

Nova koronavirusna bolezen (covid-19): od izvora do zdravljenja

Zala Teršek, Kristof Fortuna

V preteklosti je bila naša civilizacija priča izbruhom številnih nalezljivih bolezni, med drugim kuge, kolere in španske gripe, ki so zahtevale milijone žrtev. Začetki sedanjega pandemije segajo v december leta 2019 v mesto Wuhan na Kitajskem, kjer se je v bolnišnicah pojavilo veliko bolnikov s pljučnico neznanega izvora. Kasneje so iz vzorcev teh bolnikov izolirali novo, do takrat še neznano obliko koronavirusa SARS-CoV-2. Zaradi njegove izjemne nalezljivosti se je v nekaj tednih iz Azije razširil po svetu in do danes povzročil skoraj 200.000 smrtnih žrtev. (Članek je bil zadnjič posodobljen 25. aprila 2020.)

Splošne značilnosti koronavirusov

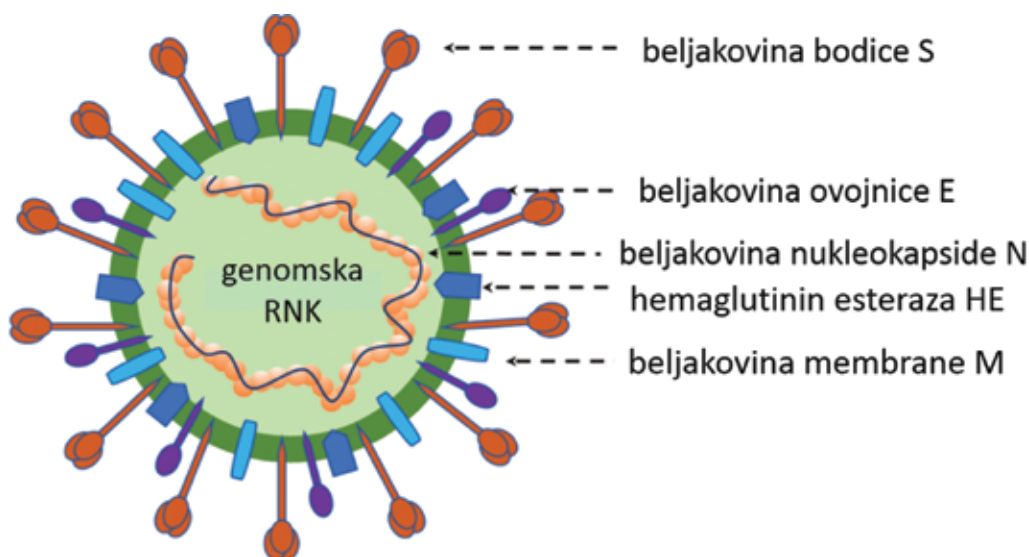
Koronavirusi so po vsem svetu razširjeni virusi, ki lahko okužijo ljudi, ptice, gove-

do, pse in druge živali. Ime so dobili po značilni kroni (latinsko *corona*), ki obdaja virusno ovojnico. Iz nje štrli beljakovina bodice S, ki jo lahko vidimo pod elektronskim mikroskopom. Koronaviruse uvrščamo v red *Nidovirales*, družino *Coronaviridae*, poddružino *Coronavirinae* in rod *Coronavirus*, ki ga tvorijo štiri genetske skupine virusov: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* in *Deltacoronavirus*. Izvor in naravni gostitelji koronavirusov so netopirji. Na človeka se najverjetneje prenesajo s stikom preko še ene živali, ki ji pravimo vmesni gostitelj.

Človeški koronavirusi so okrogli virusi z

Slika 1: Značilna zgradba koronavirusa.

Povzeto po: Jin, Y., s sod., 2020: Viruses.



ovojnico, njihov dedni material (genom) pa predstavlja enovijačna, pozitivno polarna molekula RNA, ki je največja med vsemi virusi z RNA. Na njej so zapisane informacije za nestrukturane in strukturne beljakovine. Nestrukturane beljakovine so med drugimi polimeraze in proteaze, ki so potrebne za razmnoževanje virusa, strukturne pa so beljakovina bodice S, beljakovina ovojnice E, membranska beljakovina M, beljakovina nukleokapside N in hemaglutinin esteraza HE (slika 1).

Virus se na gostiteljeve celice pritrudi z beljakovino bodice S, ki se glede na vrsto koronavirusa veže na različne receptorje. Nato z endocitozo (privzemanjem snovi z uvihanjem celične membrane) ali fuzijo s celično membrano vstopi v gostiteljevo celico, kjer se s pomočjo njenih organelov razmnožuje. Tako nastali novi virusi se končno sprostijo iz celice z eksocitozo. Za koronavirus se zelo značilne mutacije in rekombinacije, zaradi katerih prihaja do novih podvrst virusov, posledično pa do sprememb gostiteljev in drugačnega kliničnega izražanja okužb.

Prvi koronavirus so odkrili leta 1937 pri piščancih, leta 1965 pa so odkrili prva človeška koronavirusa HCoV-229E in HCoV-OC43 (angleško *HCoV* – *human coronavirus*). Do januarja letošnjega leta je bilo znanih šest koronavirusov, ki lahko okužijo človeka – vsi sodijo v skupini *Alphacoronavirus* in *Betacoronavirus* (preglednica 1).

Preglednica 1:

Razdelitev koronavirusov, ki lahko okužijo človeka.

<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>
HCoV-229E	HCoV-OC43
HCoV-NL63	HCoV-HKU1
	SARS-CoV
	MERS-CoV
	SARS-CoV-2

Koronavirusi 229E, NL63, OC43 in HKU1 najpogosteje povzročajo okužbe zgornjih dihal, ki se kažejo z znaki in simptomi prehlada, kot so kašelj, nahod, povišana telesna temperatura, vnetje žrela, vnetje srednjega ušesa in glavobol. Ti koronavirusi povzročajo od pet do petnajst odstotkov vseh prehladov, običajno pa se pojavljajo sezonsko v zimskih in pomladnih mesecih. Bolezen ponavadi izzveni v šestih do sedmih dneh. Redko, še posebej pri dojenčkih, starostnikih in imunsko oslabljenih osebah, lahko prizadenejo tudi spodnja dihala in povzročijo bronhiolitis ali pljučnico. Specifično se lahko pri okužbi s koronavirusoma 229E in OC43 pojavijo kronične nevrološke bolezni, pri okužbi s koronavirusom NL63 krup, pri okužbi s koronavirusom HKU1 pa vročinski krči.

