Patogeneze infekcí vyvolaných virem SARS-CoV-2

Beneš J.

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Bulovka, Praha

SOUHRN
SARS-CoV-2 je virus, který vyvolává slizniční infekce respiračního nebo střevního traktu. Tento virus se na rozdíl od jiných virů, které vyvolávají podobný typ infekcí, vyznačuje mimořádnou schopností modifikovat imunitní odpověď na několika úrovních, a způsobit tak celou řadu komplikací. Jedním z důsledků těchto manipulací je vytvoření falešného obrazu pyogenní bakteriální infekce. O průběhu nemoci rozhodují především mechanismy přirozené slizniční imunity, které mohou zastavit množení viru v časných fázích infekce, než virus stihne uplatnit svůj vliv.
Covid-19 má dvě hlavní klinické formy: slizniční infekci (respirační nebo střevní) a pneumonii. Pneumonie je asociována s aktivací cévního endotelu a prokoagulačním stavem. Virémie nepatří k standardnímu průběhu onemocnění. Postižení jiných orgánů než plic – ať už v době aktivní infekce nebo později (long covid) – bývá způsobeno imunopatologickými reakcemi nebo poruchami hormonálních regulací.

KLÍČOVÁ SLOVA
SARS-CoV-2 – covid-19 – patogeneze – přirozená imunita

ABSTRACT
Beneš J.: Pathogenesis of infections caused by SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 primarily causes mucosal infections of the respiratory or intestinal tract. This virus, unlike other viruses responsible for similar mucosal infections, is characterized by an extraordinary ability to modify the immune response at several levels and thus cause a range of clinical complications. These manipulations create a false picture of pyogenic bacterial infection. The course of the disease is mainly determined by the natural mucosal immunity which can stop the virus from multiplying in the early stages of infection before it can exert its influence.
COVID-19 has two main clinical forms: mucosal infection (respiratory or intestinal) and pneumonia. Pneumonia is associated with activation of the vascular endothelium and a procoagulant state. Viremia does not belong to the standard course of the disease. Affecting organs other than the lungs – whether during an active infection or later (long covid) – is usually caused by immunopathological reactions or hormonal regulation disorders.

KEY WORDS
SARS-CoV-2 – COVID-19 – pathogenesis – natural immunity

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2023;72(4):221–238

ÚVOD

V minulém století byly koronaviry v lidské patologii popisovány jako málo zajímavá skupina RNA virů, které se spolupodílejí na vzniku banálních respiračních infekcí (*common cold*). Během posledních dvaceti let se však objevily tři závažné epidemie způsobené do té doby neznámými druhy koronavirů, které byly pojmenovány akronymy SARS-CoV (***S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome **Co**rona**V**irus*), MERS-CoV (***M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**yndrome **Co**rona**V**irus*) a SARS-CoV-2. Posledně jmenovaný virus způsobil dokonce pandemii, při které během tří let onemocnělo více než 676 miliónů lidí na celém světě, a téměř 7 miliónů lidí na tuto infekci zemřelo [1].

Nemoc způsobená virem SARS-CoV-2 se nazývá covid-19, což je opět akronym, odvozený ze slov ***CO**ro**na**VI**rus **D**isease described in the year 20**19***. Termín „covid-19“ je sice všeobecně známý a rozšířený, ale často je používán nesprávně. Mnozí odborníci a tím spíše i laici si neuvědomují, že jde o název nemoci, čili symptomatické infekce, a nemůže sloužit pro označení bezpříznakově probíhajících infekcí. Zejména v epidemiologických studiích je vždy nutné rozlišovat, jestli udávaný počet pozitivních/prokázaných případů vypovídá o množství infikovaných osob nebo nemocných osob.

Další záludnost se skrývá v otázce, jaké klinické a patologické projevy mají být s pojmem covid-19 spojovány. Kde je hranice (obvyklých) projevů nemoci a co je již nutné hodnotit jako komplikaci? Vyvolává SARS-CoV-2 jednu nemoc (covid-19) nebo několik forem nemoci, které je vhodné posuzovat odděleně jako samostatné jednotky? Na tyto otázky zatím nemáme uspokojivou

proLékaře.cz | 15.5.2024

odpověď. Tento článek je příspěvkem k hledání odpovědí na podobné dotazy; klíčem k řešení by mělo být pochopení patogeneze této infekce.

Vlastnosti viru

SARS-CoV-2 patří mezi koronaviry. To jsou poměrně velké (50–200 nm) obalené RNA viry sférického nebo eliptického tvaru, které na svém povrchu nesou kyjovité výběžky, takže celek připomíná sluneční koronu; odtud se odvozuje název celé této skupiny virů.

Výběžky se skládají vždy ze tří molekul glykoproteinu označovaného jako S (*spike*) protein. Tyto S proteiny sestávají ze dvou podjednotek: S1 umístěný na špičce výběžku zajišťuje přichycení viru k cílové buňce a S2, který je lokalizován při bazi výběžku, uskutečňuje fúzi viru s buňkou.

Virový plášť koronavirů je tvořen lipidovou dvouvrstvou pocházející z membrány hostitelské buňky, v níž jsou obsaženy další dva virové proteiny – M (*membrane*) a E (*envelope*). Oba tyto proteiny mají transmembránový charakter. M protein má především funkci stavební (udržuje tvar viru) a E protein je nezbytný pro pučení viru z buňky. Nejvnitřnější část viru tvoří vlákno ribonukleové kyseliny sbalené do malého objemu pomocí N (*nuclear*) proteinu. Kromě uvedených čtyř strukturálních proteinů (S, M, E a N) kóduje virová RNA ještě dalších 16 nestrukturálních bílkovin. Některé z nich řídí replikaci virové RNA, jiné mají schopnost blokovat mechanismy přirozené imunity.

Obecně platí, že obalené viry mají lepší adhezivitu k cílovým buňkám, na druhé straně však lipidový obal zvyšuje citlivost viru k vyšším teplotám, UV záření, vyschnutí, tukovým rozpouštědlům a také iontům mědi a některých dalších kovů [2]. Tyto viry se proto nejlépe přenášejí prostřednictvím aerosolu. Nepravidelně eliptický nebo pytlovitý tvar může být pro viry výhodný, protože usnadňuje přilnutí k výstelce dýchacích cest; naproti tomu dokonale kulovitý virus má tendenci se valit po povrchu sliznice, aniž by se zachytil [3].

RNA koronavirů obsahuje asi 30 000 bazí, a patří tak k nejdelším mezi všemi známými RNA viry. Neobvyklá velikost virového genomu souvisí s nestandardním způsobem transkripce koronavirové RNA na ribozomech: jednotlivé geny nejsou při transkripci čteny souvisle za sebou. Virus obsahuje dva velké čtecí rámce, které se částečně překrývají, a transkripce probíhá nespojitě, s vynecháním části genomu [4, 5]. Tento komplikovaný proces vyžaduje součinnost několika virových proteinů, včetně speciálního enzymu (3'-5' exoribonukleázy), který kontroluje správnost přepisu a opravuje vzniklé chyby [6]. Přesto vzniká prostor pro četné mutace, což se v praxi projevuje značnou variabilitou virů. Dalším důsledkem velkého genomu je pomalejší množení koronavirů uvnitř hostitelské buňky ve srovnání s jinými respiračními viry [7]; z toho vyplývá i pomalejší rozvoj nemoci.

Je zřejmé, že vlastnosti SARS-CoV-2 neodpovídají charakteristikám typickým pro jednoduché slizniční viry, které se řídí strategií „hit and run". Podstatou strategie „hit and run" je rychlé pomnožení viru, dříve než se dokážou aktivovat imunitní mechanismy, které další replikaci viru zastaví. Neobvyklá délka RNA a komplikovaná replikace SARS-CoV-2 musí mít pro virus význam, jinak by se uplatnily deleční mutace, přičemž viry s kratší RNA by měly evoluční výhodu vyplývající z rychlejší transkripce nukleové kyseliny. Hlavním smyslem dosavadního uspořádání je zřejmě možnost zablokování klíčové složky přirozené protivirové imunity, tj. interferonů[a]. Více než třetina genomu SARS-CoV-2 je určena ke kódování proteinů, které mohou přímo nebo nepřímo znemožnit syntézu interferonů nebo jejich účinek na cílové molekuly [8, 9].

Původ viru

Evoluce SARS-CoV-2 není dosud uspokojivě vysvětlena. Porovnání sekvencí nukleotidů v genomu tohoto viru ukázalo některé odchylky proti jiným koronavirům. Ty by bylo možné přisoudit náhodným mutacím, avšak zlomové linie mezi odlišnými úseky genů velmi připomínají sekvence, které vznikají při opracování nukleových kyselin moderními metodami genetického inženýrství [13, 14]. Podezřelá je i skutečnost, že se SARS-CoV-2 na rozdíl od původců předchozích koronavirových epidemií (SARS, MERS) od počátku choval jako příliš dobře adaptovaný na člověka, takže místo epidemie omezeného rozsahu způsobil celosvětovou pandemii [15, 16].

V odborné literatuře panuje shoda v názoru, že koronaviry mají původ v netopýřích virech. Genom SARS-CoV-2 vykazuje homologii 89–96,3 % s netopýřími koronaviry bat-SL-CoVZC45 a bat-SL-CoVZXC21, zatímco shoda s genomem SARS-CoV-1 činí jen 79–82 % [17, 18]. Netopýří imunitní systém je však jiný než u většiny ostatních savců [19, 20], a proto viry adaptované na netopýry nemohou jednoduše přeskočit do lidské populace a šířit se v ní. Epidemie SARS a MERS se v lidské populaci objevily až poté, co se netopýří koronaviry etablovaly na jiných savčích hostitelích, a i pak vykazovaly jen omezenou nakažlivost (tabulka 1). U SARS-CoV-2 nebyl žádný podobný mezihostitel zjištěn. Hypotéza přisuzující roli mezihostitele luskounům rodu *Manis* nebyla nikdy prokázána. Mnoho odborníků v této situaci dospělo k přesvědčení, že virus mohl být modifikován uměle, i když spolehlivé důkazy stále nemáme [21–23].

PŮSOBENÍ VIRU NA ÚROVNI BUŇKY

Infekce buňky virem SARS-CoV-2 začíná adhezí některého z S proteinů viru k receptoru na povrchu cílové buňky. Tímto receptorem je ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), což je enzym, pomocí něhož může buňka změnit signály zprostředkované hormonem angiotenzinem (schéma 1). SARS-CoV-2 se váže na ACE2

[a] Poznámka: Je pravděpodobné, že tuto schopnost si koronaviry osvojily v průběhu vývoje, při adaptaci na netopýří hostitele, kteří z metabolických příčin nemohou rozvinout imunitní mechanismy ve stejném rozsahu jako nelétající savci, a proto mají akcentovanou interferonovou reakci. Zatímco lidské buňky reagují na virovou infekci syntézou interferonu, v netopýřích buňkách jsou interferonové prekurzory přítomny již v klidovém stavu a mohou být tedy mnohem rychleji aktivovány [10–12].

proLékaře.cz | 15.5.2024

Tabulka 1. Charakteristiky covid-19 ve srovnání s epidemiemi SARS a MERS [1, 24, 25]
Table 1. COVID-19 characteristics compared to SARS and MERS epidemics [1, 24, 25]

Nemoc	Objev	Původce	Taxonomické zařazení	Cílový receptor	Zdrojový hostitel	Sekundární hostitel	Interhumánní přenos	Počet infikovaných	Počet zemřelých	Smrtnost[a]
SARS	2002	SARS-CoV-1	betakoronavirus (sarbekovirus)	ACE2	netopýr	cibetka palmová	nízká nakažlivost	8098	774	9,6 %
MERS	2012	MERS-CoV	betakoronavirus (merbekovirus)	DPP-4	netopýr	velbloud jednohrbý	nízká nakažlivost	2538	871	34,3 %
covid-19	2019	SARS-CoV-2	betakoronavirus (sarbekovirus)	ACE2	netopýr	?	vysoká nakažlivost	> 676 milionů	> 6,8 miliónů	1,0 %

SARS – severe acute respiratory syndrome; MERS – Middle East respiratory syndrome; ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2; DPP – dipeptidyl peptidase

[a]U všech zmíněných koronavirů závisí smrtnost na okolnostech: je velmi nízká u dětí a naopak velmi vysoká u seniorů a polymorbidních jedinců.

