

Virové a bakteriální infekce

JOSEF ZÁMEČNÍK

RECENZE: MILAN TROJÁNEK

ONLINE AKTUALIZACE

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 obraze 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 zodpovědné 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 poškozením 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** – 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.

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 má 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 mnohjaderné 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. Nejhuře 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 nevyvymizelo.

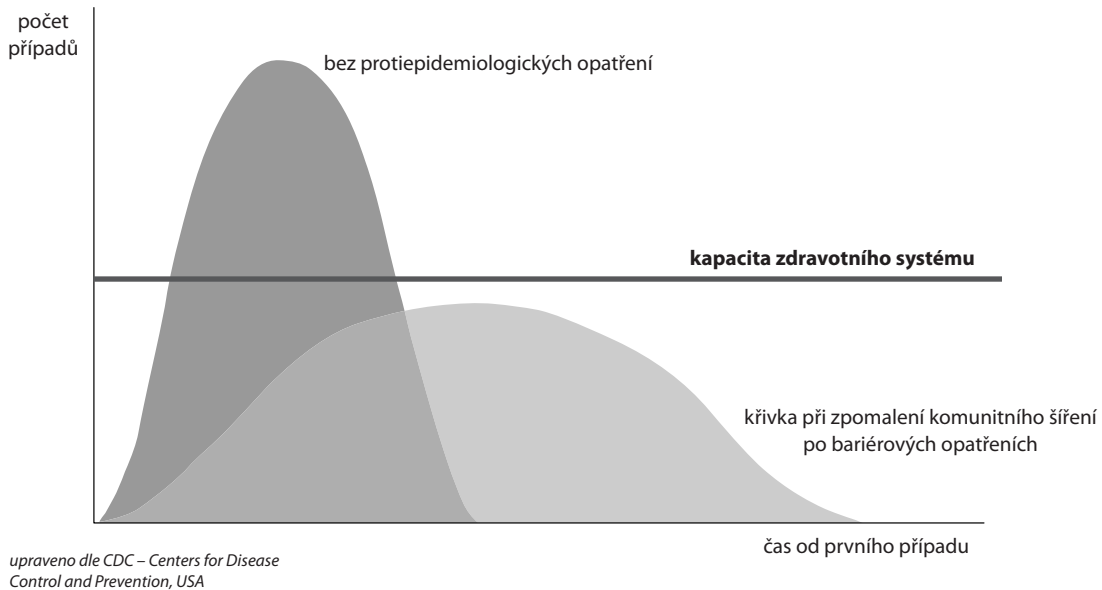
I přes relativně nízkou nakažlivost a relativně nízký počet nakažených je tato choroba významná zejména svojí vysokou smrtností, která dosahovala až 35 %.

COVID-19

30. prosince 2019 byl ve Wu-chanu v Číně ohlášen klastř pacientů s pneumonií neznámé etiologie (onemocnění však zřejmě probíhalo v regionální populaci už delší dobu, pravděpodobně už v listopadu 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 prozatímne pojmenovaný virus na **SARS-CoV-2** a WHO dala 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 krizí moderní historie – ta se plně projevila lavinovitě v průběhu následujících týdnů a měsíců.

V souhrnu následujícího textu lze konstatovat, že ze současně dostupných informací se jedná o nemoc s poměrně vysokou nakažlivostí (asi 2x vyšší než sezonní chřipka, $R_0 \cong 2,5-2,8$), u které má ale naprostá většina případů (nejméně 80 %) velmi mírný průběh bez komplikací. Tato fakta mají v sobě dobrou zprávu – minimálně u čtyř z pěti nakažených probíhá nemoc mírně. Ale zároveň také špatnou zprávu – až pětina případů vyžaduje lékařskou péči, z toho asi až 5 % umělou plicní ventilaci nebo mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO) a dle současných údajů pro zhruba 2 % pacientů končí nemoc úmrtím. 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 nový), a tak i pouhých 5 % náhle vzniklých těžších průběhů nemoci může při vysoké nakažlivosti rychle způsobit kolaps lékařské péče. Pokud by došlo v ČR během krátké doby k náhlému nekontrolovanému promoření vnímavé populace (předpo-



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

kládá se 20-30 % celkové populace) touto novou infekcí, vyžadovalo by v krátkém časovém intervalu více než sto tisíc pacientů v ČR intenzivní lékařskou péči, což je daleko za možnostmi i těch nejvyspělejších zdravotnických systémů. V důsledku toho by dramaticky narostla smrtelnost onemocnění v populaci. 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 tohoto si ponese společnost po mnoho dalších let.

■ Původ a počáteční šíření 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 netopýřů, 82% podobnost s virem SARS-CoV a 52% podobnost s virem MERS-CoV. Genom nového koronaviru byl sekvenován velmi rych-

le 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 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 vracějící 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 a to pandemie 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 době vzniku tohoto textu 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 rychle přijímat nouzová protiepidemická opatření, spočívající zejména v bariérových opatřeních, včetně karantén celých oblastí, k zamezení možnosti mezilidského šíření infekce. Výsledky a průběh epidemie se v jednotlivých státech poměrně výrazně liší, a to v závislosti na rychlosti přijetí a intenzitě protiepidemických opatření, rozsahu otestování populace a vspělosti zdravotnického systému. V důsledku toho se budou v jednotlivých zasažených regionech výrazně lišit i hlavní epidemiologické ukazatele infekce COVID-19, tedy nakažlivost, tíže průběhu nemoci i smrtelnost. Vzhledem k tomu, že není znám skutečný počet velmi mírných až asymptomatických případů onemocnění v populaci (není možné ho zjistit, musela by být testována celá populace), budou skutečná procenta těžkých průběhů onemocnění a smrtelnosti pravděpodobně o dost nižší, než se nyní uvádí.