Koronavirusa SARS in MERS

Mnogo bolj patogena sta koronavirusa SARS in MERS. Prvi se je pojavil novembra leta 2002 na Kitajskem in je povzročal bolezen SARS oziroma hudi akutni respiratorni sindrom (angleško *severe acute respiratory syndrome*). Drugi pa se je pojavil junija leta 2012 v Savdski Arabiji ter povzroča bolezen MERS oziroma bližnjevzhodni respiratorni sindrom (angleško *Middle East respiratory syndrome*).

Koronavirusa MERS in SARS sta se po prvotnem preskoku z živali na človeka prenašala kapljično s človeka na človeka. Velik del okužb je predstavljal prenos v bolnišnicah (tako na zdravstveno osebje kot na druge bolnike). Zaradi velike afinitete obeh virusov do celic spodnjih dihal sta okužbi po začetnih blagih simptomih respiratornega obolenja značilno napredovali v hudo atipično pljučnico, ki je lahko povzročila dihalno odpoved in smrt. V preglednici 2 so predstavljene še nekatere značilnosti obeh virusov.

Julija leta 2003 so razglasili konec pandemije SARS, od takrat se bolezen ne pojavlja več, medtem ko se MERS sicer redko

	SARS-CoV	MERS-CoV
Naravni gostitelj	Netopirji	Netopirji
Vmesni gostitelj	Črno-beli zvijavt (<i>Paguma larvata</i>)	Enogrba kamela (<i>Camelus dromedarius</i>)
Prevladujoči receptor pri gostitelju	Encim angiotenzin konvertaza 2 (ACE2)	Encim dipeptidil peptidaza (DPP4 oziroma CD26)
Število obolelih*	8.096	2.494
Delež zdravstvenih delavcev*	23 %	10 %
Število umrlih*	744 (9 %)	858 (34 %)
Število držav, kjer so potrdili okužbo*	29	27

Preglednica 2: Primerjava koronavirusov SARS in MERS.

*Podatki, pridobljeni na spletni strani Svetovne zdravstvene organizacije 25. aprila leta 2020.

še pojavlja pri delavcih ali turistih, ki imajo stik z enogrbimi kamelami.

Novi koronavirus SARS-CoV-2

Decembra leta 2019 so v mestu Wuhan v provinci Hubei na Kitajskem poročali o več primerih pljučnic neznanega izvora, ki so jih povezovali s tržnico živih živali, kjer med drugim prodajajo perutnino, kače, netopirje in tudi nekatere druge divje živali. Zato so sprva predvidevali, da je glavni prenos z živali na človeka, zaradi hitrega širjenja bolezni pa se je kasneje pokazalo, da je najpomembnejši prenos s človeka na človeka.

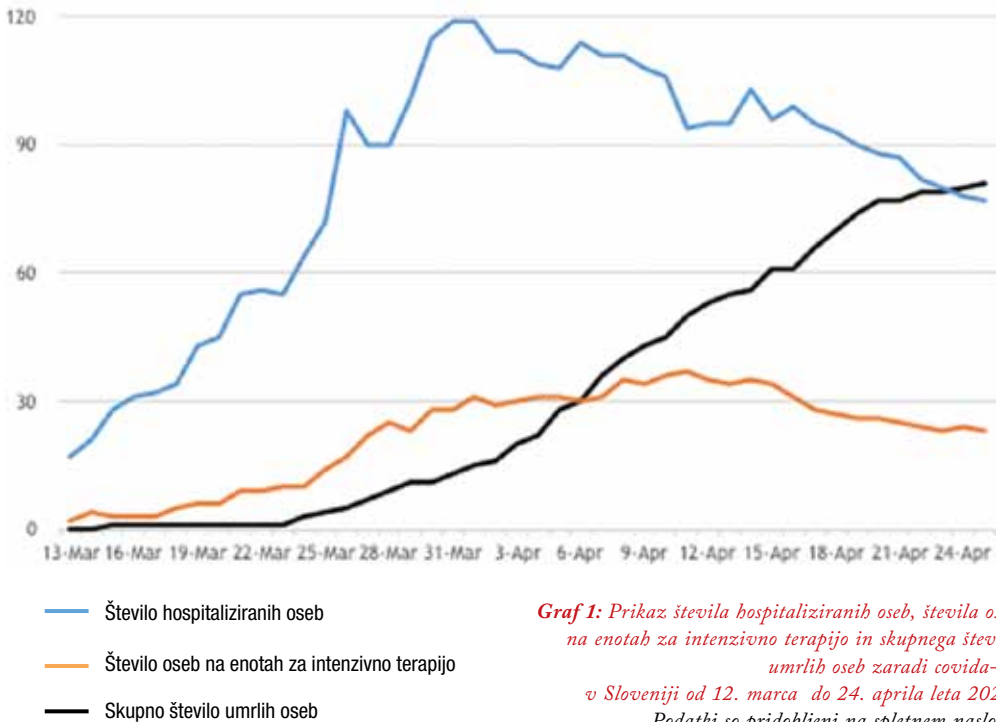
V začetku januarja so kitajski znanstveniki

iz vzorca bolnika izolirali nov koronavirus, ki ga je Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) poimenovala SARS-CoV-2, bolezen, ki jo povzroča, pa koronavirusna bolezen 19 oziroma covid-19 (angleško *coronavirus disease 19*). Zaradi pogostih migracij se je virus razširil po svetu – do 25. aprila leta 2020 so okužbe potrdili v 185 državah (preglednica 3). Prvi primer smo v Sloveniji zabeležili 4. marca leta 2020. Svetovna zdravstvena organizacija je 11. marca leta 2020 covid-19 razglasila za pandemijo, Slovenija pa je naslednji dan razglasila epidemijo. Na grafu 1 je prikazan potek epidemije v Sloveniji.