SARS – severe acute respiratory syndrome, MERS – Middle East respiratory syndrome, ACE2 – angiotensin converting enzyme 2, DPP – dipeptidyl peptidase

[a]An average mortality rate of infections caused by these coronaviruses varies with the age of the patients; it is very low in children but very high in the elderly and in polymorbid individuals.

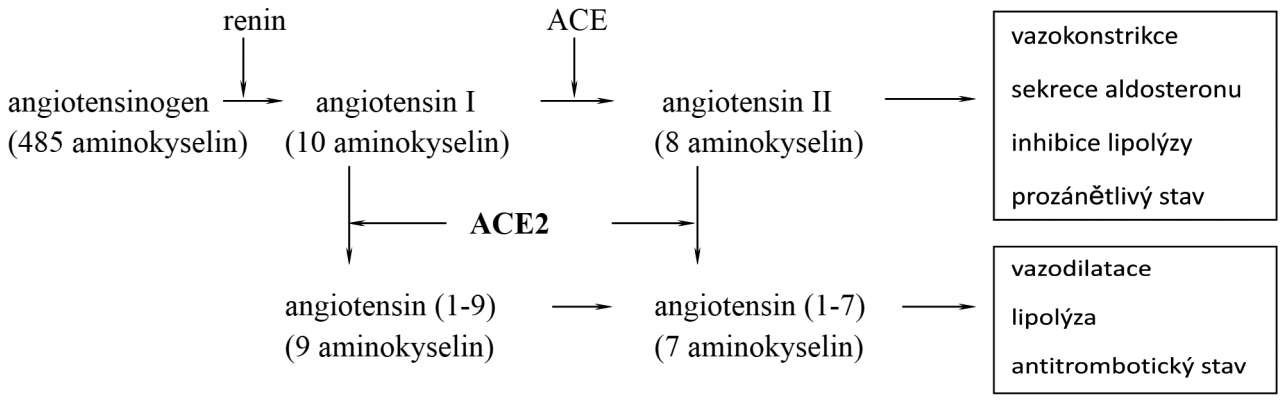

Schéma 1. Působení ACE2

(podle [48–50])

Figure 1. ACE2 action

(according to [48–50])

ACE – angiotensin converting enzyme
Výklad k obrázku: Účinkem reninu se z velké molekuly angiotenzinogenu odštěpí angiotenzin I, což je peptid obsahující 10 aminokyselin. Působením ACE z něj vznikne aktivní hormon, angiotenzin II, který vyvolává vazokonstrikci, omezuje využití mastných kyselin a současně snižuje práh pro rozvoj případné zánětlivé reakce. Jednotlivé tkáně mají možnost prostřednictvím ACE2 zrušit na lokální úrovni účinek angiotenzinu I i II tím, že z nich odštěpí jednu koncovou aminokyselinu a výsledný peptid pak má přesně opačný efekt.
Prozánětlivým stavem se zde i v textu rozumí zvýšené vyplavení mediátorů zánětu, potřebných k likvidaci bakteriální infekce (TNFα, IL-1, IL-6 a dalších). Součástí této zánětlivé reakce je vazodilatace, zvýšení permeability kapilár a ovšem i aktivace a chemotaxe NK buněk, makrofágů a polymorfonuklárů.

ACE – angiotensin converting enzyme
Figure legend: Renin breaks up the large angiotensinogen molecule to yield angiotensin I, a peptide containing 10 amino acids. It is then converted by ACE to the active hormone angiotensin II, which induces local vasoconstriction and reduction the use of fatty acids, and supports local inflammatory reaction. Tissues containing ACE2 are able to suppress the effect of both angiotensin I and II at the local level by cleaving one terminal amino acid, giving the resulting peptide the exact opposite effect.
The pro-inflammatory condition is understood here and in text as upregulation of inflammatory mediators' release; these mediators (TNFα, IL-1, IL-6, and others) are needed to eradicate bacterial infection. This inflammatory response includes vasodilatation and increased capillary permeability along with activation and chemotaxis of NK cells, macrophages, and polymorphonuclear cells.

proLékaře.cz | 15.5.2024

stejně jako SARS-CoV-1 (viz tabulka 1); jeho vazba je však přibližně 10krát silnější [26]. Vzájemná konkurence mezi jednotlivými variantami viru způsobuje, že každá nová epidemická varianta SARS-CoV-2 musí mít stejnou nebo větší afinitu k ACE2 než varianty předchozí, aby se mohla prosadit.

Po navázání S proteinu na ACE2 odstřihnou tzv. furinové proteázy přítomné na povrchu hostitelské buňky distální konec tohoto proteinu (S1 fragment), čímž se obnaží a aktivuje proximální část, označená S2. Vlivem této molekuly dojde k fúzi membrány viru s membránou hostitelské buňky. Na fúzi membrán se zároveň podílí proteolytický enzym přítomný na buněčné membráně, označovaný TMPRSS2 (*transmembrane protease, serine 2*). Kromě toho byla popsána i další možná cesta internalizace viru, a sice vchlípením buněčné membrány a vytvořením endosomu obsahujícího virus. V tomto případě není TMPRSS2 potřebný; fúzi membrán obstarává jiný buněčný enzym, katepsin L. Poté, co virus jedním nebo druhým způsobem pronikne do buňky, působí jeho nukleová kyselina jako regulérní mRNA, která je transportována do endoplazmatického retikula a zde kóduje syntézu virových bílkovin, které vytvoří replikační a transkripční komplex (RTC). Tento komplex indukuje v endoplasmatickém retikulu tvorbu váčků (DMV, *double membrane vesicles*), v nichž pak probíhá replikace virové RNA i tvorba nových virových bílkovin. Virová RNA je takto chráněna před buněčnými ribonukleázami. Z membrány vezikulů se potom stávají obaly vznikajících virionů. Vezikuly obsahující virus jsou mezitím přemísťovány do Golgiho komplexu a zde dochází ke glykosylaci proteinů na povrchu vznikajících virů. Rozsah glykosylace S proteinů může být individuálně odlišný, a přitom tento faktor ovlivňuje afinitu viru k cílovým receptorům[b] [5, 27, 28].

Viry se z buňky uvolňují exocytózou. Svým množením tedy nezpůsobují přímo smrt infikované buňky; cytopatogenní efekt nastává jen u části napadených buněk [29]. K usmrcení infikovaných buněk dochází obvykle apoptózou nebo ji způsobí NK buňky či cytotoxické lymfocyty svými perforiny a granzymy.

Sbalení dlouhé virové RNA je poměrně komplikovaný proces, při němž se tvoří virová RNA i N protein v nadbytku. Při rozpadu infikovaných buněk se tyto komponenty mohou dostávat do lymfy a poté do krevního řečiště. Tím je možné vysvětlit přítomnost N-antigenu v krvi nemocných osob, která je využívána v diagnostice infekcí způsobených SARS-CoV-2 [30]. Dalším důsledkem tohoto vývoje mohou být nálezy virové RNA v různých tkáních po prodělané koronavirové infekci. Z tohoto výkladu vyplývá, že nález RNA není možné automaticky považovat za průkaz virémie, tj. přítomnosti kompletního/aktivního viru v krvi nebo ve tkáních.

Buňky vybavené ACE2 receptory se v lidském těle nacházejí v různých orgánech. Patří mezi ně řasinkové a žlázové buňky v dýchacích cestách, alveolární buňky II typu v plicích, enterocyty v celém rozsahu tenkého střeva (a v menší míře i v tračníku a jícnu), cholangiocyty vystýlající žlučové cesty, epitel proximálních tubulů v ledvinách, urotel močového měchýře, Sertoliho buňky varlat, endotelové buňky v tepnách, žilách i lymfatických cévách, svalové buňky myokardu, buňky hladkých svalů v arteriích, trofoblasty v tkáni placenty, makrofágy, epitelové buňky potních žláz, buňky endokrinních žláz (nadledvin, příštitných tělísek, hypofýzy, ostrůvků v pankreatu, Leydigových buněk varlat) a buňky rohovky [31]. Všechny tyto buňky lze tedy označit za potenciálně permisivní pro koronavirovou infekci. Naopak ACE2 receptory nebyly nalezeny na krevních elementech, hepatocytech a retikulárních buňkách sleziny a lymfatických tkání.

Molekulární struktura, a tedy i antigenní složení ACE2 receptorů se může u různých jedinců mírně lišit; tím je možné zčásti vysvětlit různou vnímavost jednotlivých osob k infekci, včetně rozdílu ve vnímavosti vůči jednotlivým antigenním variantám SARS-CoV-2 [32].

IMUNITNÍ REAKCE PROTI KORONAVIROVÉ INFEKCI

Imunitní reakce proti (korona)virové infekci probíhá jako postupný děj, ve kterém se nejprve zapojují nástroje nespecifické (přirozené) imunity a teprve v dalším kroku přicházejí na řadu složitější mechanismy, které jsou zacíleny proti konkrétním antigenům viru (tabulka 2).

Imunitní systém je aktivován přítomností PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), případně DAMPs (*damage-associated molecular patterns*). Typickým projevem RNA-virové infekce je přítomnost dvojvláknové RNA (dsRNA, *double strand* RNA), která se vytváří při kopírování RNA → RNA. Na přítomnost dsRNA a dalších známek virové infekce reagují signální molekuly přítomné v cytoplazmě i v buněčných organelách, z nichž hlavní jsou RIG-I (*retinoic acid-inducible gene I*), MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) a toll-like receptory (TLR) 3 a 7. Aktivace těchto signálních molekul indukuje v napadené buňce tvorbu interferonů a současně vytváří podnět pro apoptózu [33–35]. Rozsah činností, které jsou v důsledku této signalizace aktivovány, ukazuje tabulka 3.

Interferony vzniklé v postižených buňkách se dělí na interferony typu I (IFNα, IFNβ) a interferony typu III (IFNλ). Interferony prostřednictvím Janus kinázy 1 (JAK 1), tyrozin kinázy 2 (TYK 2) a dalších mezistupňů aktivují stovky genů a mění celý metabolismus cílových buněk [33]. Buňky ovlivněné působením interferonů tedy brání množení viru na několika úrovních, ovšem za tu cenu, že mají zablokovanou proteosyntézu, a proto nemohou vykonávat různé své fyziologické činnosti. Účinek interferonů proto nesmí trvat déle než několik dní. Úkol likvidovat infekci pak přechází na adaptivní

[b]Poznámka: Je možné, že choroby související s metabolismem cukrů (diabetes, obezita), které patří k nejvýznamnějším stavům disponujícím k těžkému průběhu covidu-19, ovlivňují prostřednictvím glykosylační aktivity membránové interakce, které jsou pro průběh infekce zásadně důležité.

proLékaře.cz | 15.5.2024

Tabulka 2. Hlavní složky imunity, které se uplatňují při koronavirové infekci
Table 2. Major components of immunity triggered by coronavirus infection

Interakce viru s lidským organismem	Postižená tkáň	Stadium infekce	Typ imunitní odpovědi	Hlavní složky imunitní odpovědi	Klinické projevy
Inaparentní infekce	sliznice (respirační, střevní)	časné (první dny)	přirozená	interferon λ a α, NK buňky	žádné
Nemoc (covid-19)	sliznice (respirační, střevní)	časné (první dny)	přirozená	interferon λ a α, NK buňky	rýma, kašel, horečka, slabost, poruchy čichu a chuti; nebo průjem, střevní diskomfort, horečka
		pozdější	adaptivní (získaná)	cytotoxické lymfocyty, slizniční protilátky (sIgA)	
	plíce	pozdější	adaptivní (získaná)	cytotoxické lymfocyty, sérové protilátky (IgM, IgG)	horečka, kašel, dušnost, hypoxie
	krevní řečiště, různé orgány	pozdější	adaptivní (získaná)	sérové protilátky (IgM, IgG), fagocyty, cytotoxické lymfocyty	horečka, cévní komplikace, postižení ledvin, srdce a dalších orgánů
Post-covid syndromy	krevní řečiště, různé orgány	stav po prodělání infekce	adaptivní (získaná)	sérové protilátky, různé subsety T lymfocytů	únava, cévní komplikace, postižení různých orgánů

Tabulka 3. Činnosti, kterými napadená buňka prostřednictvím interferonů typu I a III reaguje na koronavirovou infekci
Table 3. Interferon I and III mediated actions in coronavirus infected cells

Cílené protivirové aktivity	• syntéza bílkovin, které rozpoznají virovou RNA podle chybějící metylace její koncové části a zabrání jejímu spojení s ribozomem • syntéza enzymů rozkládajících RNA (RNAázy) • syntéza inhibitorů virové RNA-dependentní-RNA-polymerázy (RdRp)
Další činnosti omezující množení viru	• celkové omezení transkripce v napadené buňce • změna vlastností buněčné membrány, které omezí vchlípení viru, ale také vylučování nových virionů • změna membrán tvořících endoplazmatické retikulum, zabraňující tvorbě výchlipek
Aktivace buněk v okolí	• indukce podobných dějů v sousedních buňkách • aktivace NK buněk • podpora zánětlivé reakce v místě infekce • vznik horečky
Likvidace napadené buňky	• aktivace apoptózy v napadené buňce • důsledkem poruchy buněčných regulací je vystavení nesprávných signálních molekul na buněčné membráně; buňky s nesprávnými povrchovými znaky jsou vyhledávány a ničeny NK buňkami a cytotoxickými lymfocyty • vystavení specifických virových antigenů na membráně infikované buňky; takto označená buňka je rozpoznána protilátkami a/nebo cytotoxickými lymfocyty a poté zničena

imunitu. Tento dvoustupňový systém antivirové obrany je vysoce účinný, předpokládá ale dobrou koordinaci mezi útlumem působení interferonu a navazujícím rozvojem specifické imunitní odpovědi. Jestliže oba děje nejsou dobře propojeny, může vzniknout okno, ve kterém se virus začne množit.

