl ve WHO vyhlášen Mezinárodní stav nouze. Postupně došlo k omezování leteckých spojení s Čínou; tato opatření však celosvětovému rozšíření nové infekce nezabránila.

V průběhu února začala vznikat další ohniska epidemie s explozivním šířením nákazy – nejdříve to byly Jižní Korea, Írán a pak zejména severní Itálie, kde se částečně vlivem iniciálního podcenění situace epidemie přeměnila v národní tragédii. 12. března 2020 prohlásila WHO epidemii covid-19 za pandemii. Na začátku března 2020 bylo na světě přes 90 tisíc případů v 87 zemích (z toho 80 tisíc v Číně), začátkem dubna přesáhl celosvětový počet nakažených milion lidí. Pandemie ale zdaleka nebyla na ústupu.

Zejména z italského ohniska se v době lyžařské sezóny infekce rychle rozšířila do řady dalších evropských zemí, ČR nevyjímaje. Další nejhůře postiženou zemí se stalo Španělsko. Na konci března bylo v Itálii i ve Španělsku hlášeno více případů než v Číně (o skutečném počtu nakažených v Číně se však vedou velké polemiky). Nákaza postupně vypukla celosvětově, dalším významným ohniskem se staly USA, kde už v prvních dnech epidemie začaly denní nárůsty nových pacientů dosahovat desetitisícových hodnot a počet nakažených rychle přesáhl hodnoty v jiných zemích včetně již zmíněné Itálie.

Vlády postižených zemí začaly k zamezení možnosti mezilidského šíření infekce rychle přijímat nouzová protiepidemická opatření, spočívající zejména v bariérových opatřeních, včetně karantén celých oblastí. Výsledky a průběh „první vlny" epidemie se v jednotlivých státech poměrně výrazně lišil, a to v závislosti na rychlosti přijetí a intenzitě protiepidemických opatření, rozsahu otestování populace a vyspělosti zdravotnického systému. V důsledku toho se v jednotlivých zasažených regionech výrazně lišily i hlavní epidemiologické ukazatele infekce covid-19, tedy nakažlivost, tíže průběhu nemoci i smrtnost.

Po letním období uklidnění situace s rozvolněním protiepidemických opatření dorazila na podzim do většiny zemí očekávaná „druhá vlna" pandemie, která potvrdila určitý sezónní charakter infekce. Vinou řady chyb se zařadila Česká republika v rámci podzimní vlny epidemie mezi nejpostiženější (ne-li zcela nejpostiženější) státy na světě. Počty prokázaných nakažených v ČR rychle vystoupaly nad desetitisícové denní hodnoty, stejně tak zemřelí se počítali (na rozdíl od nízkých stovek zemřelých během první jarní vlny) na tisíce. Vzhledem k vysokému poměru pozitivních testů, který na vrcholu epidemie běžně překračoval 30 %, bylo jasné, že se nákaza vymkla kontrole a že skutečné počty nakažených budou násobně vyšší, než uváděla oficiální čísla. Díky obrovskému úsilí českých zdravotníků a dalších složek záchranného systému ale ke kolapsu českého zdravotnictví nedošlo. Podzimní vlna epidemie se brzy projevila i v ostatních státech světa – v době vzniku aktualizace tohoto textu v polovině listopadu 2020 bylo na světě potvrzeno více než 60 milionů případů a v souvislosti s infekcí bylo zaznamenáno téměř 1,5 milionu úmrtí.

Prvotní obavy z dramatického postižení afrického kontinentu v rámci pandemie se překvapivě nenaplnily, což svědčí o tom, že vnímavost i závažnost průběhu se v různých populacích liší. Důvod malého postižení afrického kontinentu není dosud jasný – zvažuje se vliv nižšího průměrného věku, nižší prevalence obezity i rasově daných změn ve výskytu receptorů ACE2 (viz níže).