Preglednica 3:

Števila obolelih in umrlih za Slovenijo in svet do vključno 24. aprila leta 2020. Podatki so pridobljeni na spletni strani Worldometer 25. aprila leta 2020.

	Slovenija	Svet
Število obolelih	1.388	2.850.387
Število umrlih	81	198.096



Graf 1: Prikaz števila hospitaliziranih oseb, števila oseb na enotah za intenzivno terapijo in skupnega števila umrlih oseb zaradi covid-19 v Sloveniji od 12. marca do 24. aprila leta 2020. Podatki so pridobljeni na spletnem naslovu <https://www.gov.si/teme/koronavirus> 25. aprila leta 2020.

SARS-CoV-2 je torej sedmi koronavirus, ki lahko okuži človeka, uvrstili pa so ga v skupino *Betacoronavirus*. Najpomembnejšo vlogo pri vstopu virusa v gostiteljevo celico ima beljakovina bodice S, ki je sestavljena iz dveh podenot, S1 in S2. S podenoto S1 se virus veže na receptor gostiteljeve celice, podenota S2 pa omogoča zlitje virusne in celične membrane. Najbolj variabilen del celotnega virusnega genoma je receptor-vezavna domena RBD (angleško *receptor-binding domain*), s katero se virus poveže na receptor gostiteljske celice. Nahaja se na podenoti S1 in določa, katere celice in organizme bo virus okužil. Da lahko SARS-CoV-2 vstopi v celico, se mora najprej z beljakovino bodice S vezati na membranski receptor ACE2 (enako kot SARS-CoV, s tem da se SARS-CoV-2 veže z deset- do dvajsetkrat večjo afiniteto). Virus lahko v celico verjetno vstopi tudi preko receptorja CD147. V celici

se virus razmnožuje in jo nato zapusti. Alveolarne epiteljske celice tipa II (pnevmociti tipa II) so najpomembnejše celice, ki izražajo receptor ACE2. Te celice imajo tudi več drugih genov, ki so povezani z različnimi virusnimi procesi, zaradi česar se virus najbolj dejavno razmnožuje prav v dihalih. V manjši meri receptor ACE2 izražajo tudi celice srca, ledvic, endotelija žil in črevesa, kar lahko razloži sočasno prizadetost teh organov pri težji obliki koronavirusne bolezni 19.

SARS-CoV-2 je po genetski sestavi najbolj (96-odstotno) podoben koronavirusu iz netopirja *Rhinolophus affinis* (SARSr-CoV; RaTG13) (slika 2). Podobnost s SARS-CoV je 79-odstotna, z MERS-CoV pa 50-odstotna. Za vezavo na ACE2 je najbolj pomembnih šest aminokislin znotraj RBD. Zaradi mutacij je pri novem koronavirusu pet aminokislin drugačnih od genetsko naj-

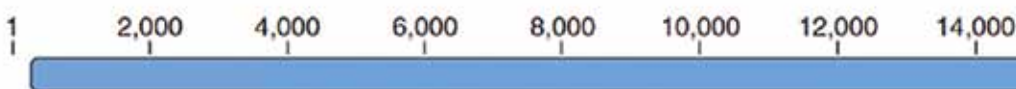
bolj podobnega RaTG13. Nasprotno pa so te glavne aminokisljine identične pri koronavirusu, ki so ga izolirali iz javanskega luskačca (*Manis javanica*), zato predvidevajo, da je ta najverjetnejši vmesni gostitelj, preko katerega se je virus prenesel z netopirja na človeka.

Poleg mutacij v RBD je značilnost novega koronavirusa tudi polibazično mesto cepitve (angleško *polybasic cleavage site*) na stiku podenot S1 in S2, ki doslej še ni bilo opisano pri podobnih betakoronavirusih. Na tem mestu verjetno človeški encim furin, ki neaktivne oblike beljakovin spreminja v

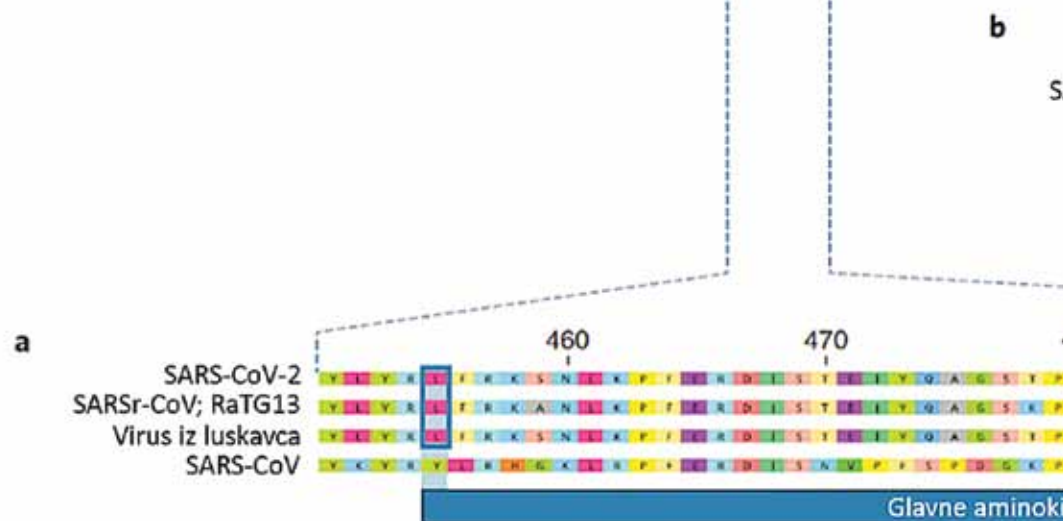
aktivne, cepi beljakovino bodice S, kar je nujno za vstop virusa v celico (pred vstopom verjetno še serinska proteaza TMPRSS2 cepi del podenote S2). Prisotnost furina v različnih človeških organih (pljučih, možganih, gastrointestinalnem sistemu, jetrih, trebušni slinavki, reproduktivnem sistemu) bi lahko bil eden od razlogov, da novi koronavirus prizadene tudi organe, ki jih ostali koronavirusi ne prizadenejo.