Chování infekce SARS-CoV-2 je ve srovnání s jinými slizničními RNA viry poněkud zrádné, protože tento virus se množí pomaleji a zároveň disponuje řadou mechanismů ke zmatení imunitní reakce, viz níže. Imunitní systém proto může závažnost infekce zpočátku podcenit a aktivovat specifické imunitní mechanismy opožděně.

IFNλ byl popsán teprve v roce 2003. Od interferonů typu I se liší tím, že se váže na jiné receptory, které jsou přítomny jen na epitelových buňkách, a také tím, že působí méně intenzivně, ale zato déle. Další významný rozdíl spočívá v tom, že interferony typu I podporují rozvoj zánětlivé reakce obecně čili včetně aktivace makrofágů a polymorfonukleárů, zatímco IFNλ má selektivnější funkci: podporuje jen antivirové mechanismy a současně inhibuje pyogenní zánětlivou odpověď. Podle posledních výzkumů se zdá, že role IFNλ v obraně proti SARS-CoV-2 je významnější [36–38].

NK buňky (*natural killers*) jsou velké lymfoidní buňky, které dokážou identifikovat napadené buňky a zničit je. Rozpoznání cílových buněk je založeno buď na výskytu aktivačních signálů (přítomnost tzv. lektinových bílkovin na buněčné membráně v neobvykle vysoké hustotě),

proLékaře.cz | 15.5.2024

anebo naopak na nepřítomnosti inhibičních signálů (patologicky změněné buňky nenesou na svém povrchu správné identifikační molekuly). Význam NK buněk v počáteční fázi virové infekce je zásadní [39]: NK buňky jsou schopné vyhledat a usmrtit i ty defektní buňky, které v důsledku virové manipulace nebo z jiné příčiny nerespektovaly podněty k apoptóze. Při takovémto násilném usmrcení však lýza napadených buněk probíhá pod obrazem pyroptózy, čili rozpadu, který podporuje rozvoj purulentní zánětlivé reakce [40]. Makrofágy, které jsou působením interferonů také aktivovány, poté dokončují úklidové procesy a následně může probíhat regenerace.

NK buňky stejně jako interferony mají i signalizační funkci: tvoří IFNγ a interleukin 12, které aktivují T lymfocyty a usměrňují jejich vyzrávání. Tím se do dalších dějů začíná zapojovat adaptivní imunita. Kromě toho produkují IFNα, čímž vzniká pozitivní zpětná vazba, která zesiluje počáteční signál (schéma 2).

Ačkoli přirozená imunitní odpověď probíhá podle předprogramovaného scénáře, neznamená to, že je neměnná. V poslední době byly publikovány práce ukazující, že jednotlivé epizody stimulace imunitního systému mohou přechodně zvýšit nebo naopak snížit reaktivitu přirozené imunity. Po prodělané virové infekci tak může po dobu několika týdnů až měsíců přetrvávat zvýšená pohotovost signálních a transkripčních drah, které vedou k aktivaci celého komplexu imunitních mechanismů. Pro tento děj byl zaveden termín *trained immunity* [41].

Toto uspořádání uděluje organismu zvýšenou odolnost proti časné reinfekci, nezávislou na rozvoji specifické (adaptivní, získané) imunity.

Adaptivní (získaná, specifická) imunitní odpověď začíná záchytem cizorodých bílkovin nebo polysacharidů antigen-prezentujícími buňkami. Při virové infekci, která je ze své podstaty intracelulární, dochází po stimulaci interferonem γ k podpoře vyzrávání T_H1 lymfocytů a cytotoxických lymfocytů (T_C lymfocyty, CD8+ lymfocyty). Cytotoxické lymfocyty usmrcují napadené buňky podobným způsobem jako NK buňky, využívají však jiný způsob jejich vyhledávání. Orientují se podle HLA antigenů, které každá buňka nese na svém povrchu; infikované buňky mají na své buněčné membráně molekuly MHC I s navázanými peptidy virového původu. Působení cytotoxických lymfocytů je tedy selektivnější a může být razantnější než působení NK buněk.

Jestliže se virové antigeny vyskytují i volně v extracelulárním prostředí, je stimulována jiná forma imunitní odpovědi, na níž se podílejí zejména T_H2 lymfocyty a interleukin 4 (IL-4). Důsledkem jejich působení je transformace B lymfocytů na plazmatické buňky, které začnou tvořit specifické protilátky.

Adaptivní imunitní odpověď je velmi účinná při likvidaci patogenních mikroorganismů, vyžaduje však přípravnou fázi trvající 1–3 týdny. Tento typ imunitní odpovědi se proto uplatňuje hlavně v boji s infekcemi, které jsou závažné a/nebo trvají déle než týden. U infekcí, které postihují sliznice a nejsou spojené s poško-

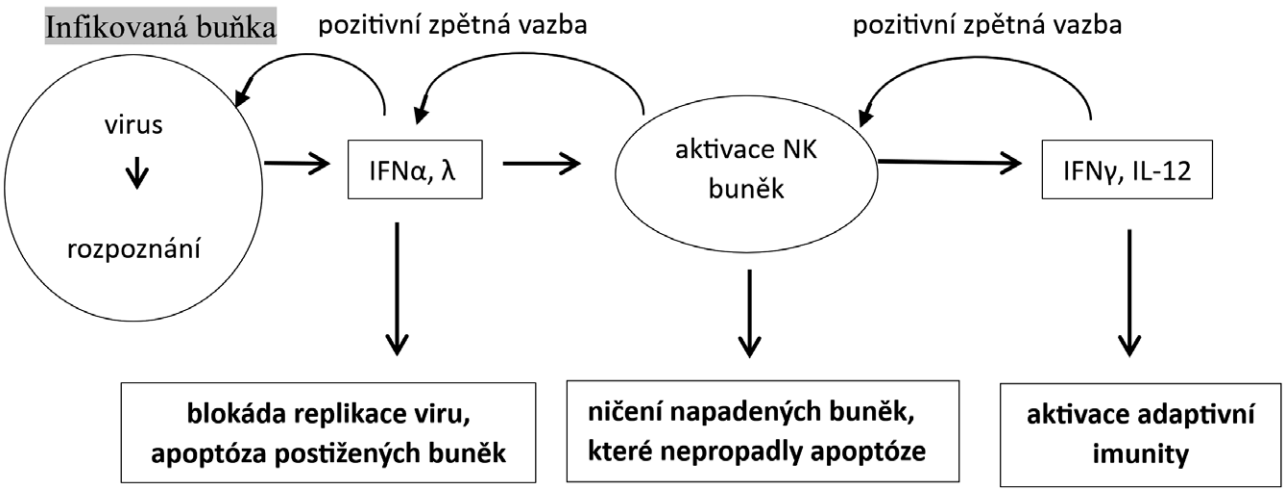

Schéma 2. Aktivace přirozené imunity u infekcí vyvolaných RNA viry

(podle [45])

Figure 2. Activation of natural immunity in infections caused by RNA viruses

(according to [45])

Jde o zjednodušené schéma, které ukazuje klíčovou úlohu interferonů a NK buněk v prvních fázích antivirové imunity.
PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) – struktury typicky se vyskytující u patogenů, které jsou rozpoznávány imunitním systémem; IFN – interferon; IL – interleukin

This is a simplified scheme showing the key role of interferons and NK cells at the first stages of antiviral immunity.
IFN – interferon; IL – interleukin

proLékaře.cz | 15.5.2024

zením hlubších tkání, nemá tento sofistikovaný způsob obrany zásadní význam.

Velkou předností adaptivní imunitní odpovědi je vytvoření imunologické paměti, která je dlouhodobá a svého nositele chrání před reinfekcí. U krátkodobě probíhajících slizničních infekcí však vytvoření dlouhodobé imunity není nutné, protože onemocnění není závažné. V těchto případech lidský organismus vystačí s vytvořením krátkodobé odolnosti zajištěné cestou trained immunity a cytotoxickými lymfocyty, které zůstávají v podslizničních lymfatických tkáních [42]. Tím jsou lidé po prodělání infekce chráněni před reinfekcí od osob ve svém bezprostředním okolí. Celá komunita se takto v krátké době promoří a virus se mezitím přesune do jiného segmentu populace.

Celkově působící adaptivní imunitu spojenou s tvorbou sérových protilátek je možné chápat jako náročný děj, který sice vytváří účinnější a dlouhodobější ochranu, ale na druhé straně vzniká relativně pomalu, je energeticky náročná (při výběru vhodných antigenních variant je nutné generovat množství buněčných klonů a většinu z nich zase zničit) a v neposlední řadě je i riskantní: při špatné koordinaci různých spolupracujících buněk hrozí selhání nebo naopak rozvoj přestřelené nebo špatně cílené reakce, které může vyústit do autoimunních a jiných imunopatologických stavů [43, 44]. U lehce probíhajících infekcí by přínos z tohoto zapojení adaptivní imunity nevyvážil její cenu a rizika.

MODIFIKACE ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI KORONAVIREM

SARS-CoV-2 disponuje celou řadou možností, kterými může oslabit a přesměrovat imunitní odpověď lidského organismu (tabulka 4). Schopnost tlumit imunitní odpověď mají i jiné viry (maskování cizorodé RNA, snižování účinnosti interferonové signalizace, inhibice apoptózy a podobně). SARS-CoV-2 se však odlišuje mimořádnou schopností měnit charakter zánětlivé odpovědi lidského organismu.

Obecně platí, že přirozenou odpovědí imunitního systému na virovou (intracelulární) infekci je rozvoj lymfoplazmocytárního typu zánětu, zatímco purulentní zánět s převažující aktivací polymorfonukleárů a komplementu se uplatňuje u bakteriálních infekcí, u nichž se mikrobi množí v mimobuněčném prostředí. SARS-CoV-2 však různými mechanismy nutí imunitní systém k neadekvátnímu typu odpovědi:

1. N protein se při infekci vytváří v nadbytku a z postižených buněk se uvolňuje do lymfy a do krve [30]. To vyvolává několikeré negativní důsledky:

a) N protein působí jako solubilní faktor, který aktivuje komplement [46, 47] a podporuje vyplavení cytokinů spouštějících purulentní zánětlivou reakci;

b) současně je takto podporován rozvoj protilátkové specifické imunitní odpovědi namísto buněčné odpovědi;

c) protilátková odpověď se zaměřuje přednostně na tento protein, a méně na protein S. Protilátky proti N proteinu však na rozdíl od anti-S protilátek nejsou virus-neutralizační, nebrání viru v napadení cílových buněk.

2. Adheze viru k receptorům ACE2 má také specifické dopady. Prostřednictvím ACE2 mohou buňky různých tkání ovlivňovat intenzitu průtoku krve v dané oblasti. Podrobný popis těchto regulací přesahuje zaměření tohoto sdělení; zde je možné jen shrnout, že vyřazení většího počtu molekul ACE2 v důsledku virové infekce vede k posílení vlivu angiotenzinu I a II, a tedy k lokální vazokonstrikci a současně k podpoře purulentního zánětu[c] (viz schéma 1) [48, 49].