EPIDEMIOLOGIE. K infekci jsou vnímavé všechny věkové kategorie a obě pohlaví, i když nakaženo je o něco více mužů než žen. Infekce je přenášena hlavně kapénkami ze symptomatických pacientů, méně i od asymptomatických nakažených před nástupem příznaků (pokud vůbec nastoupí). Medián inkubační doby onemocněni covid-19 je 5-6 dní, v intervalu od 2 do 14 dní. Virová nálož SARS-CoV-2, podobně jako u chřipky, dosahuje vrcholu v době nástupu příznaků a SARS-CoV-2 se tedy snadno přenáší zejména v časné fázi infekce. Tím se liší od onemocnění SARS, u kterého dosahuje virová nálož vrcholu zhruba 10 dní po nástupu příznaků, a od MERS, u kterého vrcholí až ve druhém týdnu. Pacienti jsou infekční 1-2 dny před projevem onemocnění. Experimentálně se prokázalo, že pacienti vylučují viabilní virus maximálně 8 dnů, proto lze ukončit izolaci nakaženého po 10 dnech onemocnění, a to i bez testování. V ČR se tyto vědecké poznatky dlouho ignorovaly a zdravé pozitivní osoby byly uvolňovány z izolace až po dvou negativních RT-PCR testech; někteří tak strávili v izolaci zbytečně i několik měsíců – dlouhodobá pozitivita RT-PCR testů po prodělané nemoci je pozorována i u jiných infekcí.

Infekční kapénky velikosti > 5–10 μm se mohou šířit do vzdálenosti asi 1,5 m při respiračních aktivitách nakaženého provázených prudkým výdechem (zejména kýchání, kašlání, křik, smích, zpěv apod.). Kapénky také mohou ulpívat na površích, kde virus při optimálních atmosférických podmínkách zůstává prokazatelný po dobu několika hodin, někdy až několika dní. K infekci může docházet přenosem viru z infikovaných předmětů či z kontaminovaných rukou na sliznice úst, nosu či do očí; význam této cesty přenosu ale bude ve srovnání s přímou expozicí respiračním kapénkám výrazně menší. Výsledky studií, které zkoumaly možnost přenosu vzduchem (tedy šíření infekčních aerosolů vznášejících se ve vzduchu na velkou vzdálenost po dlouhou dobu) jsou rozporuplné. Zcela však tento typ přenosu vyloučit nelze, zejména v uzavřených prostorech, kde je zdroj viru přítomen po dlouhou dobu, produkuje aerosol a místnost je neadekvátně větraná. Virus je také vylučován stolicí, přesto nebyl přenos fekálně orální cestou nebo kontaminovanou vodou přesvědčivě prokázán. Podobně nebyl dosud prokázán transplacentární přenos.

www.ucebnice-patologie.cz
Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1

Důležitá je v rámci šíření infekce existence tzv. superpřenašečů („superspreaders“), kteří masivně vylučují virus a zároveň jsou svým společenským chováním schopni nakazit neobvykle velké množství kontaktů – takto byly zaznamenány nákazy velkého množství osob v kostelech, restauracích či fitness centrech, které nejsou dobře větrané a nakažení v nich trávili dlouhou dobu.

Základní reprodukční faktor (R_0) se odhaduje podle typu použitého modelu na 2,0–3,6; nejpravděpodobněji se R_0 drží v rozmezí 2,5–2,8. Tento parametr se ale v průběhu epidemie v důsledku protiepidemických opatření mění. Pro porovnání: SARS měl $R_0 \cong 2{,}0$, pandemická chřipka H1N1 měla $R_0 \cong 1{,}3$, pandemický kmen chřipky v roce 1918 – tzv. španělská chřipka – $R_0 \cong 1{,}4–2{,}8$.

Smrtnost onemocnění se odhaduje v intervalu 0,5–1 % nakažených. Výpočet reálné smrtnosti této infekce komplikuje fakt, že dosud není jasné, u jakého procenta infikovaných zemřelých byla infekce covid-19 skutečnou hlavní příčinou úmrtí (podle recentně zveřejněných dat ÚZIS je to méně než 20 % úmrtí), u jakého procenta pouze terminální komplikací jiného závažného a potenciálně smrtelného onemocnění (zhruba 70 % úmrtí) a kdy byla nákaza jen nesouvisející událostí (asi 10 % úmrtí). Ve zhruba 90 % případů se tedy infekce covid-19 nějakým způsobem podílela na mechanismu smrti zemřelých. Průměrný věk zemřelých se udává přibližně 79 let; úmrtí na toto onemocnění však byla zaznamenána i v nižších věkových kategoriích, velmi vzácně i u dětí.