Po preskoku z netopirja na vmesnega gostitelja se o nadaljnjem razvoju virusa ponujata dve hipotezi. Prva predvideva, da je SARS-CoV-2 nastal z naravno selekcijo v

Zaporedje nukleotidov



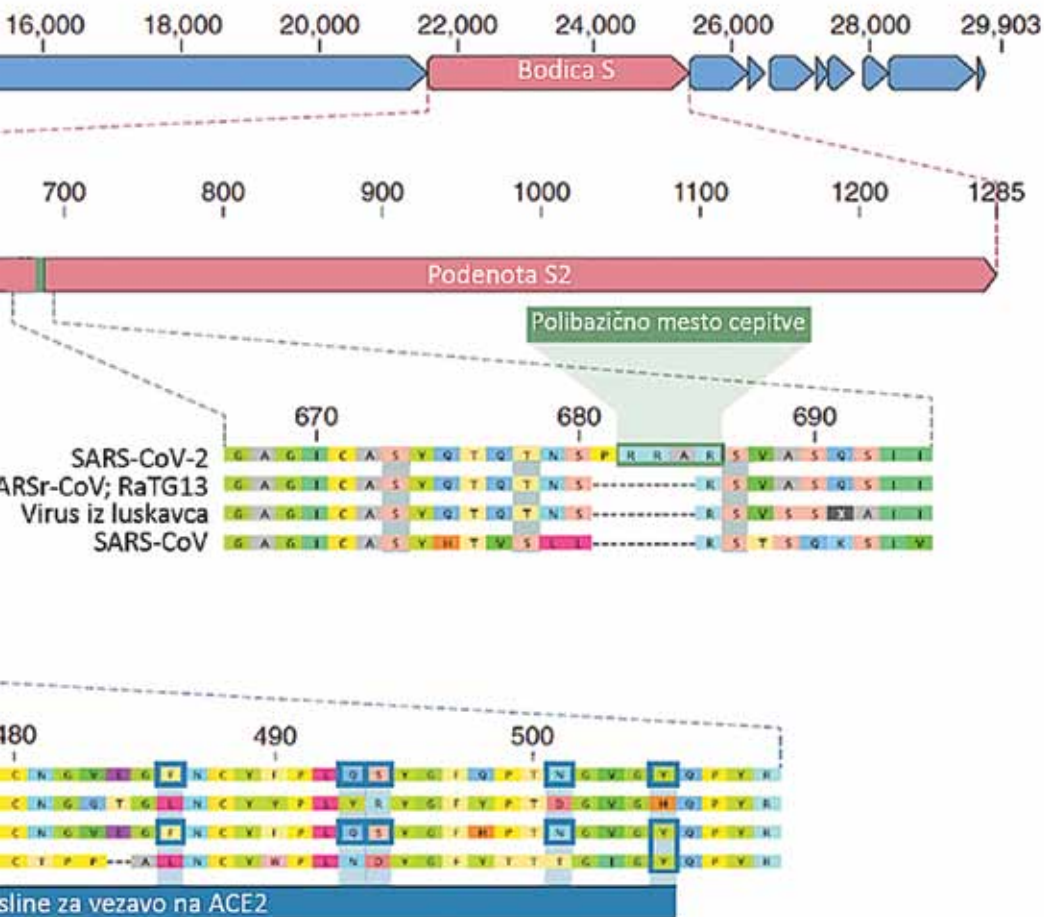
Zaporedje aminokislin



Slika 2: Značilnosti beljakovine bodice S pri SARS-CoV-2 in podobnih koronavirusih.

- a.** Primerjava glavnih aminokislin (enake so označene z modro obrobo) RBD različnih koronavirusov, ki so pomembne za vezavo na ACE2. Vseh šest je identičnih pri SARS-CoV-2 in koronavirusu, ki so ga izolirali iz javanskega luskavca.
- b.** Aminokislinske polibazične mesta cepitve (označene z zeleno obrobo) ter primerjava z drugimi podobnimi koronavirusi. To mesto je specifično za SARS-CoV-2.

Povzeto po: Andersen, K. G., s sod., 2020: Nature Medicine.



vmesnem gostitelju in se je nato prenesel na človeka. Tako bi moral virus pri vmesnem gostitelju pridobiti vse značilnosti, vključno s polibazičnim mestom cepitve. Takega virusa pri luskavcih oziroma kateri drugi živali za zdaj še niso odkrili. Druga hipoteza pa predvideva, da je virus z vmesnega gostitelja prešel na človeka, kjer se je postopoma spremenil z naravno selekcijo med neopaznim širjenjem med ljudmi, s čimer je med drugim pridobil polibazično mesto cepitve. Virus se je z nadaljnjim širjenjem med ljudmi razvil v dva tipa: tip L (70 odstotkov) in tip S (30 odstotkov). Ugotovili so, da se je prvi pojavil tip S, tip L pa se hitreje razmnožuje, je bolj kužen in bolj mutira.

Prenos bolezni

Kot druge okužbe dihal se covid-19 širi s tesnimi stiki in z respiratornimi kapljicami, ki vsebujejo virus. Do prenosa pride, ko okužena oseba v bližini kašlja, kiha ali govori in izločki pridejo v stik s sluznicami nosu, ust ali oči neokužene osebe. Tako so pogostejše okužbe med družinskimi člani, zdravstvenimi delavci in drugimi bližnjimi stiki. Odvisno od fizikalnih razmer v okolici (temperature, vlage in tako dalje) lahko virus preživi na različnih površinah tudi do več dni. Pod posebnimi pogoji se lahko virus širi tudi po zraku, še posebej pri določenih medicinskih posegih (jemanje brisa, bronhoskopija, intubacija). Ker so virus dokazali v blatu obolelih, obstaja možnost oralnofekalnega prenosa, vendar so za potrditev te domneve potrebne nadaljnje raziskave. Virus je bil dokazan tudi v krvi, slini in urinu.