Tabulka 4. Modifikace imunitní odpovědi koronavirem
Table 4. Immune response modification by coronavirus

Virus narušuje rozpoznávací systémy	• virové enzymy upravují virovou RNA tak, aby nebyla rozpoznána jako cizí [54, 55] • množení viru probíhá ve výchlipkách endoplasmatického retikula a vezikulách (viz text), čili mimo dohled imunitního systému [56] • virové enzymy inhibují vystavení virových antigenů na povrchu napadené buňky [57, 58]
Virus inhibuje tvorbu i účinky interferonu	• virové proteiny N a M inhibují signální dráhy od PRR k tvorbě interferonů [33] • virové proteázy štěpí buněčný regulační protein IRF3, který po aktivaci interferonem zprostředkuje antivirovou ochranu na buněčné úrovni [52, 57]
Virus inhibuje apoptózu napadené buňky	• virus inhibuje signální dráhy vedoucí k apoptóze infikované buňky [51, 59]
Virus modifikuje průběh zánětlivé reakce	• virové proteázy štěpí regulační proteiny podporující tvorbu interferonu; absence těchto proteinů způsobuje převahu pyogenní zánětlivé odpovědi [51, 52, 59]; destrukce buněk nesoucích ACE2 receptory podporuje rozvoj pyogenního typu zánětlivé reakce [49] • virový N protein jako cizorodá bílkovina uvolňovaná do lymfy podporuje rozvoj protilátkové odpovědi místo rozvoje buněčné odpovědi [42, 45] • virový N protein v krevním řečišti aktivuje komplement [46, 47] • chaotická kombinace signálních podnětů přivádí T lymfocyty k apoptóze [57, 61]

PRRs (*pattern recognition receptors*) – receptory rozpoznávající patogeny na základě jejich charakteristických struktur, ACE2 – enzym konvertující angiotenzin

PRRs – pattern recognition receptors, ACE2 – angiotensin converting enzyme 2

[c]Poznámka: Název „angiotenzin" je poněkud zavádějící, protože navozuje dojem, že tento hormon reguluje pouze cévní tonus, a tak ovlivňuje krevní tlak. Ve skutečnosti je jeho působení daleko komplexnější a zahrnuje metabolické a protiinfekční vyladění jednotlivých tkání.

proLékaře.cz | 15.5.2024

3. Virus inhibuje apoptózu, takže napadené buňky musejí být likvidovány NK buňkami nebo cytotoxickými lymfocyty; přitom dochází k uvolnění molekul, které působí jako DAMP (*damage-associate molecular pattern*), opět s akcentací pyogenní odpovědi.

4. Virové proteázy štěpí buněčný regulační protein, který ovlivňuje nasměrování imunitní odpovědi. Výsledkem je nadměrná sekrece IL-6 a dalších prozánětlivých cytokinů, které podporují rozvoj purulentního zánětu [51, 52].

Společným důsledkem jmenovaných dějů je špatné nasměrování imunitní odpovědi, která se zaměřuje proti bakteriálním a nikoli virovým patogenům. Tím je možné vysvětlit vysokou hladinu CRP a vysokou hodnotu poměru polymorfonukleáry/lymfocyty (NLR, *neutrophil/lymphocyte ratio*) v krvi nemocných se závažnou koronavirovou infekcí, a rovněž aktivaci endotelu a hemokoagulační kaskády, které se klinicky projevují sklonem k trombózám a dalším cévním komplikacím provázejícím covid-19.

Zmatení, které virus vyvolává, se však neomezuje jen na imunitní systém. Protože podle charakteru zánětlivé odpovědi jsou lékaři zvyklí volit poskytovanou léčebnou péči, vedly výše zmíněné nálezy laboratorních ukazatelů u nemocných s koronavirovou pneumonií k podezření na bakteriální infekci či superinfekci a ke zbytečnému používání antibiotik. Důsledkem pak byl nárůst antibiotické preskripce a následný vzestup rezistence různých bakterií v mnoha zemích světa [43]; tato problematika již přesahuje rámec tohoto sdělení.

Smysl popsaných manipulací viru s imunitním systémem je možné spatřovat v tom, že se takto usnadní dlouhodobá perzistence viru v disponovaných jedincích, tj. zejména u osob se závažnou poruchou získané imunity [86, 87]. Tito jedinci se pak stávají dlouhodobým zdrojem infekce pro své okolí[d].

POSTIŽENÍ DÝCHACÍCH CEST

Virus vstupuje do lidského organismu nejčastěji dýchacími cestami a postihuje sliznici nosohltanu [62]. Vstupní branou však mohou být i ústa nebo oči. Ve všech těchto sliznicích se vyskytují permisivní buňky vybavené ACE2 a pomocnými proteázami (furin, TMPRSS2) [63]. V epitelu dýchacích cest mají na svém povrchu nejvíce receptorů pro SARS-CoV-2 řasinkové buňky a pohárkové buňky, které tvoří hlen [64]. Velké množství permisivních buněk se však nachází i v epitelu ústní sliznice a ve slinných žlázách přítomných v ústní dutině, což koreluje s přítomností viru ve slinách [65]. V epitelu dolních cest dýchacích postupně ubývá počtu permisivních buněk, přičemž na rozdíl od nosohltanu existují velké interindividuání rozdíly; tím je možné vysvětlit rozdílnou interindividuální vnímavost k postižení dolních dýchacích cest [62].

Inkubační doba covid-19 se pohybuje v rozsahu 2–19 dní, s mediánem 6,6 dní. V souvislosti se vzájemnou kompeticí jednotlivých virových variant nepřekvapuje, že novější varianty mají průměrnou inkubační dobu kratší než varianty předcházející. U varianty omikron byla naměřena střední inkubační doba pouhých 3,4 dne [66].

Úvodní fáze infekce trvá několik dnů a klíčovou roli zde hrají mechanismy nespecifické (přirozené) slizniční imunity, tedy zejména interferony I a III typu (IFNα, IFNλ) a NK buňky. Později se začnou uplatňovat i cytotoxické lymfocyty. Tyto prostředky mohou samy o sobě stačit k odvrácení klinicky významné nemoci.

Skutečnost, že o průběhu infekce v této časné době rozhodují složky přirozené imunity a nikoli adaptivní imunity, má ještě další důsledky. Přirozená imunita je obecně méně fragilní než imunita adaptivní a není tolik dotčena podáváním cytostatik nebo HIV infekcí. Nepřekvapuje proto, že pacienti s defekty získané imunity nevykazují významně zvýšenou náchylnost k těžkému průběhu covidu-19 [67, 68].

Výsledek této fáze určují především tři faktory:

a) velikost infekční dávky (velikost expozice),

b) funkční stav respiračních sliznic a také

c) různé stresující vlivy.

ad a) Význam infekční dávky byl prokázán na lidských i zvířecích modelech [17, 69], přičemž nejde o nic neobvyklého: závislost průběhu infekce na dávce byla popsána i u chřipky nebo SARS [24]. O významu infekční dávky svědčí i klinická zkušenost z dob počátků pandemie: těžký průběh infekce, nezřídka se smrtelným zakončením, byl hlášen u zdravotníků v Číně i v severní Itálii, kteří pečovali o nemocné a sami se nechránili. Dodatečně provedené studie ukazují, že minimální infekční dávka se pohybuje v řádu stovek virionů [17, 70].

ad b) Funkční stav exponované sliznice je obtížněji popsatelný a kvantifikovatelný. Je pravděpodobné, že ke snížení odolnosti respirační sliznice vůči SARS-CoV-2 přispívá dehydratace nebo pobyt v prašném prostředí [71, 72]. Opět nejde o selektivní vztah ke koronavirové infekci; podobná souvislost byla zjištěna i u chřipky [73]. Na druhou stranu je pozoruhodné, že zvýšená náchylnost k těžkému průběhu covidu-19 nebyla pozorována u osob s chronickým postižením respiračních sliznic, jako jsou kuřáci nebo pacienti s cystickou fibrózou [74].

ad c) Vliv stresujících faktorů je obtížné objektivně prokázat, protože vnímání stresu je vysoce subjektivní a u různých jedinců se může značně lišit. Studie na toto téma nebyly publikovány, nicméně klinická zkušenost ukazuje, že mezi faktory, které negativně a přitom nespecificky ovlivňují imunitu, patří dlouhodobý strach/úzkost nebo nevyspání.

Jestliže standardní imunitní mechanismy dokáží zastavit replikaci viru ještě v časné fázi, je velmi pravděpodobné, že infekce proběhne inaparentně. Inaparentní průběh nastává přibližně u 30 % exponovaných osob, viz schéma 3 a tabulka 2.

[d]Poznámka: Je zajímavé, že hlavní dispozicí k perzistující infekci jsou závažné poruchy získané imunity, přitom ale perzistence viru není vázána na těžký průběh koronavirové infekce, covid-19 může probíhat i jako velmi mírné onemocnění. Tato pozorování potvrzují představu, že o klinické závažnosti covidu-19 rozhoduje stav přirozené slizniční imunity. Perzistující či rekurentní infekci při mírném průběhu onemocnění lze vysvětlit dobrou odpovědí na úrovni interferonu a NK buněk, která však sama o sobě nestačila na eliminaci infekce a nenavazovala ani na rozvoj kvalitní specifické imunitní reakce, která by infekci ukončila.

proLékaře.cz | 15.5.2024

Tabulka 5. WHO klasifikace závažnosti onemocnění covid-19 u dospělých [101]
Table 5. WHO classification of COVID-19 severity in adults [101]

Stupeň závažnosti onemocnění	Charakteristika	Definice
Mírné onemocnění	žádný zánět plic	symptomatičtí pacienti splňující definici případu pro covid-19 bez známek virové pneumonie nebo hypoxie
Střední onemocnění	pneumonie	pacienti s klinickými příznaky pneumonie (horečka, kašel, dušnost, zrychlené dýchání), ale bez známek těžké pneumonie; SpO_2 činí ≥ 90 % při spontánní ventilaci
Těžká nemoc	těžká pneumonie	pacienti s klinickými známkami pneumonie (horečka, kašel, dušnost) a jedním z následujících: • dechová frekvence >30 dechů/min; • těžká respirační tíseň; • nebo SpO_2 < 90 % při spontánní ventilaci. Diagnóza může být stanovena klinicky. Zobrazovací vyšetření (RTG plic, CT, sonografie) může pomoci při diagnostice a identifikovat nebo vyloučit plicní komplikace. Stav vyžaduje podání kyslíku (oxygenoterapii).
Kritická nemoc	syndrom akutní respirační tísně (ARDS)	Rozvíjí se během 1 týdne od počátku pneumonie nebo se projeví jako nová anebo zhoršující se dušnost. Zobrazovací vyšetření plic ukáže noduly nebo bilaterální opacity, které nejsou vysvětleny objemovým přetížením ani kolapsem plicního parenchymu. Stav vyžaduje připojení na ventilátor.

(podle [101])
(according to [101])

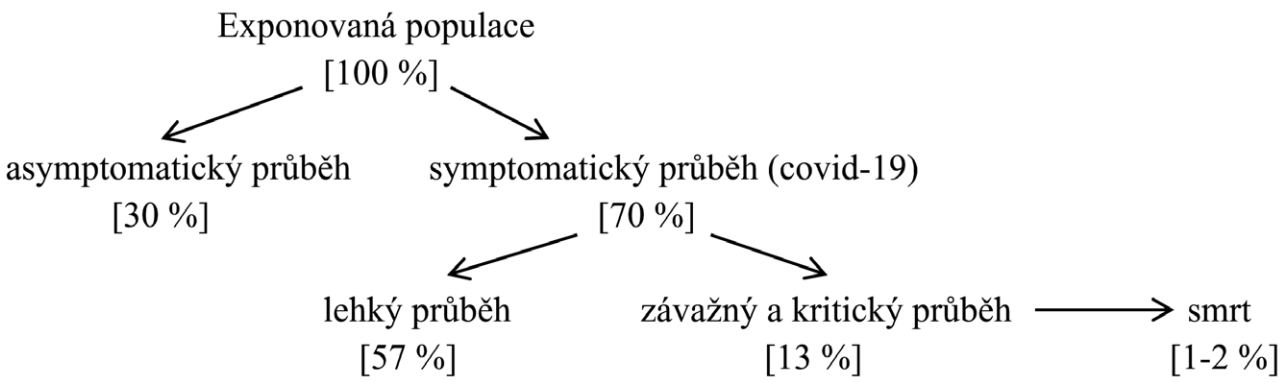

Schéma 3. Výskyt jednotlivých forem infekce

(podle [101–103])

Figure 3. Different forms of infection

(according to [101–103])

Poznámka: Číselné údaje jsou přesnější při zaznamenávání těžkých průběhů nemoci; počet lehkých a zejména asymptomatických onemocnění je možné jen odhadnout, protože tyto případy zpravidla nejsou evidovány v zdravotnických databázích.