Virus je obalený fosfolipidovou membránou, je tedy ničen běžnými detergenty, ale také ultrafialovým zářením, horkem či mrazem. Virus je do jedné minuty účinně inaktivován běžnými dezinfekčními prostředky, jako je chlornan sodný, peroxid vodíku atd.

PATOGENEZE. In vitro experimenty prokázaly, že inokulace viru na buňky sliznice dýchacích cest způsobuje cytopatický efekt a poškozuje jejich povrchové cilie.

Tab. 45-S1. Porovnání některých epidemiologických faktorů mezi sezónní chřipkou a nemocí COVID-19.

	Sezónní chřipka	COVID-19
Inkubační doba	2 dny (interval 1–4 dny)	medián 5–6 dnů (interval 2–14 dní)
Vylučování viru v presymptomatickém stádiu	1 den	1–2 dny
Reprodukční číslo R_0	1,3	2,5–2,8
Hlavní rezervoár infekce	Děti	Dospělí
Závažný průběh	Děti, těhotné, senioři	Senioři, pacienti s komorbiditami
Smrtnost	0,1 % (kolem 1500 případů/rok v ČR)	0,5–1 %

SARS-CoV-2 využívá pro vstup do buňky angiotensin-konvertující enzym 2 (ACE2), stejně jako SARS-CoV. ACE2 katalyzuje štěpení vazokonstrikčního peptidu angiotensinu II na vazodilatační angiotensin 1-7, což vede ke snížení krevního tlaku. Koronavirus rozpoznává receptor na cílové buňce prostřednictvím S („spike“) glykoproteinu, který má na svém povrchu a který je hlavním faktorem virulence. ACE2 je transmembránový protein s enzymatickou aktivitou na zevní straně buněčné membrány (tj. exopeptidáza) endotelu cév, ale také na površích epitelových buněk respiračního epitelu, plic, čichového epitelu, kardiomyocytů, buněk ledvin, urotelu či epitelu tenkého střeva. SARS-CoV-2 váže ACE2 s 5–10krát vyšší afinitou než SARS-CoV, což vysvětluje vysokou nakažlivost onemocnění covid-19.

Charakter onemocnění, které se rozvine po infekci virem SARS-CoV-2, ovlivňuje řada faktorů – jednak faktory vnímavosti ze strany infikovaného (např. krevní skupina A je rizikovější, diskutuje se však i o dalších dosud nezcela specifikovaných vrozených faktorech), jednak věk pacienta. Z hlediska imunitní reakce na infekci, která zejména předurčuje klinický obraz a prognózu onemocnění, je důležitý stav imunitního systému pacienta v době infekce a pak hlavně virová nálož.