Virus se v okuženi osebi začne razmnoževati že od 24 do 48 ur pred pojavom prvih simptomov, njegova količina je zato visoka (še posebej v nosu) že prve dni okužbe, zato je verjetnost prenosa največja na začetku. Tak način razmnoževanja je podoben kot pri virusu gripe, a drugačen kot pri koronavirusu SARS, kjer so osebe najbolj kužne šele s pojavom vidnih znakov bolezni. Zato

je širjenje novega koronavirusa tako hitro in ga je težje nadzorovati. Poleg tega je količina virusa pri asimptomatskih okuženih podobna kot pri simptomatskih, kar pomeni, da je možen prenos okužbe tudi od asimptomatske osebe oziroma od osebe z minimalnimi simptomi. Obseg takšnih prenosov je še neznan, več bomo vedeli po seroloških testiranjih. Bolezen se širi hitreje kot marsikatera druga respiratorna bolezen, kar nam pove tudi bazično reproduktivno število R_0 . To je med 3 in 4 – v povprečju vsaka okužena oseba prenese okužbo na tri ali štiri zdrave ljudi. Trajanje kužnosti je povezano s težo bolezni. Pri kritičnih bolnikih so virus v izločkih zaznavali do smrti.

Klinične značilnosti bolezni

Incubacijska doba je od dva do štirinajst dni, pri večini ljudi pa se bolezen izrazi v štirih do šestih dneh po izpostavitvi virusu. Klinično izražanje bolezni je zelo široko, od asimptomatske okužbe do dihalne odpovedi, ki zahteva umetno predihavanje v enoti intenzivne terapije, ter sepse in septičnega šoka, ki lahko vodita v večorgansko odpoved. Pri 80 odstotkih obolelih je potek bolezni blag, pri 15 odstotkih hud in pri 5 odstotkih kritičen. Pri skoraj polovici kritičnih bolnikov se bolezen konča s smrtjo. Teža bolezni je povezana z višjo starostjo in pridruženimi kroničnimi boleznimi (visokim krvnim tlakom, diabetesom, drugimi srčno-žilnimi boleznimi, astmo). Hujši potek pri starejših je lahko povezan s povečanim izražanjem nekaterih z vnetjem povezanih genov in manjšim izražanjem interferona beta tipa I, ki zmanjšuje vnetni odziv, kar je že dokazan mehanizem pri SARS. Tudi spremembe v limfocitih T in B ter povečana proizvodnja citokinov tipa 2 vodijo v slabši nadzor razmnoževanja virusa in podaljšan vnetni odziv, kar vodi v slabši izid bolezni. Največ obolelih je starih od 50 do 59 let. Mlajši od 20 let zbolijo redkeje in tudi potek bolezni je pri njih navadno blažji. Moški obolevajo pogosteje, pri njih je tudi bolj

verjeten smrtni izid. To so najprej povezovali z večjo navado kajenja pri moških kot pri ženskah. Kajenje je dejavnik tveganja za težji potek okužbe, saj okvari strukturo in funkcijo dihalne sluznice, ki ima zato slabšo obrambno sposobnost in jo lažje naselijo patogeni mikroorganizmi. Večkrat je bilo tudi ugotovljeno, da imajo moški slabši protivirusni imunski odziv. Estrogen poveča protivirusni odziv pri ženskah, prav tako imajo ženske dva kromosoma X (moški le enega), na njih pa je več genov, ki uravnavajo imunski sistem. Ženske so torej genetsko bolj opremljene za obrambo proti virusom.

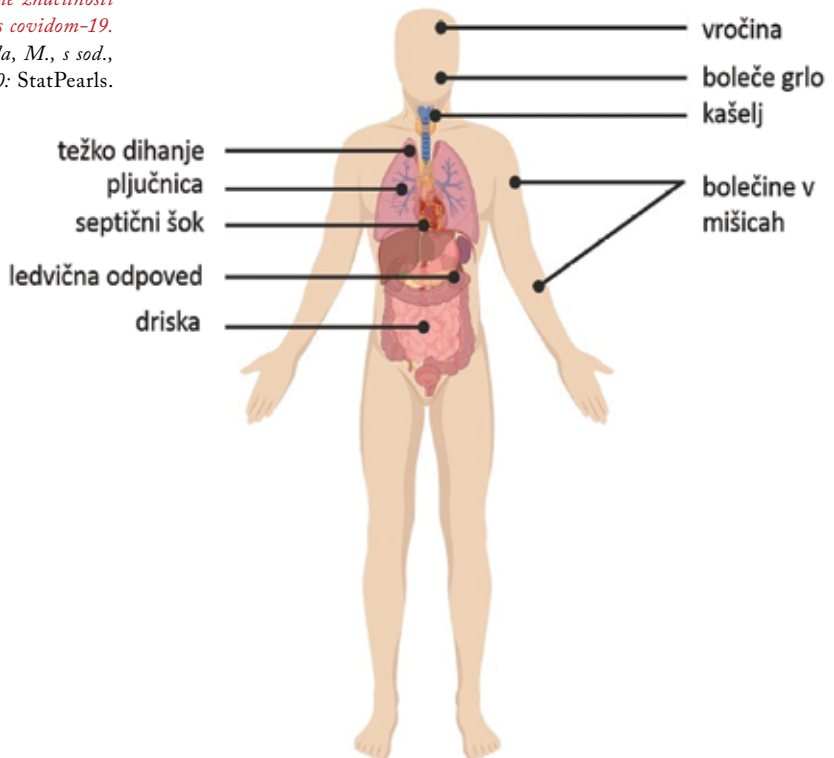
V klinični sliki covid-19 ni specifičnih znakov, po katerih bi bolezen lahko ločevali od ostalih virusnih boleznih dihal. Največ ljudi zbolijo z blago obliko, podobno preprostemu prehladu. Pojavljajo se povišana telesna temperatura (lahko je samo blago

povišana), splošno slabo počutje, suh kašelj in bolečine v mišicah (slika 3). Drugi, ne tako pogosti simptomi so glavobol, prasertanje v grlu in žrelu ter izcedek iz nosu. Nekateri oboleli tudi slabše vonjajo in okusajo. Redkeje se pojavijo gastrointestinalni simptomi, kot sta driska in bruhanje. Lahko se pojavijo tudi kožne spremembe, kot so urtike in prehodni livedo reticularis. Pri nekaterih bolnikih se je nekaj dni po začetku bolezni pojavil Guillain-Barrejev sindrom, ki se kaže z različnimi nevrološkimi motnjami.