Note: More accurate data are available for cases of severe disease. Mild and/or asymptomatic cases can only be estimated as they are usually not reported to health record databases.

Druhá fáze slizniční infekce je charakterizována rozvojem specifické imunitní odpovědi, kterou tvoří zejména cytotoxické lymfocyty a posléze i slizniční IgA protilátky[e] (sIgA) [75]. Význam sIgA pro ochranu sliznic je zřejmý již z faktu, že za klidových podmínek se v lidském organismu denně vytvoří více těchto protilátek než všech ostatních izotypů protilátek dohromady [76].

Brzy poté, tj. za 10–14 dnů od počátku nemoci, se začnou vytvářet i systémové (sérové) protilátky třídy IgA, IgG a někdy i IgM. Systémové protilátky však slouží hlavně jako ochrana proti virémii a postižení různých orgánů; pro zvládnutí slizniční infekce nemají velký význam [77].

Je důležité si uvědomit, že paralelně s popsaným posílením imunitní odpovědi se mohou prosazovat i virem

[e]Poznámka: Velikost produkce specifických sIgA a jejich účinek na sliznicích nekoreluje s hladinou specifických IgA v krvi. Obě tyto skupiny IgA protilátek se navzájem liší místem svého vzniku, svou funkcí i regulačními mechanismy, které řídí jejich syntézu. Zatímco sIgA zajišťují ochranu sliznic, sérové IgA mají především regulační úlohu při řízení rozsahu systémové protilátkové odpovědi. Není proto možné na základě měření hladin IgA v séru usuzovat na míru ochrany sliznic slizničními IgA protilátkami [77, 78].

proLékaře.cz | 15.5.2024

indukované modifikace zánětlivé reakce. Hodně tedy záleží na tom, jestli se specifická imunitní odpověď rozvine dříve, než virus stihne uplatnit svůj destruktivní vliv [9]. V tomto ohledu se patogeneze covidu-19 významně liší od patogeneze chřipky, která takový potenciál nemá [79].

Příznaky v prvních dnech trvání nemoci jsou velmi variabilní a zahrnují vzestup tělesné teploty (horečku nebo subfebrilie), zimnice, kašel, dušnost, únavu, myalgie, svalovou slabost, bolest hlavy, ztrátu chuti nebo čichu, bolesti v krku, pocit ucpaného nosu nebo rýmu, nevolnost, zvracení a průjem [80]. Ačkoli se nemocný člověk během této fáze covidu-19 často cítí špatně a je vysílený, jde podle WHO klasifikace stále o málo závažný stav (tabulka 5). Kašel v této fázi je projevem bronchitidy, nikoli pneumonie.

Mírně probíhající covid-19 se odlišuje od jiných respiračních virových onemocnění jen v detailech, jako je delší inkubační doba, ztráta čichu a chuti, často kombinovaná se suchostí sliznice ústní dutiny (xerostomií), nebo neobvykle velká únavnost.

Při infekci způsobené původní variantou viru byla porucha čichu zjištěna u 41 % pacientů, porucha chuti u 38 % pacientů [81]. Jde o časný projev nemoci, u 27 % pacientů jde o první příznak počínající infekce [82]. Může být vysvětlena poškozením senzorických neuronů, které na svém povrchu nesou ACE2 receptory [83]. Podobně porucha chuti a xerostomie je zdůvodňována velkým množstvím ACE2 i proteáz na povrchu buněk chuťových pohárků a menších i větších slinných žláz [63].

Porucha čichu může provázet i virové respirační infekce jiné etiologie [81, 84], v těchto případech jsou ale obtíže způsobeny povšechným zánětem nosní sliznice. Při infekci způsobené SARS-CoV-2 jsou čichové buňky postiženy přednostně, proto je ztráta čichu při covidu-19 výraznější a přetrvává déle.

Velkou únavu udává 44–70 % pacientů; bohužel v různých studiích je únava definována různě, proto se údaje jednotlivých autorů mohou podstatně lišit [85]. Velká únava je zpravidla vnímána jako neobvyklá u respiračních infekcí, vyskytuje se však často po prodělání MERS, SARS, infekční mononukleózy, infekci virem HHV-6, infekci HIV, Q-horečce, hepatitidě B nebo rickettsiových infekcích [85], a také po brucelóze nebo břišním tyfu čili obecně po infekcích vyvolaných intracelulárně se množícími patogeny, které dokážou modifikovat standardní imunitní odpověď.

POSTIŽENÍ TRÁVICÍHO TRAKTU

Příznaky postižení střevní sliznice nastávají při covidu-19 poměrně často a někdy mohou být dominantními projevy nemoci [88]. Procento osob, u nichž SARS-CoV-2 způsobil gastroenteritidu, však nebylo spolehlivě dokumentováno a v různých studiích je udáváno různě [89, 90]. Hlavní příčinou tohoto stavu je subjektivita při zjišťování dat. Nicméně zdá se, že virová RNA je alespoň krátkodobě přítomna ve stolici poloviny nemocných, kteří prodělávají covid-19 [89].

Koronaviry se mohou množit v enterocytech, protože enterocyty nesou na svém povrchu ACE2 receptory [91]. Avšak SARS-CoV-2 je obalený virus a obalené viry obvykle střevní infekce nevyvolávají, protože nejsou odolné k působení kyselé žaludeční šťávy. Odborná literatura pro tento rozpor nabízí dvojí vysvětlení:

a) Žaludeční pH sice nalačno klesá k hodnotám 1–2, což koronaviry usmrcuje, ale po jídle se pH zvyšuje až na hodnoty kolem 5, což virům dovoluje přežít, zejména jestliže jsou navíc ještě obaleny mucinem [92, 93];

b) Obal SARS-CoV-2 je odolnější vůči kyselému prostředí i vůči vyschnutí ve srovnání s jinými respiračními viry, pravděpodobně v důsledku zvláštní struktury M proteinu [94].

Virus tedy má potenciál k tomu, aby se přenášel alimentární cestou. Analogie existují i ve zvířecím světě, kde koronaviry vyvolávají enteritidy různých zvířat [89, 95–97].

Imunitní odpověď na střevní koronavirovou infekci nebyla podrobněji zkoumána, ale lze předpokládat, že bude obdobná jako při infekci respirační sliznice. K mírnějšímu průběhu střevního postižení v porovnání s respirační formou infekce zřejmě přispívá fakt, že střevní epitel se velmi rychle vyměňuje: doba života enterocytů činí jen 2–5 dnů.

Klinické projevy střevní koronavirové infekce odpovídají běžné virové gastroenteritidě a zahrnují nauzeu, zvracení, bolesti břicha, horečku, dyspepsie a průjmy. Tato forma koronavirové infekce není závažná a obvykle nevyžaduje hospitalizaci. S tím korelují histologické nálezy, podle nichž je střevní postižení omezeno jen na sliznici a není provázeno makroskopicky patrnými patologickými změnami [89].

Schopnost viru vyvolávat alimentární nákazy je tedy významná především z epidemiologického hlediska. Práce různých autorů ukazují, že SARS-CoV-2 se může šířit nejen vzdušnou, ale i klasickou fekálně-orální cestou [89, 97, 98]. Zároveň se tím naskýtá možnost sledovat šíření viru a jeho jednotlivých variant v různých regionech pomocí kvantitativního vyšetřování virové RNA v odpadních vodách [99, 100].

POSTIŽENÍ PLIC

K postižení plic zpravidla dochází nejčastěji 5.–8. den trvání nemoci [105]. Je důležité pochopit, že přestup infekce z dýchacích cest do plic není plynulý proces, jde o skokovou změnu charakteru nemoci.

Rozvoj pneumonie se klinicky projeví narůstající dušností, hyperventilací a poklesem saturace krve kyslíkem. Značná část nemocných však nepociťuje dušnost, navzdory narůstající hypoxii (*silent hypoxia*, *happy hypoxia*). Věrohodným vysvětlením tohoto jevu by mohla být porucha funkce karotických tělísek [106]. Tato po-

proLékaře.cz | 15.5.2024

rucha pravděpodobně souvisí se systémovou aktivací endotelu cév; histopatologicky ani geneticky totiž nebyla prokázána přítomnost viru v karotických tělískách [107].

Po několika dnech od zhoršení klinického stavu potvrdí diagnózu intersticiální pneumonie RTG nebo CT vyšetření plic [108, 109]. Z léčebného hlediska je klíčové, jestli se při rozvoji pneumonie udrží funkce plic (výměna plynů) nebo ne; podle toho se řídí indikace pro hospitalizaci a nutnost podpůrné léčby.

Nejpravděpodobnějším mechanismem přestupu infekce do plicního parenchymu je mikroaspirace sekretů z horních cest dýchacích [62]. Predisponující okolností může být nedostatečná sekrece INFλ [110], opožděný nástup aktivity T_C lymfocytů [111] nebo opožděná či nedostatečná tvorba slizničních protilátek (mIgA); ve všech těchto případech jde v podstatě o vznik časového okna mezi působením přirozené a získané imunitní odpovědi.

Ať už je příčina přestupu infekce do plicního parenchymu jakákoli, nastává s touto změnou zcela jiná situace. Anatomická stavba plic je jiná, než jaká se vyskytuje v dýchacích cestách nebo ve střevním traktu. V plicích není sliznice ani podslizniční lymfatická tkáň[f]. Ochranu plicního parenchymu zajišťují především alveolární makrofágy, které při známkách poškození pneumocytů rozpoutají v daném místě zánětlivou reakci. Imunitní systém je přitom nastaven tak, aby mohl rychle rozvinout zejména antibakteriální složky obrany. Je to logické, protože bakteriální infekce ohrožují plicní tkáň častěji a vzhledem k velmi tenké bariéře mezi alveolárním prostorem a krevním řečištěm zde hrozí snadný přestup infekce do krve a rozvoj sepse.

Pneumonie způsobené SARS-CoV-2 se v několika aspektech liší od pneumonií způsobených chřipkou nebo jinými viry. V histologických preparátech jsou u jedinců zemřelých na koronavirovou pneumonii popisovány infiltrace plicního parenchymu polymorfonukleárními leukocyty a makrofágy, destrukce postižených tkání a následná fibrotická přeměna [114, 115], čili obraz purulentního zánětu – ačkoli ve tkáních nejsou přítomny bakterie ani houby. Stejný obraz purulentního zánětu ukazují i výsledky hematologických a biochemických vyšetření: leukocytóza s posunem doleva, lymfopenie, vysoký poměr PMN/lymfocyty, aneozinofilie, vysoká hladina CRP. Rozdíl proti nespecifickému bakteriálnímu zánětu spočívá jen ve zvýšené hladině laktátdehydrogenázy [109, 116, 117]. Purulentnímu typu zánětu odpovídá i vysoká sekrece prozánětlivých cytokinů (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 a dalších) [114, 118] a také vysoká hladina feritinu [119], který je důležitý při kompetici o ionty železa u bakteriálních infekcí, ale ne u infekcí virových. A naopak byla v plicní tkáni při covidu-19 zjištěna jen nízká tvorba interferonů I a III typu, ačkoli v analogické situaci u chřipky nebyla tvorba interferonů nijak omezena [120].

Z toho je zřejmé, že imunitní odpověď je v této fázi koronavirové infekce jiná než při infekci sliznic, je spjatá s jinou cytokinovou signalizací, a je dysregulovaná [121, 122]. Čím je tato dysregulace způsobena?

Z patogenetického hlediska je možné popsat vývoj postižení plicního parenchymu následovně: Nejprve jsou napadeny pneumocyty II typu, které na svém povrchu nesou nejvíce ACE2 receptorů [50, 64]. Hlavní funkcí těchto buněk je tvorba surfaktantu čili komplexu lipoproteinů, které snižují povrchové napětí a brání slepení stěn alveolů na konci výdechu. SARS-CoV-2 sice sám o sobě není cytopatogenní, ale infikované buňky jsou likvidovány apoptózou nebo prostřednictvím NK buněk či cytotoxických lymfocytů. V infikované tkáni tedy ustává tvorba surfaktantu [121] a to vede k značnému mechanickému namáhání plicního parenchymu. Pneumocyty I typu čili neinfikované buňky, které tvoří většinu alveolární výstelky, začnou v důsledku mechanického poškozovaní vysílat alarmující signály typu DAMP, a to způsobí rozsáhlou zánětlivou reakci, která je obecně namířena proti extracelulárním patogenům. Sbíhá se tu tedy několik vlivů, které všechny navádějí imunitní systém k purulentní odpovědi, přestože jde o virovou infekci (viz tabulka 4).