- U asymptomatických a mírných průběhů onemocnění covid-19 u jinak zdravých lidí je mírná nálož viru eradikována obrannými mechanismy na sliznicích. Zde hraje zásadní úlohu lokální aktivace interferonové odpovědi, kterou doplňují mechanismy slizniční imunity, jako je přítomnost hlenu a lokálních antimikrobiálních peptidů. Interferony produkované napadenou buňkou se vážou na receptory na buňkách v okolí a indukují expresi řady proteinů s antivirovými vlastnostmi. Produkty interferonové dráhy zabraňují účinně replikaci viru a nákaze okolních buněk mnoha mechanismy (snížení proteosyntézy, indukce RNáz, zvýšení exprese p53 nebo ovlivnění apoptotických drah). V dalších stadiích onemocnění, kdy už jsou vytvořeny protilátky (zejména slizniční IgA), je tato obrana umocněna i mechanismy získané protilátkové odpovědi.
- V případech vyšší virové nálože při infekci, a zvláště pokud se virové partikule dostanou do dolních dýchacích cest (kde mají mechanismy slizniční imunity jiný charakter), dochází k aktivaci komplexnějších imunitních reakcí. I u imunitně zdatných jedinců se rozvíjí intersticiální lymfocytární pneumonie, kde kromě složek vrozené imunity hrají hlavní roli specifické T lymfocyty. Ty postupně vedou k eradikaci infekce se stále relativně příznivým průběhem. Ačkoli je již detekovatelná výrazná imunitní odpověď, klinické projevy infekce jsou přítomny pouze v očekávatelné formě a vedou většinou k jejímu vyléčení. I u těchto průběhů onemocnění však mohou vznikat život ohrožující problémy – zejména u obézních pacientů nebo u pacientů s chronickými respiračními chorobami mohou být nároky na zvýšenou dechovou práci během pneumonie při snížené rezervní dechové kapacitě neřešitelné bez pomoci umělé plicní ventilace.

Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1

- V těžkých případech (zejména u pacientů s přidruženými komorbiditami) je ale imunitní odpověď nedostatečná a nevede k eliminaci viru. V těchto případech je imunitní systém kontinuálně excesivně stimulovaný a trvale potencuje zánět, což vede k tzv. *cytokinové bouři* (zastoupení jednotlivých cytokinů je však odlišné od např. endotoxinem indukované sepse). Dochází k výrazné **dysregulaci imunitního systému** ve všech složkách:
  - N protein viru SARS-CoV-2 aktivuje ***komplement***, včetně tvorby chemoatraktantů C3a a C5a, a tvorbu prozánětlivých chemokinů a cytokinů (zejména IL-6), které vedou k atrahování a aktivaci zejména makrofágů a neutrofilů v místě poškození. Excesivní aktivace komplementu také souvisí s mikrovaskulárním postižením ve tkáních (ústícím až v šokové změny) a s rozvojem prokoagulačního stavu, který je nejen podkladem rozvoje trombotických/trombembolických komplikací onemocnění covid-19, ale také diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC).
  - U ***neutrofilů***, které jsou do místa infekce masivně přitahované štěpnými produkty komplementu, převažují jejich nezralé formy – ty jsou extrémně aktivované a secernují neutrofilní extracelulární sítě (NET), které jsou dalším mohutným mediátorem zánětu.
  - Funkce ***monocytů*** (tj. tkáňových makrofágů a dendritických buněk, tedy antigen prezentujících buněk, které zodpovídají za indukci adaptivní imunity a tím i za nastolení imunitní paměti) je naopak virovou infekcí cíleně tlumena.

Kromě šokových změn v místě primárního vstupu infekce (tedy syndromu akutní respirační tísně – ARDS) tak dochází k rozvoji systémových změn, které mohou vyústit do multiorgánového selhání.

KLINICKÝ PRŮBĚH. Onemocnění má v naprosté většině případů jen mírný průběh, někdy může být téměř asymptomatické (více než 90 % diagnostikovaných případů; skutečné procento ze všech nakažených ale nelze stanovit, neboť skutečné počty nakažených nelze určit). U asi desetiny diagnostikovaných případů je ale průběh klinicky závažnější a asi v 5 % případů dojde k rozvoji komplikací vyžadujících intenzivní lékařskou péči.

Mezi hlavní klinické příznaky infekce covid-19 patří horečka, suchý kašel, dušnost, myalgie, artralgie, únava a méně často průjem. U mnoha pacientů se rozvíjí lymfopenie, poměrně často také ztráta čichu a chuti.

Těžký a komplikovaný průběh nemusí být přítomen od začátku onemocnění – komplikace často přicházejí až později v průběhu onemocnění (nejčastěji 8.–9. den nemoci). Mezi nejvýznamnější rizikové faktory těžkého průběhu infekce patří vysoký *věk* a mužské pohlaví. Další, nejzávažnější rizikový faktor představuje *obezita* – je dokonce významnější než arteriální hypertenze, zvláště při BMI > 40 (ale i BMI > 30 zvyšuje riziko). Mezi další méně významné rizikové faktory patří arteriální hypertenze a další kardiovaskulární choroby, chronické plicní choroby (CHOPN, asthma bronchiale, cystická fibróza), diabetes mellitus a nádorová onemocnění. Je zajímavé, že imunosuprimovaní pacienti nepatří mezi ty s nejvyšším rizikem komplikací.