Pri manjšem deležu ljudi v povprečju po sedmih dneh okužba napreduje do spodnjih dihalnih poti. Pojavi se pljučnica, ki se kaže z dispnejo (subjektivnim občutkom težkega dihanja) in obojestranskimi intersticijskimi infiltrati v pljučih (slika 4). Te lahko vidimo z rentgenskim slikanjem prsnega koša (RTG pc) oziroma računalniško tomografijo (CT).

Slika 3: Tipične klinične značilnosti bolnika s covidom-19.

Povzeto po: Cascela, M., s sod., 2020: StatPearls.



Slikovne preiskave so v pomoč pri diagnozi covid-19, a najdbe niso specifične. Nekatere spremembe na rentgenskih slikah so opazili tudi pri asimptomatskih okuženih.

Napredovala pljučnica se kaže s še težjim in hitrejšim dihanjem ter vedno hujšo hipoksijo (preskrba tkiv s kisikom ni zadostna). Če se klinična slika slabša ali pa je verjetnost zapletov visoka, so takšni bolniki hospitalizirani, ker jim je treba dodajati kisik. Glavna grožnja je nastop sindroma akutne dihalne stiske (angleško *acute respiratory distress syndrome, ARDS*), pri katerem se nabere toliko tekočine v pljučih, da je dihanje zelo oteženo. To lahko vodi v dihalno odpoved.

Imunski odziv na bolezen

Glavni dejavnik napredovanja bolezni je naš imunski sistem, ki mora biti za pravilno delovanje natančno reguliran. Čeprav je pri večini okuženih imunski odziv primeren in zajezi nadaljnje širjenje virusa, se pri določenih bolnikih premočno odzove in povzroči nenadzorovano sistemsko reakcijo (slika 5).

Okuženi pnevmociti tipa II pošiljajo signale, ki aktivirajo makrofage, ti pa začnejo izločati signalne molekule – citokine, ki v pljuča privabijo še več obrambnih celic z namenom, da uničijo virus. Odziv obrambnih celic, še posebej limfocitov T, je zaradi še nepojasnjenih razlogov močno pretiran. Verjetno virus okuži prav limfocite T in sproži njihovo piroptozo – programirano celično smrt, pri kateri se nenadzorovano sproščajo citokini, med drugimi IL-6, IL-1 beta in TNF-alfa. To privablja še več obrambnih celic – nastane pozitivna povratna zveza (temu pojavu pravimo citokin-ska nevihta).

Nevtrofilci, ki prispejo na mesto okužbe, z izločanjem različnih encimov ne ubijejo le okuženih celic, temveč tudi zdrave, kar vodi v propad alveolov. Prav tako limfociti T sprožijo apoptozo tako pri okuženih kot zdravih pljučnih celicah. Ne moremo predvideti, pri katerih bolnikih bo prišlo do takšnega odziva. Poleg višje starosti ima vlogo verjetno tudi genetska zasnova posameznika.

Uničenje tako okuženih kot zdravih celic vodi v nastop sindroma akutne dihalne stiske, kjer je zaradi tekočine in vnetnih celic, ki so prisotni v alveolih in intersticiju, motena izmenjava kisika in ogljikovega dioksida. Če bolnik preživi, lahko to vodi v fibrozo oziroma brazgotinjenje pljuč, za katero je značilna slabša pljučna kapaciteta in tako zmanjšana kakovost življenja. Če se čezmerno vnetje razširi iz pljuč po celotnem telesu, lahko nastopita sepsa in nato septični šok, ki neposredno ogrožata bolnika, saj lahko privedeta do odpovedovanja različnih organov in smrti. Povišani jetrni encimi kažejo na odpovedovanje jeter, povišani troponin na poškodbe srca, povišana kreatinin in sečnina pa na odpovedovanje ledvic.

Čezmerno zbiranje obrambnih celic v pljučih pomeni tudi, da se v telesu v celoti zmanjša zaloga teh celic, zato so bolniki bolj dovzetni za dodatne okužbe z bakterijami, glivami ali virusi. V krvni sliki pa bomo zaznali prenizko število belih krvničk (levkopenija), še posebej limfocitov (limfopenija). Pri teh bolnikih so značilni vztrajna vročina in povišane vrednosti vnetnih kazalnikov (CRP, feritin, sedimentacija).

V krvi lahko zaznamo tudi povišane vrednosti D-dimera, ki je slab napovedni dejavnik in kaže na trombogeno stanje v telesu. Sistemski citokinski odziv povzroči spremembe v dinamiki srčno-žilnega obtoka, nastanek prokoagulantnega stanja (večje nagnjenosti krvi k strjevanju in razpoke aterosklerotičnih plakov. To lahko povzroči nastanek strdkov, ki povzročijo ishemijo tkiv in organov (ishemija je pomanjkanje oskrbe s krvjo v določenem tkivu ali celotnem organu zaradi stisnjenja ali zapore v arteriji). Ker so receptorji ACE2 prisotni tudi na endotelnih celicah žil in miocitov, je mogoč neposreden vpliv virusa na teh mestih. Zaradi spremenjenega metabolizma angiotenzina je pri okužbi s SARS-CoV-2 povečan tudi oksidativni stres. To povzroči poškodbo endotelnih celic, iz njih pa se sprosti von Willebrandov faktor, ki v normalnih razmerah omogoča združevanje trombocitov



Slika 4: Značilna rentgenska slika bolnika s covidom-19. Neenakomerni infiltrati mlečnega stekla (angleško ground-glass opacities) so prikazani s puščicama. Nepravilnosti so navadno obojestranske, razporejene bolj periferno in se nabavajo v spodnjih, zadnjih delih pljuč. Z napredovanjem boleznih spremembe postanejo bolj difuzne. Slika je pridobljena na spletnem naslovu <https://radiologyassistant.nl/chest/lk-jg-1> 25. aprila leta 2020.

in nastanek strdka na mestu poškodbe. Pri covidu-19 pa se iz poškodovanih endotelnihih celic v krvni obtok sprosti večja količina von Willebrandovega faktorja, kar povzroči nenormalno nastajanje strdkov po vsem telesu. Vprašanje imunosti po preboleli okužbi ostaja nejasno. Pri okužbi nastanejo protitelesa razredov IgM in IgG, med katerimi naj bi bila tudi nevtralizacijska, ki varujejo pred ponovno okužbo. Protitelesa iz seruma prebolelega so v virusnem modelu kazala afiniteto za virusni beljakovinski bodice S in nukleokapside N. Ni znano, če protitelesa tvorijo vsi okuženi ljudje in kako dolgo nas varujejo pred ponovno okužbo. Zadnja dognanja kažejo celo na možnost pospeševanja boleznih s protitelesi (angleško *antibody-dependent enhancement, ADE*) preko spodbujanja vnetnega odziva v pljučih.