Poslední tři položky obsažené v tabulce 4 jsou přitom typické pro SARS-CoV-2, nevyskytují se například u chřipky, přinejmenším ne v takovém rozsahu. Bezprostředním výsledkem je zánětlivá exsudace do plicních sklípků [114] a rychle se zhoršující výměna plynů v plicích.

Postižení plic u covidu-19 může být velmi závažné, protože se zde sčítá velký rozsah zánětu, typický pro virové pneumonie, s purulentní zánětlivou odpovědí, která je vůči tkáním více destruktivní než lymfoplazmocytární zánět. Značně zvýšená permeabilita plicních kapilár se mimo jiné projevuje fibrinózním charakterem alveolárního exsudátu, což v pozdějších stadiích nemoci komplikuje hojení. Obnova plicních funkcí po prodělané koronavirové pneumonii je pomalejší než u pneumonií jiné etiologie a častěji vede k rozvoji plicní fibrózy [122, 123].

Na neadekvátní signalizaci a zapojení přirozené imunity navazuje nepřiměřená stimulace získané imunity. Je podporována zejména protilátková odpověď, přičemž se specifické protilátky tvoří v tradičním pořadí, tj. nejprve IgM a později IgG a IgA. Tvorba IgM je však málo přínosná, protože v této fázi ještě nedochází k virémii [124] a IgM protilátky se při likvidaci viru ve tkáních mimo krevní řečiště uplatní jen minimálně. Stále ještě jde o virovou infekci, která postihuje epitel, a nejvýznamnější složku obrany v této situaci představují cytotoxické lymfocyty. O omezené účinnosti protilátkové odpovědi v této situaci svědčí pozorování o neobvykle dlouhé perzistenci viru v postižené plicní tkáni u jedinců s těžkým průběhem covidu-19 [29, 125, 126].

[f]Poznámka: V oblasti průdušek je poslizniční lymfatická tkáň přítomna jen v dětském věku (BALT, bronchus-associated lymphatic tissue) a v dospělosti prochází involucí. To je pravděpodobně jednou z příčin lehčího průběhu respiračních virových infekcí u dětí. K dalším příčinám patří nižší koncentrace ACE2 receptorů v horních dýchacích cestách dětí [112], vyšší aktivitu přirozené imunitní odpovědi, rychlejší schopnost regenerace a nižší výskyt metabolických poruch typu diabetes nebo obezita, které disponují k těžšímu průběhu koronavirové infekce [113].

proLékaře.cz | 15.5.2024

Imunokompetentní jedinci jsou po prodělání pneumonie chráněni systémově působícími protilátkami[9] a paměťovými lymfocyty T i B řady před rekurencí pneumonie. To jim však nezaručuje ochranu před slizniční formou infekce a samozřejmě ani před infekcí způsobenou antigenně odlišnou variantou viru.

SYSTÉMOVÉ DŮSLEDKY VYPLAVENÍ PROZÁNĚTLIVÝCH MEDIÁTORŮ: AKTIVACE ENDOTELU CÉV, HYPERKOAGULAČNÍ STAV A CYTOKINOVÁ BOUŘE

Aktivace cévního endotelu je přímo spjata s postižením plic. Bariéra mezi alveolárním prostorem a plicními kapilárami je extrémně tenká, což je za fyziologických okolností nezbytné pro snadnou výměnu plynů mezi vzduchem a krví. Při dysregulovaném purulentním zánětu postihujícím alveoly jsou prozánětlivými mediátory ovlivněny i přiléhající cévy [127]. Zvyšuje se tedy permeabilita plicních kapilár a dochází k aktivaci jejich endoteliálních buněk. Aktivované endotelie secernují von Willebrandův faktor, který spouští hemokoagulační kaskádu. Současně v krevním řečišti probíhají prozánětlivé děje, zejména aktivace komplementu a aktivace polymorfonukleárů, která vede k produkci volných kyslíkových radikálů (ROS, *reactive oxygen species*). Aktivované polymorfonukleáry, které nenacházejí fagocytovatelné bakterie, reagují vyvržením vlastního jaderného chromatinu (NETóza, *neutrophil extracellular trapping*), který slouží jako molekulární síť. Do sítí vytvořených z jaderného chromatinu i z narůstajících fibrinových vláken se zachytávají erytrocyty a trombocyty, a tak vznikají intravazální tromby. Vyplavený jaderný chromatin současně působí jako DAMP a podporuje prozánětlivý stav. V důsledku všech zmíněných dějů se zvyšuje náchylnost k trombózám a případně embolizacím, nejprve v kapilárách v postižených místech plic a posléze v celém krevním řečišti [114,128-130].

Je třeba zdůraznit, že trombofilní stav se tímto způsobem může vyvinout již ve stadiu počínající pneumonie. Není tedy nutně spojen se závažným nebo dokonce kritickým průběhem nemoci a nemusí být důsledkem přímého poškození endotelií. Přítomnost ACE2 receptorů na endoteliálních buňkách svádí k představě, že aktivace endotelu je způsobena přímým napadením těchto buněk koronavirem [130]. Ve skutečnosti existuje jen velmi málo dat podporujících tuto hypotézu; vyplavení prokoagulačně působících mediátorů je dostatečným důvodem [131, 132].

Z klinického hlediska je důležité, že k trombembolickým komplikacím může docházet i při standardní tromboprofylaxi [133–135]. Na druhou stranu, dysbalance koagulačního systému může vyústit i do opačného extrému, tj. krvácivých komplikací [134].

Několik autorů porovnávalo trombofilní stav při covidu-19 s diseminovanou intravazální koagulopatií (DIC), která provází sepsi, a případně i s dalšími koagulopatiemi (trombocytopenická purpura, trombotická mikroangiopatie, hemofagocytická lymfohistiocytóza). Dospěli k názoru, že trombofilní stav při covidu-19 se od ostatních jmenovaných koagulopatií odlišuje vysokou hladinou von Willebrandova faktoru, hemokoagulačního faktoru VIII a D-dimerů, a sníženou koncentrací aktivovaného proteinu C v krvi; naopak postrádá známky konzumpční koagulopatie, jako je snížená hladina fibrinogenu nebo trombocytopenie [128, 130, 136]. Další odlišnou vlastností koagulopatie u covidu-19 je skutečnost, že vychází z plicní tkáně. Někdy je proto popisována jako lokální, i když v důsledcích zasahuje celý organismus [137].

Závažný průběh onemocnění provázený hyperprodukcí prozánětlivých cytokinů a povšechnou endoteliální dysfunkcí se v literatuře často popisuje jako cytokinová bouře (*cytokine storm*). Někteří autoři toto pojmenování kritizovali s ohledem na to, že hladina cytokinů při covidu-19 nedosahuje úrovně, jaká bývá pozorována u sepse. Pro zdůraznění tohoto rozdílu navrhli zavést pro zánětlivou odpověď během covidu-19 označení „cytokinový vánek" (*cytokine breeze*) [138, 139].

Hlavní odlišnost cytokinové odpovědi při covidu-19 v porovnání se sepsí však není kvantitativní, nýbrž kvalitativní. Dominantním mediátorem při rozvoji sepse je TNFα; jeho účinku jsou mimo jiné přičítány četné metabolické změny, které sepsi provázejí (proteokatabolismus, blokáda lipolýzy, blokáda glykolýzy na úrovni pyruvát-dekarboxylázy, nastavení glukózo-alaninového a glukózo-laktátového cyklu atd.). Při covidu-19 k těmto masivním zásahům do metabolismu nedochází. Jako hlavní cytokinový mediátor covidu bývá označován interleukin 6 (IL-6) a v aktivaci endotelu hrají významnou úlohu složky komplementu [132, 140–142]. Lze říci, že systémová aktivace endotelu doprovázející koronavirovou pneumonii napodobuje těžkou pyogenní infekci nebo sepsi. Závažnost a komplexita protiinfekční odpovědi je však při bakteriální infekci podstatně vyšší.

MULTIORGÁNOVÁ DYSFUNKCE

Multiorgánové postižení způsobené systémovou zánětlivou reakcí se u dospělých nemocných označuje akronymem MIS-A (*multisystem inflammatory syndrome in adults*) a u dětí MIS-C (*multisystem inflammatory syndrome in children*) nebo též PIMS (*paediatric inflammatory multisystem syndrome*). Definice MIS-A se vyvíjela postupně; v literatuře se nejčastěji setkáváme s definicí vytvořenou v CDC, USA [143].

Z výsledků tří metaanalýz je možné odvodit následující popis této klinické jednotky [144, 145]: Především se zdá, že MIS-A je vzácná komplikace, která byla dosud popsána jen u několika set pacientů. Její přesná incidence není známá, protože nepodléhá hlášení; je však

[9]Poznámka: Lékaři mají často tendenci posuzovat sérologickou odpověď při covidu-19 podobně jako se běžně provádí u morbil, parotitidy, klíšťové encefalitidy a podobných infekcí. Zapomínají přitom, že u všech těchto nemocí dochází zcela pravidelně k virémii, a proto sérologická odpověď probíhá podle standardního schématu: nejprve tvorba IgM, která trvá krátce, a s několikadenním zpožděním tvorba IgG, která přetrvává dlouhodobě. Covid-19 je však primárně slizniční infekce, proto u nemocných s lehkým průběhem, jichž je většina, může být sérologická odpověď odlišná nebo i úplně chybět. Rozhodující úlohu má tvorba sIGA, tu však neumíme měřit.

proLékaře.cz | 15.5.2024

zřejmé, že se při porovnání s celkovou incidencí nemoci vyskytuje vzácněji než MIS-C u dětí.

MIS-A postihuje častěji muže (70–74 %), ve věku do 40 let. Většina postižených byla primárně zdravá, komorbidity byly popsány u 33–42 % postižených, nejčastěji šlo o obezitu (21–26 %). Příznaky MIS-A se objevují nejčastěji po 4 týdnech od kontaktu s infekcí [144], podle jiného vyjádření za 2–6 týdnů od začátku nemoci [145, 146]. Mezi hlavní postižené orgány patří plíce, srdce, ledviny, mozek, oči a kůže; nejčastěji je současně postiženo 4–5 orgánových systémů. Orgánové dysfunkce jsou běžně provázeny koagulopatií.

Příčinou MIS-A je pravděpodobně dysregulovaná specifická imunitní odpověď. Pro to svědčí pozdní výskyt příznaků, odpovídající době, kdy replikace viru by již měla být ukončena [144, 145], a rovněž negativita PCR testů detekujících SARS-CoV-2 a nepřítomnost INFα v krvi nemocných [147]. Nepřímým důkazem je i skutečnost, že výskyt MIS-A byl popsán nejen po onemocnění, ale i po vakcinaci proti covidu-19 [146]. O imunopatologické příčině MIS-A svědčí také fakt, že hlavní součástí léčby jsou kortikosteroidy, infuze imunoglobulinů nebo protizánětlivě působící monoklonální protilátky. Tato léčba je úspěšná, smrtnost se pohybuje na úrovni 5–7 % [144, 145].

Z patogenetického hlediska je důležité, že imunopatologické reakce mohou postihnout orgány, které nebyly přímo zasaženy virovou replikací. Virová RNA sice byla příležitostně prokázána post mortem v různých orgánech, zejména v srdci, ledvinách a mozku [148, 149], ale to ještě není důkazem infekce těchto orgánů. Mohlo se jednat o rozpadlé části viru, které byly do tkáně zaneseny hematogenně nebo prostřednictvím fagocytujících buněk. Vůbec už není možné považovat občasné nálezy tohoto typu za projev afinity viru k danému orgánu či tkáni[h]. Dostupná data svědčí spíše o tom, že postižení těchto orgánů způsobené přímo virovou infekcí vznikají jen u nejtěžších forem covidu-19. Jenom při těchto stavech dochází pravidelně k virémii [124], která umožní diseminaci viru v organismu. Z téhož důvodu SARS-CoV-2 běžně nevyvolává infekci placenty a plodu [150].

LONG COVID, POSTCOVIDOVÝ SYNDROM

V literatuře je označován také akronymem PASC (*post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*). Jde o nesourodý soubor obtíží, které přetrvávají po prodělaném covidu-19. Vzhledem k heterogenitě příznaků a absenci jednotící patogeneze nebyla přijata obecně uznávaná definice toho syndromu.