KOMPLIKACE. Mezi nejčastější a nejvýznamnější komplikace onemocnění covid-19 patří:

- rozvoj **ARDS** s respiračním selháním,
- přemrštěná celková imunitní reakce organismu ve formě **cytokinové bouře** a rozvoj **septického šoku**.

Méně často se ale v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2 mohou rozvinout i další komplikace:

- **Kardiovaskulární komplikace** zahrnují myokarditidu (asi u 10 % hospitalizovaných pacientů) a poruchy srdečního rytmu (asi 15 % pacientů hospitalizovaných na standardním oddělení a až zhruba 40 % hospitalizovaných na JIP). Mechanismy podílející se na vzniku arytmií ale nejsou specifické pro infekci virem SARS-CoV-2 a jsou pravděpodobně následkem systémového zánětlivého onemocnění a přidružených komplikací (horečka, hypotenze, stres, hypoxie apod.).
- **Trombembolické komplikace** (až u 30 % u nemocných s kritickým průběhem) zahrnují plicní embolii či ischemické cévní mozkové příhody, vzácně také akutní trombotické uzávěry tepen horních i dolních končetin. Dysfunkce hemostázy u covid-19 vzniká nejen jako projev deregulované systémové zánětlivé odpovědi, ale též v důsledku specifického druhu koagulopatie, která se svou patofyziologií liší od známých koagulopatií při sepsi či DIC – tzv. *koagulopatie asociované s covid-19* (CAC).
- **Akutní renální selhání** (zejména u pacientů se závažným nebo kritickým průběhem onemocnění) – na vzniku se podílí jak primární renální postižení (renovaskulární trombotické postižení či poškození tubulárních buněk vyvolané virem), tak systémové příčiny, včetně snížení objemu extracelulární tekutiny či šoku s multiorganovým selháním.
- **Superinfekce a reaktivace jiných infekcí** jsou u infekce covid-19 popisovány méně často v porovnání s chřipkou (kolem 7–8 % celkově a 14 % u pacientů hospitalizovaných na JIP). Nejčastěji to jsou bakteriální superinfekce. Asi ve 3 % případů se vyskytují koinfekce jinými respiračními viry (včetně chřipky, parainfluenzy či respiračního syncytiálního viru). Poměrně často se také vyskytuje plicní aspergilóza.
- **Imunopatologické komplikace** – u části pacientů se závažným a kritickým průběhem onemocnění covid-19 dochází k rozvoji tzv. *„systémového hyperinflamatorního stavu“* s cytokinovou bouří a rozvojem šokového stavu. Podstatně vzácnější jsou specifické imunopatologické komplikace infekce covid-19, jako například *MIS-C* („multisystem inflammatory syndrome in children“).

www.ucebnice-patologie.cz
Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1

Bylo publikováno několik případů asociace infekce covid-19 u dětí se systémovou imunopatologickou reakci podobnou *Kawasakiho nemoci* s postižením myokardu a perikardu.

- Diskuse ohledně možných **trvalých následků** po prodělání onemocnění covid-19 (např. rozvoj intersticiální plicní fibrózy) není dosud uzavřena.

PATOLOGIE. Zpočátku má infekce virem SARS-CoV-2 charakter ***virové intersticiální pneumonie*** s rozšířením interalveolárních sept s lymfocytárním zánětlivým infiltrátem s účastí makrofágů. Alveoly jsou vyplněny edémem s možnou příměsí fibrinu a pneumoragiemi, místy mohou být kolabované. Tento nález se překvapivě nachází i u některých asymptomatických pacientů s covid-19. Nicméně, celkově je nález nespecifický a morfologicky se neliší od jiných virových pneumonií – dosud nebyly identifikovány žádné specifické intranukleární ani intracytoplazmatické virové inkluze, ačkoli některé studie v plicích uvádějí přítomnost vícejaderných syncytií s velkými atypickými jádry a granulární amfofilní cytoplazmou, které by mohly představovat pneumocyty cytopaticky změněné virem. Změny v plicním parenchymu může časem doprovázet rozvoj *fibrinózní pleuritidy*.