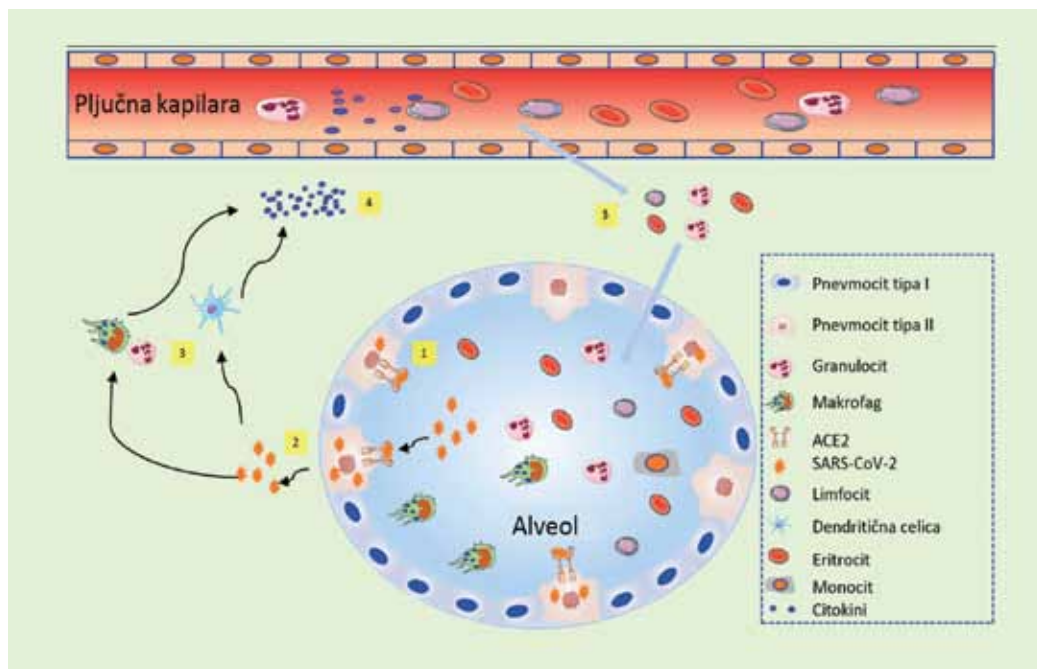
Diagnostika boleznih

Da pri bolniku potrdimo okužbo z novim koronavirusom, potrebujemo vzorec, ki vsebuje virus. Rutinsko je to bris nosno-žrelnega prostora, sicer pa lahko virus dokažemo tudi v izkašljanem sputumu, aspiratu sapnika ali pa z bronhoalveolarno lavožo, ki omogoča analizo vzorcev iz perifernih delov pljučne-

ga parenhima za dokaz povzročitelja okužb. V laboratoriju nato z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo v realnem času (angleško *real-time RT-PCR*) v vzorcu iz virusne RNA dobimo DNA, pri kateri nato dokazujemo za virus značilna zaporedja nukleinskih kislin. V vzorcih bolnikov, ki imajo okužbo dihal, iščemo tudi druge možne povzročitelje okužbe, kot so virus gripe, respiratorni sincicijski virus, adenovirusi in drugi. Specifična protitelesa v serumu dokazujemo s serološkimi testi.

Zdravljenje boleznih

Obolele, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, zdravimo simptomatsko, saj specifičnih zdravil proti SARS-CoV-2 še nimamo. Pomemben je nadzor bolnikovih življenjskih funkcij, kot so nasičenost krvi s kisikom, srčna in dihalna frekvenca ter telesna temperatura. Pomembno je dodajanje kisika. Če pri bolniku pride do dihalne odpovedi, pa ga je treba intubirati in mehansko predihavati. Če se razvije šok, bolnik potrebuje še hemodinamsko podporo (dodatne tekočine in vazopresorna zdravila, ki skrčijo žile in s tem povišajo krvni tlak). Bolnike z najtežjo odpovedjo pljuč lahko zdravimo tudi z zunaj-



Slika 5: Predlagani mehanizem citokinske nevihte pri covidu-19.

SARS-CoV-2 preko receptorja ACE2 okuži (1) pnevmocite tipa II, ki propadejo. Virusi se zato sprostijo iz njih (2) in aktivira se imunski sistem (makrofagi, nevtrofilci, limfociti in drugi) (3), pri čemer se nenadzorovano sproščajo citokini (4). To povzroči kopičenje vnetnih celic in eritrocitov v alveolih (5), kar se klinično kaže kot sindrom akutne dihalne stiske.

Povzeto po: Zhang, C., s sod., 2020:

International Journal of Antimicrobial Agents.

telesno membransko oksigenacijo (angleško ECMO), pri kateri so pljuča razbremenjena in tako lažje okrevajo.

Pri zdravljenju uporabljamo tako imenovana eksperimentalna zdravila, ki so registrirana za zdravljenje drugih bolezni (gripe, HIV/AIDS, malarije in tako dalje) in so se pokazala kot učinkovita pri določenih bolnikih s covidom-19 ali pa sploh še niso registrirana za zdravljenje katere koli bolezni (v nadaljevanju označena z *). Pri slednjih gre predvsem za zdravila, ki so bila v raziskavah učinkovita proti SARS-CoV in MERS-CoV, zaradi podobnosti ključnih tarčnih mest za zdravila pa predvidevajo, da bi bila lahko učinkovita tudi proti SARS-CoV-2.

V prvo skupino zdravil bi lahko uvrstili tista, ki virus onespobijo z vpletanjem v njegov življenjski cikel. Hidroksiklorokin in klo-rokin preprečita od pH odvisen vstop virusa v celico. Nukleozidni analogi favipiravir, ribavirin, remdesivir* in galdesivir* zavirajo virusno od RNA odvisno RNA polimerazo. Lopinavir/ritonavir in disulfiram zavirajo virusno proteazo in tako preprečijo nastanek novih virusov.