Klinické projevy zahrnují únavnost, kongitivní poruchy, neschopnost jasného myšlení (*brain fog*), změny nálady, slabost, úzkost, deprese, závratě, ortostatickou hypotenzi, artralgie a námahovou dušnost. Tyto obtíže se častěji vyskytují u žen a u starších, obézních a polymorbidních osob [151]. Klinický obraz v mnohých rysech připomíná chronický únavový syndrom (MEM/CFS, *myalgic encephalomyelitis/chronic fatique syndrome*). Kromě zmíněných obtíží však mezi projevy long covidu patří i poruchy funkce různých vnitřních orgánů (srdce, plic, jater, pankreatu, ledvin, reprodukčních orgánů aj.), které nemusejí být subjektivně vnímány, ale mají velký vliv na zdravotní stav [151]. Tyto pozdní následky covidu-19 podle některých studií postihují více než 30 % nemocných [152, 153].

Časová hranice pro zařazení obtíží do kategorie long covid činí podle mnohých autorů 12 týdnů od prodělání nemoci [154, 155], avšak tento princip není chápán jednotně. Časový interval se někdy počítá od kontaktu s nákazou, jindy od počátku klinických projevů a v některých studiích také od propuštění z nemocnice [156]. Nicméně ani hranice 12 týdnů není univerzálně přijímána. Obtíže přetrvávající déle než 4 týdny jsou často považovány za post-covid nebo za long covid v širším smyslu, zejména když antigenní a PCR testy na přítomnost SARS-CoV-2 v dýchacích cestách vycházejí negativní [156, 157]. K problémům s časovým zařazením přispívá fakt, že obtíže mohou plynule přetrvávat po skončení aktivní infekce, mohou se však také rozvinout dodatečně po skončení nemoci anebo dokonce vzniknout po asymptomatickém průběhu infekce. Za těchto okolností není překvapivé, že údaje o incidenci této komplikace se v odborné literatuře liší o desítky procent.

Patogeneze long covidu je zjevně velmi různorodá. Mohou se na ní podílet organické změny způsobené nevratným poškozením tkání v období aktivní infekce i různé funkční poruchy. Příčinou chorobného stavu jsou nejspíše imunopatologické reakce, které vznikají zejména po opakovaných koronavirových infekcích v krátkém odstupu [158]. Podobnou antigenní stimulaci pravděpodobně může navodit i prodělání infekce s následným nebo těsně předcházejícím očkováním. Jako další možné příčiny byly navrženy: perzistence SARS-CoV-2 v dosud neurčených tkáních; reaktivace latentních infekcí (EBV, HHV-6); důsledek tkáňové ischemie v době aktivní infekce; změny střevní mikrobioty; mitochondriální dysfunkce způsobená vystupňovanou imunitní reakcí (stav napodobující sepsi); vedlejší účinky podávaných léků; sociální deprivace a emoční stres [151].

PŘÍČINY NEOBVYKLÝCH KOMPLIKACÍ COVIDU-19

Pohlížíme-li na covid-19 jako na virovou infekci, která postihuje především sliznice dýchacího traktu, je obtížné pochopit, jakým mechanismem vznikají u významného podílu nemocných závažné komplikace zmíněné v předchozích dvou kapitolách. Očekáváme, že tyto

[h]Poznámka: Z hlediska viru není postižení jiných orgánů nijak výhodné, protože virus, který zabloudí do krevního řečiště, se z organismu hostitele už nedostane ven a nenakazí další osoby. Je jistě teoreticky možné, že se někdy v budoucnu vyselektuje klon viru se speciálním způsobem vylučování a šíření (močí, žlučí a stolicí, slinami, potem, semenem nebo mateřským mlékem). Zatím se však zdá, že šíření respirační cestou je v naší civilizované a přelidněné společnosti nejefektivnější. Dosud není znám žádný selekční tlak, který by podporoval varianty viru napadající jiné orgány než dýchací cesty, plíce a střevo.
Pro virus je důležitá schopnost přesměrování imunitní odpovědi z „antivirové" na „antibakteriální", protože to umožní snáze uniknout imunitnímu dozoru. Těžký průběh nemoci způsobený imunopatologickými ději tedy může být chápán jako vedlejší důsledek virem nasměrované imunitní odpovědi.

proLékaře.cz | 15.5.2024

komplikace mají imunopatologický podklad, ale zároveň je zřejmé, že příčinou obtíží není nekróza buněk v postižených orgánech ani jejich zjevné morfologické poškození. Jde spíše o poruchu jejich funkce, sníženou výkonnost. Podstata těchto dějů se proto hledá na úrovni buněčného energetického metabolismu.

Jako možná příčina byla označena dysfunkce mitochondrií, které nejsou schopny zvýšit produkci ATP nad bazální hodnoty [159, 160]. Dalším kamínkem do mozaiky může být porucha metabolismu tryptofanu, způsobená zvýšenou aktivitou enzymu IDO2 (indolamin-2,3-dioxygenáza2). Tento enzym degraduje tryptofan na kynurenin a další metabolity, které působí na mitochondrie toxicky. Bylo zjištěno, že ve tkáních osob zemřelých na covid-19 je aktivita IDO2 neobvykle vysoká [161]. Kromě toho existuje ještě další možné vysvětlení, a sice porucha hormonální regulace v různých orgánech a tkáních, způsobená oslabením fyziologické role ACE2. Tento enzym působí jako receptor pro virus, jeho funkce může být tedy omezena jak přímo vazbou viru, tak i nepřímo, prostřednictvím imunitních reakcí, které jsou proti tomuto enzymu namířeny. Úloha ACE2 přitom spočívá nejen v regulaci místního prokrvení, ale i metabolismu a pohotovosti k rozvoji zánětlivé reakce (viz schéma 2). Význam ACE2 při ovlivňování aktivity tkání na lokální úrovni je dosud málo probádán. V tomto ohledu musíme konstatovat, že přes všechno dosavadní poznání zůstává naše vysvětlování komplikací covidu-19 na úrovni hypotéz.

ZÁVĚR

Z popsaných patogenetických souvislostí lze vyvodit následující teze:

• SARS-CoV-2 je respirační virus, který má podobnou patogenezi jako chřipka. Od virů chřipky a jiných respiračních virů se odlišuje zejména svou schopností modifikovat reakce imunitního systému. Ovlivnění imunitního systému se děje dvěma hlavními cestami. První je inhibice tvorby a působení interferonů I a III typu, která se uskutečňuje na několika úrovních. Druhá je falešné nasměrování imunitní odpovědi aktivací pyogenní zánětlivé reakce; v krajním případě se může objevit obraz připomínající sepsi.

Zdá se, že hlavním smyslem této modifikace standardní imunitní protivirové odpovědi je vytvoření podmínek pro perzistenci viru v napadeném organismu. Tento vývoj nastává především u osob s preexistující poruchou získané imunity.

• Infekce vždy začíná na sliznici, přičemž průběh slizniční infekce rozhoduje o dalším vývoji onemocnění. Rozhodující vliv na průběh i prognózu infekce má časná fáze infekce, a při ní se uplatňují mechanismy přirozené imunity (interferony I a III typu, NK buňky).

Při reinfekcích se zapojí i získaná imunita, ale stále platí, že rozhodující je první fáze onemocnění, která probíhá na úrovni sliznice; významnou roli pak mají slizniční paměťové cytotoxické lymfocyty a sekreční IgA protilátky. Mechanismy systémové imunity, zejména protilátky přítomné v krvi, jsou naopak při slizniční infekci jen málo využívány; jejich účinek ve slizničním kompartmentu je omezený a podmíněný rozvojem zánětlivé exsudace.

• Slizniční infekce může být velmi nepříjemná (vysoké horečky, slabost a další chřipkovité příznaky), ale tyto projevy nejsou ukazatelem závažnosti nemoci. Měly by být posuzovány jako projev boje organismu s patogenem; samy o sobě nejsou škodlivé, svědčí však o intenzitě tohoto zápasu a jsou důvodem k adekvátní rekonvalescenci po skončení infekce.

• Pneumonie se rozvine, když selžou výše zmíněné mechanismy slizniční imunity. Příčinou selhání mohou být získané i vrozené poruchy imunity týkající se organismu jako celku (včetně poruchy glykosylace proteinů, která je asociována s diabetem a obezitou, nebo dlouhotrvajícího stresu), ale také lokálně působící vlivy přímo poškozující respirační sliznici (prach, dráždivé látky obsažené ve vdechovaném vzduchu apod.). Další příčinou selhání slizniční imunity může být vysoká infekční dávka.

• Při pneumonii se zcela mění charakter nemoci. Kromě postižení plicního parenchymu dochází k vyplavení zánětlivých mediátorů do krevního řečiště, povšechné aktivaci cévního endotelu a prokoagulačnímu stavu. Doporučuji proto nepohlížet na pneumonii jako na komplikaci běžné koronavirové infekce, ale spatřovat v ní samostatnou klinicko-patologickou jednotku. Rozlišovali bychom pak dvě formy covidu-19: slizniční infekci a pneumonii. Je to podobná situace jako u infekcí způsobených *Legionella pneumophila*, kdy rozeznáváme mírnou formu (pontiacká horečka) a závažnou formu (legionelóza), kde dominuje pneumonie, ale přitom dochází k sekundárnímu postižení dalších orgánů, infekcí přímo nezasažených.

• Virémie se pravidelně vyskytuje jen u kriticky nemocných osob, jinak je výjimečná a pro virus neužitečná. Postižení jiných vnitřních orgánů než plic je obvykle navozeno imunopatologickými ději a neumíme ho predikovat. Jestliže vznikne, je to komplikace a ne forma nemoci.

• Postinfekční následky covidu (long covid) jsou projevem a/nebo následkem narušených imunitních a/nebo hormonálních regulací způsobených infekcí. Nejsou však projevem perzistující infekce. Čím déle covid-19 trvá, tím větší je pravděpodobnost těchto následků.

LITERATURA

1. Johns Hopkins University of Medicine, Coronavirus Resource Center (2021-9-1). Dostupné na www: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.
2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *NEJM*, 2020;382(16):1564–1567.
3. Kanso MA, Naime M, Chaurasia V, et al. Coronavirus pleomorphism. *Phys. Fluids*, 2022; 34, 063101; doi: 10.1063/5.0094771.