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, ale pravděpodobně i od asymptomatických nakažených před nástupem příznaků (pokud vůbec nastoupí). Pacienti jsou infekční několik dní před projevem onemocnění a nakažlivost pravděpodobně přetrvává i po odeznění příznaků choroby. Několik dní až týdnů přetrvává PCR pozitivita nemocného – proto je možné označit pacienta i bez příznaků za vyléčeného až průkazem dvou následných negativních odběrů s odstupem jednoho až dvou dní. Zda je ale při PCR pozitivitě po celou tuto dobu už asymptomatický pacient stále nakažlivý, není zcela jasné.

Infekční kapénky se mohou šířit do vzdálenosti 1–2 m a mohou ulpívat na povrchích, kde virus při optimálních

atmosférických podmínkách zůstává infekční po dobu několika hodin, někdy až několika dní. K infekci dochází inhalací nebo přenosem viru z infikovaných předmětů na sliznice úst, nosu či do očí. Virus je také vylučován stolicí, přesto nebyl přenos fekálně orální cestou nebo kontaminovanou vodou přesvědčivě prokázán. Podobně nebyl dosud prokázán transplacentární přenos.

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.

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.

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

	Sezónní chřipka	COVID-19
Inkubační doba	2 dny (1–4)	5–6 dnů (2–14)
Vylučování viru v presymptomatickém stádiu	3–4 dny	24–48 hodin
Reprodukční číslo R_0	1,3	2,5–2,8
Hlavní rezervoár infekce	Děti	Dospělí
Závažný průběh	Děti, těhotné, senioři	Senioři, pacienti s komorbiditami
Úmrtí	Častěji jako komplikace jiného onemocnění	Často jako přímý důsledek infekce a jejich komplikací
Smrtelnost	0,1 % (kolem 1500 případů/rok v ČR)	2 % (??)

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

Několik analýz prokázalo, že SARS-CoV-2 používá pro vstup do buňky jako receptor angiotensin-konvertující enzym 2 (ACE2), stejně jako SARS-CoV. Koronavirus rozpoznává receptor na cílové buňce prostřednictvím S proteinu, 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 povrchích řady epitelových buněk včetně buněk respiračního epitelu, epitelu tenkého střeva a ledvin. ACE2 katalyzuje štěpení vazokonstrikčního peptidu angiotensinu II na vazodilatační angiotensin 1-7, čímž vede ke snížení krevního tlaku. SARS-CoV-2 váže ACE2 s více než 10krát vyšší afinitou než SARS-CoV, což

vysvětluje vysokou nakažlivost onemocnění. Přesný mechanismus dalších kroků v patogenezi onemocnění však zatím není znám.

Expresí ACE2 je výrazně zvýšena u pacientů s diabetem (1. i 2. typu), kteří jsou léčeni ACE inhibitory a AT1-blokátory (antagonisté receptorů pro angiotenzin II, ARB). Stejně léky vedoucí k upregulaci ACE2 se používají i v léčbě hypertenze. Intenzivně se nyní proto mezi odborníky diskutuje (avšak s kontroverzními výsledky), zda tyto stavy neusnadňují rozvoj infekce COVID-19. Na druhou stranu, vysoká afinita SARS-CoV-2 k ACE2 dala vzniku experimentům pro vývoj léčby infekce pomocí aplikace solubilního ACE2.

KLINICKÝ PRŮBĚH. Onemocnění má v naprosté většině případů jen mírný průběh, někdy může být téměř asymptomatické (více než 80 % diagnostikovaných případů; skutečné procento ze všech nakažených ale nelze stanovit, neboť skutečné počty nakažených nelze nyní určit). U asi pětiny diagnostikovaných případů je ale průběh klinicky závažnější, z toho 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 dušnost a lymfopenie, poměrně často také ztráta čichu a chuti.

Komplikací infekce COVID-19 je zejména syndrom akutní respirační tísně (ARDS) a septický šok; dojít může také k sekundární infekci (hlavně bakteriální superinfekce).

Těžký a komplikovaný průběh nemusí být přítomen od začátku onemocnění – komplikace často přicházejí až později v průběhu onemocnění (nejčastěji 8.–9. den nemoci). Několik větších studií ukázalo, že rizikovými skupinami pro těžší průběh jsou zejména senioři a dále pak pacienti s různými komorbiditami (kardiovaskulární nemoci, obezita, chronická onemocnění plic a onkologická onemocnění). Méně významnými rizikovými faktory jsou arteriální hypertenze a diabetes mellitus.

PATOLOGIE. Ačkoli není o morfologii tkáňových změn ještě mnoho zpráv, zdá se, že se pneumonie vyvolaná virem SARS-CoV-2 morfoloicky neliší od jiných virových pneumonií ani jejich komplikací.

TERAPEUTICKÉ OKÉNKO. Kauzální léčba onemocnění zatím neexistuje, stejně tak zatím není dostupné očkování. Z experimentálních léků se zkouší *remdesivir*, který působí na virovou polymerázu, a antimalarika (*chlorochin* a *hydroxychlorochin*), která interagují s ACE2 receptorem a působí imunomodulačně. Dále se testují léky využívané v léčbě infekce HIV (lopinavir/ritonavir), které nespecificky působí na virovou proteázu; ty se zatím zdají být proti SARS-CoV-2 spíše neúčinné.

BUDOUCNOST. Uvidíme.

4. dubna 2020

DOPORUČENÁ LITERATURA

Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* 2020; 9(3), pii: E186.

Cascella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8.

Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol* 2020; 153(4): 420-421.

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(5): 491-494.

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(10224): 565-574.

Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105948.

Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020:102434.