V drugo skupino bi lahko uvrstili zdravila, ki uravnavajo bolnikov imunski odziv. Interferoni tipa I spodbujajo prirojeni protivirusni odziv. V fazi citokinske nevihte bi lahko potek bolezni izboljšali tako, da bi sistemsko zavirali pretirani imunski odziv. Po tem

principu delujejo revmatološka zdravila, kot so tocilizumab (monoklonsko protitelo proti receptorju za citokin IL-6), anakinra (rekombinantni antagonist receptorja za citokin IL-1) in adalimumab (zaviralec citokina TNF-alfa). Hidroksiklorokin in klorokin prav tako zavirata imunski odziv z zmanjšanjem izražanja citokinov TNF-alfa, IL-1 beta in IL-6.

Bolnike bi lahko zdravili tudi s konvalescentno plazmo, ki jo pridobimo od osebe, ki je prebolela okužbo s covidom-19, v njej pa so že specifična protitelesa. Tako plazmo lahko uporabimo tudi za pridobivanje koncentriranih protiteles, ki jih prav tako lahko uporabimo za zdravljenje.

Učinkovito bi lahko bilo tudi zdravljenje z mezenhimijskimi matičnimi celicami, ki naj bi z izločanjem različnih dejavnikov umirjale vnetje. Velika prednost takega zdravljenja so redki neželeni učinki.

Poznavanje življenjskega cikla virusa omogoča tudi opredelitev novih tarč za zdravila, ki bi v prihodnosti lahko pomembno izboljšala potek bolezni. Z zaviranjem furina ali TMPRSS2 bi lahko virusu preprečili vstop v celico. S protitelesi ali malimi molekulami bi lahko zasedli receptorska mesta na encimu ACE2 ali receptorju CD147. Potencialno bi lahko v telo vnesli tudi topno obliko rekombinantnega ACE2, ki bi vezal virus in ga na ta način nevtralizirali. Nekateri avtorji predlagajo mehanizem zmanjšanja poškodbe pljuč celo z antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Več raziskovalnih skupin trenutno razvija cepivo, ki pa ga v kratkem zaradi dolgotrajnega postopka in zagotavljanja varnosti še ne moremo pričakovati. Zelo verjetno bo cepivo treba prilagajati, saj virus hitro mutira.

Zaključek

Covid-19 je izjemno nalezljiva bolezen, ki se kaže s širokim kliničnim spektrom. Razlike v številu obolelih in umrlih med državami so nastale predvsem zaradi različnih ukre-

pov, ki so jih države sprejemale za zaježitev širjenja virusa, stopnje higijene, standarda zdravstvene oskrbe ter starostne strukture prebivalstva. O virusu in njegovem delovanju ostaja še veliko neznank, zato so mnoge trenutne informacije zgolj predvidevanja na podlagi raziskav in dela zdravnikov z obolelimi. Trenutno po svetu potekajo številne klinične raziskave, ki bodo dale odgovor, ali je katero od zdravil res učinkovito za zdravljenje covid-19. Pomembno je tudi premišljeno načrtovanje predkliničnih raziskav, ki bodo dale podrobnejši uvid v še ne povsem pojasnjena izvor in življenjski cikel virusa, kar je ključno pri načrtovanju novih potencialnih učinkovin, s katerimi bomo v prihodnosti v boju proti virusu močnejši.

Literatura:

- Andersen, K. G., s sod., 2020: The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine.*
- Arabi, M. Y., s sod., 2017: Middle East Respiratory Syndrome. The New England Journal of Medicine.*
- Bhatraju, K. P., s sod., 2020: COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series. The New England Journal of Medicine.*
- Cascella, M., s sod., 2020: Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Statpearls.*
- Chen, N., s sod., 2020: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet.*
- Cui, J., s sod., 2019: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature Reviews Microbiology.*
- De Wit, E., s sod., 2016: SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology.*
- Escher, R., s sod., 2020: Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thrombosis Research.*
- Guan, W., s sod., 2020: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine.*
- Guo, Y.-R., s sod., 2020: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Military Medical Research.*
- Gurwitz, D., 2020: Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Development Research.*
- Jin, Y., s sod., 2020: Virology, Epidemiology,*

Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses.

Li, G., s sod., 2020: *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature Reviews Drug Discovery.*

McIntosh, K., 2020: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate.*

Misra, P. D., s sod., 2020: *Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clinical Rheumatology.*

Poljak, M., Petrovec, M., 2011: *Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi.*

Sarzi-Puttini, P., 2020: *COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clinical and Experimental Rheumatology.*

Sbi, Y., s sod., 2020: *COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell death & Differentiation.*

Song, Z., s sod., 2019: *From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses.*

Tang, Q., s sod., 2020: *On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review.*

Ulrich, H., s sod., 2020: *CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Stem Cell Reviews and Reports.*

Wang, C., s sod., 2020: *A novel coronavirus outbreak of global health concern. The Lancet.*

Wang, D., s sod., 2020: *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. The Journal of the American Medical Association.*

Wang, Q., s sod., 2020: *A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. Virologica Sinica.*

Yang, M., 2020: *Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. Dostopno na SSRN.*

Yang, X., 2020: *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respiratory Medicine.*

Zhang, C., s sod., 2020: *The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. International Journal of Antimicrobial Agents.*

Zhang, H., s sod., 2020: *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Medicine.*

Zhou, F., s sod., 2020: *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet.*

Zou, L., s sod., 2020: *SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. The New England Journal of Medicine.*



Zala Teršek je študentka 5. letnika splošne medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Je navdušena bralka knjig psiholoških vej, posebej jo zanima povezava duha in telesa. Izobražuje se za terapevtko medicinske hipnoze in je članica SiNAPSE, slovenskega društva za nevroznanost. Rada ima živali, naravo, umetnost in dobro družbo.



Kristof Fortuna je študent 4. letnika splošne medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Še posebej ga zanima medicina v povezavi z molekularnimi procesi v telesu. Ukvarja se s športom in glasbo.