V dalších fázích rozvoje onemocnění může v plicním parenchymu vznikat bilaterální obraz ***difúzního alveolárního poškození*** (DAD, histopatologický korelát klinické jednotky ARDS), charakterizovaného formací tzv. hyalinních membrán, které představují depozita buněčného detritu s fibrinem, nahrazujícím interalveolární septa a stěny plicních alveolů. Výstelka alveolů deskvamuje do lumen, kde se mohou nacházet i rozsáhlejší pneumoragie. Každopádně DAD rovněž představuje poměrně nespecifický nález vyvolatelný celou řadou nejrůznějších infekčních i neinfekčních agens, schopných způsobit rozsáhlá plicní poškození.

Pokud pacient s vyvinutým ARDS na podkladě onemocnění covid-19 přežije akutní fázi, začnou se hyalinní membrány v alveolech organizovat nespecifickou granulační tkání až jizevnatou fibrotizací a stav může progredovat do chronické fáze ARDS za vzniku ***intersticiální plicní fibrózy***. Fibrotizaci doprovází hyperplázie granulárních pneumocytů, které na rozdíl od pneumocytů I. třídy neumožňují výměnu respiračních plynů. Stav se tak může stát ireverzibilním a může vést k respiračnímu selhání.

V srdci bývá u těžších průběhů nemoci pozorován výskyt disperzních lymfocytů (lymfocytární myokarditida), poškození kardiomyocytů však nebývá výrazné.

Nález na ostatních orgánech v případě komplikovaného průběhů choroby odpovídá šokovým změnám, které se morfologicky neliší od jiných příčin takových stavů. Poměrně často bývají při pitvě pacientů s covid-19 pozorovány trombembolické komplikace.

TERAPEUTICKÉ OKÉNKO. Kauzální specifická léčba onemocnění covid-19 zatím neexistuje. Do řady přípravků ale byly vkládány velké naděje. *Remdesivir*, který působí na virovou polymerázu, je jediným přípravkem, který je k léčbě covid-19 registrován; recentní studie o jeho účinnosti však přinesly velmi rozporuplné výsledky. Také *chlorochin* (popř. *hydroxychlorochin*) se v rozsáhlých studiích ukázal jako neúčinný a od jeho používání se ustoupilo. Zvláště v dříve doporučené kombinaci s azithromycinem nežádoucí účinky chlorochinu zcela převážily, a dokonce zvyšovaly úmrtnost. Dále se testovaly léky využívané v léčbě infekce HIV (*lopinavir/ritonavir*), které nespecificky působí na virovou proteázu; ale i ty se zatím zdají být proti SARS-CoV-2 neúčinné. Další lék – *favipiravir*, který byl vyvinutý japonským koncernem Fujifilm k terapii chřipky (selektivní inhibitor virové RNA-dependentní RNA polymerázy), také nemá oproti očekávání podle recentních studií průkazný efekt v léčbě covid-19.

Další terapeutickou možností je použití látek s antikoagulačním a imunomodulačním efektem. *Nízkomolekulární heparin* (enoxaparin, nadroparin) v profylaktické dávce se rutinně podává všem hospitalizovaným pacientům se středně těžkým i těžkým průběhem. Z imunomodulačních látek je nyní nejrozšířenější a nejnadějnější použití glukokortikoidů, především *dexamethasonu*. Velké naděje se také vkládají do podávání *rekonvalescentní plazmy*. Připravují se také imunopřípravky, které obsahují imunoglobuliny od pacientů, kteří infekci prodělali. Asi poslední a nejnadějnější je použití koktejlu monoklonálních protilátek namířených proti glykoproteinu S (přípravek *REGN-COV2*), a to k léčbě i profylaxi.

V současné době probíhá celá řada laboratorních experimentů i klinických studií, které testují možnosti využití imunoterapie. Taková léčba by mohla zasáhnout kritické body v interakci imunitního systému s infekcí. Různé přístupy se zaměřují na ovlivnění vstupu viru do buněk, na blokádu komplementu nebo blokádu zánětlivých cytokinů. Zkouší se též různé nespecifické metody, jako je například Cytosorb, což je metoda extrakorporálního vychytávání zánětlivých cytokinů, která již byla zkoušena u různých septických stavů.

OČKOVÁNÍ. Účinné očkování proti infekci SARS-CoV-2 dosud není široce dostupné. V současné době se ve světě vyvíjí téměř 180 kandidátních vakcín na infekci covid-19, 11 jich pokročilo do fáze 3 klinického testování. Čtyři vakcíny jsou čínské (tři celovirionové inaktivované, jedna založená na rekombinantním nereplikujícím se adenovirovém vektoru), jedna ruská (Sputnik V, rekombinantní adenovirový vektor). Zbývajících šest je z USA nebo Evropy a využívají odlišné přístupy:

- Čtyři vakcíny jsou *druhé generace* – rekombinantní produkující imunogenní glykoprotein S (spike) v nereplikujícím se adenovirovém vektoru (AstraZeneca/Oxford, Johnson & Johnson/Harvard, Janssen-Cilag) nebo v hmyzím bakulovirovém systému s následnou formulací do nanočástic a potenciací adjuvans Matrix-M (Novavax).

Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1

- Vakcíny vyvíjené firmami Moderna/NIAID a Pfizer/BioNTech jsou *třetí generace*, genetické. Do svalu je injikována mRNA pro celý S protein ve formě liponukleočástic a teprve v hostiteli dojde k přepisu a syntéze proteinu. Tato strategie dosud nebyla u žádné schválené vakcíny použita.

BUDOUCNOST. Uvidíme.

30. listopadu 2020

DOPORUČENÁ LITERATURA

Zájemcům o bližší informace doporučujeme recentní česky psané suplementum časopisu ***Farmakoterapeutická Revue*** – Farmakoter Revue 2020; 5(Suppl 1), které je celé věnované problematice onemocnění covid-19 z mnoha odborných úhlů. PDF tohoto čísla je volně stažitelné i z webových stránek učebnice Patologie (www.ucebnice-patologie.cz).

Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. ***J Thromb Thrombolysis*** 2020; 50: 54–67.

Beldomenico PM. Do superspreaders generate new superspreaders? A hypothesis to explain the propagation pattern of covid-19. ***Int J Infect Dis***. 2020; 96: 461–463.

Bradley BT, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. ***Lancet***. 2020; 396(10247): 320-332.

Burki T. The origin of SARS-CoV-2. ***Lancet Infect Dis*** 2020; 20: 1018–1019.

Calabrese F et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. ***Virchows Arch***. 2020; 477(3):359-372.

Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. ***Clin Microbiol Infect***. 2020; 26(7): 842-847.

Costela-Ruiz VJ et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in covid-19 disease. ***Cytokine Growth Factor Rev*** 2020: S1359–6101(20)30109-X.

Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. COVID-19: diagnóza, terapie a prevence. ***Acta medicinae*** 2020; 8: 36–46.

Chlíbek R. Honba za vakcínou proti covidu-19. ***Vakcinologie*** 2020; 14: 64–69.

Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. ***Am J Emerg Med*** 2020; 38:1504–1507.

Lu L, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. ***J Inf*** 2020; 81: e18–e25.

Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. ***Physiol Rev***. 2020; 100(4): 1455-1466.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL). Přehled hodnocených léčiv na COVID-19 [online]. Dostupné na: http://www.sukl.cz/sukl/prehledhodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19

Williamson EJ et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. ***Nature*** 2020;584:430–436.

www.ucebnice-patologie.cz
Zámečník J. et al. **PATOLOGIE – učebnice pro lékařské fakulty**. LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1