proLékaře.cz | 15.5.2024

4. Enjuanes L, Sola I, Zúñiga S, et al. Nature of viruses and pandemics: Coronaviruses. *Curr Res Immunol*., 2022;3:151–158.
5. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*., 2021;19(3):155–170.
6. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, et al. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol*., 2011;8(2):270–279.
7. Wu Z, Harrich D, Li Z, et al. The unique features of SARS-CoV-2 transmission: Comparison with SARS-CoV, MERS-CoV and 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Rev Med Virol*, 2021;31(2):e2171.
8. Nowill AE, Caruso M, de Campos-Lima PO. T-cell immunity to SARS-CoV-2: what if the known best is not the optimal course for the long run? Adapting to evolving targets. *Front Immunol*, 2023;14:1133225. doi: 10.3389/fimmu.2023.1133225.
9. Chiale C, Greene TT, Zuniga EI. Interferon induction, evasion, and paradoxical roles during SARS-CoV-2 infection. *Immunol Rev*, 2022;309(1):12–24.
10. Banerjee A, Baker ML, Kulcsar K, et al. Novel insights into immune systems of bats. *Front. Immunol*, 2020;11:26.
11. Irving AT, Ahn M, Goh G, et al. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature*, 2021;589(7842):363–370.
12. Streicker DG, Gilbert AT. Contextualizing bats as viral reservoirs. *Science*, 2020;370(6513):172–173.
13. Bruttel V, Washburne A, VanDongen A. Endonuclease fingerprint indicates a synthetic origin of SARS-CoV-2. Dostupné na www: https://doi.org/10.1101/2022.10.18.512756.
14. Segreto R, Deigin Y. The genetic structure of SARS-CoV-2 does not rule out a laboratory origin. *BioEssays*, 2021;43(3):e2000240. doi: 10.1002/bies.202000240.
15. The US Senate Committee on Health Education, Labor and Pensions. An Analysis of the Origins of the COVID-19 Pandemic. October 2022. Dostupné na www: https://www.help.senate.gov/imo/media/doc/report_an_analysis_of_the_origins_of_covid-19_102722.pdf.
16. Coccia M. Meta-analysis to explain unknown causes of the origins of SARS-COV-2. *Environ Res,* 2022;211:113062. doi: 10.1016/j.envres.2022.113062.
17. SeyedAlinaghi S, Karimi A, Mojdeganlou H, et al. Minimum infective dose of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 based on the current evidence: A systematic review. *SAGE Open Med*, 2022;10:20503121221115053. doi: 10.1177/20503121221115053.
18. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*, 2020;27:325–328.
19. Irving AT, Ahn M, Goh G, et al. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature*, 2021;589(7842):363–370.
20. Banerjee A, Baker ML, Kulcsar K, et al. Novel insights into immune systems of bats. *Front. Immunol*, 2020;11:26.
21. Domingo JL. An updated review of the scientific literature on the origin of SARS-CoV-2. *Environ Res*, 2022;215(Pt 1):114131.
22. Ruiz-Medina BE, Varela-Ramirez A, Kirken RA, Robles-Escajeda E. The SARS-CoV-2 origin dilemma: Zoonotic transfer or laboratory leak? *Bioessays*, 2022;44(1):e2100189. doi: 10.1002/bies.202100189.
23. Voskarides K. SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution. *BMC Med Genomics*, 2022;15(1):62.
24. Prymula R, Špliňo M. *SARS, syndrom akutního respiračního selhání*. Praha: Grada Avicenum, 2006.
25. Wikipedia: MERS. Data k červenci 2023. Dostupné na www: https://en.wikipedia.org/wiki/MERS.
26. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol,* 2020;17(6):613–620.
27. Brant AC, Tian W, Majerciak V, et al. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci*, 2021;11(1):136.
28. Mironov AA, Savin MA, Beznoussenko GV. COVID-19 Biogenesis and Intracellular Transport. *Int J Mol Sci*, 2023;24(5):4523. doi: 10.3390/ijms24054523.
29. Folgueira MD, Luczkowiak J, Lasala F, Pérez-Rivilla A, Delgado R. Prolonged SARS-CoV-2 cell culture replication in respiratory samples from patients with severe COVID-19. *Clin Microbiol Infect*, 2021;27(6):886–891.
30. Shan D, Johnson JM, Fernandes SC, et al. N-protein presents early in blood, dried blood and saliva during asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*, 2021;12(1):1931.
31. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*, 2020;225(6):152008. doi:10.1016/j.imbio.2020.152008.
32. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet*, 2020;28(11):1602–1614.
33. Zhang Y, Chen S, Jin Y, Ji W, Zhang W, Duan G. An Update on Innate Immune Responses during SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*, 2021;13(10):2060.
34. Mohamed Khosroshahi L, Rokni M, Mokhtari T, Noorbakhsh F. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *Int Immunopharmacol*, 2021;93: 107364.
35. Rehwinkel J, Gack MU. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. *Nat Rev Immunol*, 2020;20(9):537–551.
36. Ye L, Schnepf D, Staeheli P. Interferon-λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2019;19(10):614–625.
37. Hendricks MR, Savan R. Interferon-λ at the center of the storm. *Immunity*, 2020;53(2): 245–247.
38. Stanifer ML, Guo C, Doldan P, Boulant S. Importance of Type I and III Interferons at Respiratory and Intestinal Barrier Surfaces. *Front Immunol*, 2020;11:608645. doi: 10.3389/fimmu.2020.608645.
39. Market M, Angka L, Martel AB, et al. Flattening the COVID-19 Curve With Natural Killer Cell Based Immunotherapies. *Front Immunol,* 2020;11:1512.
40. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*, 2020;20(6):363–374.
41. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2020;20(6):375–388.
42. Hassert M, Harty JT. Tissue resident memory T cells: A new benchmark for the induction of vaccine-induced mucosal immunity. *Front Immunol*, 2022;13:1039194. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039194.
43. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020;584(7821):353–363.
44. Calabrese LH, Winthrop K, Strand V, et al. Type I interferon, anti-interferon antibodies, and COVID-19. *Lancet Rheumatol*, 2021;3(4):e246–e247.
45. Jílek P. *Imunologie stručně, jasně, přehledně*. 2nd ed. Praha: Grada, 2019.
46. Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin Immunol*, 2020;220:108598.
47. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*, 2018;9(5):e01753–18.
48. Datta PK, Liu F, Fischer T, et al. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*, 2020;10(16):7448–7464.
49. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*, 2020;126:317015.
50. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*, 2020;251(3):228–248.
51. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 2020;52(6):910–941.
52. Moustaqil M, Ollivier E, Chiu HP, et al. SARS-CoV-2 proteases PLpro and 3CLpro cleave IRF3 and critical modulators of inflammatory pathways (NLRP12 and TAB1): implications for disease presentation across species. *Emerg Microbes Infect*, 2021;10(1):178–195.
53. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2021;27(4):520–531.

proLékaře.cz | 15.5.2024

54. Gonçalves-Carneiro D, Takata MA, Ong H, et al. Origin and evolution of the zinc finger antiviral protein. *PLoS Pathog*, 2021;17(4):e1009545.
55. Hackbart M, Deng X, Baker SC. Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020;117(14):8094–8103.
56. Snijder EJ, Limpens RWAL, de Wilde AH, et al. A unifying structural and functional model of the coronavirus replication organelle: Tracking down RNA synthesis. *PLoS Biol*, 2020;18(6):e3000715.
57. Bibert S, Guex N, Lourenco J, et al. Transcriptomic Signature Differences Between SARS-CoV-2 and Influenza Virus Infected Patients. *Front Immunol*, 2021;12:666163.
58. Zhang Y, Chen Y, Li Y, et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021;118(23): e2024202118.
59. Fang X, Gao J, Zheng H, et al. The membrane protein of SARS-CoV suppresses NF-kappa B activation. *J Med Virol*, 2007;79(10):1431–1439.
60. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 2020;181(5):1036–1045.e9.
61. Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, et al. The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Front Immunol*, 2020;11:2037.
62. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*, 2020;182(2):429–446.e14.
63. Okada Y, Yoshimura K, Toya S, Tsuchimochi M. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.07.001. Epub ahead of print.
64. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*, 2020;26(5):681–687.
65. Huang N, Pérez P, Kato T, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med*, 2021;27(5):892–903.
66. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2022;5(8):e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008.
67. Kowalska JD, Kase K, Vassilenko A, et al. The characteristics of HIV-positive patients with mild/asymptomatic and moderate/severe course of COVID-19 disease-A report from Central and Eastern Europe. *Int J Infect Dis*, 2021;104:293–296.
68. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, et al. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect*, 2020;81(1):e61–e66.
69. Ryan KA, Bewley KR, Fotheringham SA, et al. Dose-dependent response to infection with SARS-CoV-2 in the ferret model: evidence of protection to re-challenge, 2020. Dostupné na www: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.123810v1.
70. Prentiss M, Chu A, Berggren KK. Finding the infectious dose for COVID-19 by applying an airborne-transmission model to superspreader events. *PLoS One*, 2022;17(6):e0265816. doi: 10.1371/journal.pone.0265816.
71. Cazzolla Gatti R, Velichevskaya A, Tateo A, Amoroso N, Monaco A. Machine learning reveals that prolonged exposure to air pollution is associated with SARS-CoV-2 mortality and infectivity in Italy. *Environ Pollut*, 2020;267:115471. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115471.
72. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, et al. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environ Pollut,* 2021;268(Pt A):115859. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115859.
73. Chen G, Zhang W, Li S, Zhang Y, Williams G, Huxley R, Ren H, Cao W, Guo Y. The impact of ambient fine particles on influenza transmission and the modification effects of temperature in China: A multi-city study. *Environ Int,* 2017;98:82–88.
74. Flume PA, Saiman L, Marshall B. The Impact of COVID-19 in Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol*, 2022;58(6):466–468. doi: 10.1016/j.arbres.2021.12.003.
75. Chan RWY, Chan KCC, Lui GCY, et al. Mucosal Antibody Response to SARS-CoV-2 in Paediatric and Adult Patients: A Longitudinal Study. *Pathogens*, 2022;11(4):397.
76. Kaetzel CS, Mestecky J, Johansen FE. Two Cells, One Antibody: The Discovery of the Cellular Origins and Transport of Secretory IgA. *J Immunol*, 2017;198(5):1765–1767.
77. Russell MW, Mestecky J. Mucosal immunity: The missing link in comprehending SARS-CoV-2 infection and transmission. *Front Immunol*, 2022;13:957107. doi: 10.3389/fimmu.2022.957107.
78. Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL, Mestecky J. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol*, 2020;11:611337.
79. Bibert S, Guex N, Lourenco J, et al. Transcriptomic Signature Differences Between SARS-CoV-2 and Influenza Virus Infected Patients. *Front Immunol*, 2021;12:666163.
80. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) Updated Feb. 16, 2021, COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Dostupné na www: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html.
81. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2020;95(8):1621–1631.
82. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020;163(1):132–134.
83. Lyoo KS, Kim HM, Lee B, et al. Direct neuronal infection of SARS--CoV-2 reveals cellular and molecular pathology of chemosensory impairment of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, 2022;11(1):406–411.
84. Ralli M, Di Stadio A, Greco A, et al. Defining the burden of olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci,* 2020;24(7):3440–3441.
85. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One,* 2020;15(11):e0240784.
86. Peters JL, Fall A, Langerman SD, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Delta Variant Shedding in a Patient With AIDS: Case Report and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis,* 2022;9(9):ofac479. doi: 10.1093/ofid/ofac479.
87. Laracy JC, Kamboj M, Vardhana SA. Long and persistent COVID-19 in patients with hematologic malignancies: from bench to bedside. *Curr Opin Infect Dis*, 2022;35(4):271–279.
88. Bartovská Z, Andrle F, Beran O, et al. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2020;69(4):164–171.
89. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021;18(4):269–283.
90. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*, 2020;69(6):1141–1143.
91. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 2020;369(6499):50–54.
92. Zhou J, Li C, Zhao G, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv*, 201;3(11):eaao4966.
93. Hirose R, Nakaya T, Naito Y, et al. Mechanism of Human Influenza Virus RNA Persistence and Virion Survival in Feces: Mucus Protects Virions From Acid and Digestive Juices. *J Infect Dis*, 2017;216(1):105–109.
94. Goh GK, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN. Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids. *Microb Pathog*, 2020;144:104177.
95. Liu Q, Gerdts V. Transmissible Gastroenteritis Virus of Pigs and Porcine Epidemic Diarrhea Virus (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*, 2021;850–853. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.20928-X.
96. Dróżdż M, Krzyżek P, Dudek B, et al. Current State of Knowledge about Role of Pets in Zoonotic Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*, 2021;13(6):1149.
97. Ning T, Liu S, Xu J, et al. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of human coronaviruses. *Rev Med Virol*, 2022;32(6):e2363. doi: 10.1002/rmv.2363.
98. Dancer SJ, Li Y, Hart A, et al. What is the risk of acquiring SARS-CoV-2 from the use of public toilets? *Sci Total Environ*, 2021;792:148341. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148341.

proLékaře.cz | 15.5.2024

99. Pulicharla R, Kaur G, Brar SK. A year into the COVID-19 pandemic: Rethinking of wastewater monitoring as a preemptive approach. *J Environ Chem Eng*, 2021;9(5):106063.
100. Karthikeyan S, Levy JI, De Hoff P, et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. *Nature*, 2022;609(7925):101–108.
101. WHO: Living Guidance for Clinical Management of COVID-19. 2021 Nov 23. Dostupné na www: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2.
102. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*, 2020;35(12):1123–1138.
103. Staerk C, Wistuba T, Mayr A. Estimating effective infection fatality rates during the course of the COVID-19 pandemic in Germany. *BMC Public Health*, 2021;21(1):1073.
104. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020;323(13):1239–1242.
105. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 2020;12(4):e7560.
106. Villadiego J, Ramírez-Lorca R, Cala F, et al. Is Carotid Body Infection Responsible for Silent Hypoxemia in COVID-19 Patients? *Function (Oxf)*, 2020;2(1):zqaa032. doi: 10.1093/function/zqaa032.
107. Porzionato A, Emmi A, Contran M, et al. Case Report: The Carotid Body in COVID-19: Histopathological and Virological Analyses of an Autopsy Case Series. *Front Immunol,* 2021;12:736529. doi: 10.3389/fimmu.2021.736529.
108. Hani C, Trieu N, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*, 2020;101:263–268.
109. Kuang PD, Wang C, Zheng HP, et al. Comparison of the clinical and CT features between COVID-19 and H1N1 influenza pneumonia patients in Zhejiang, China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021;25(2):1135–1145.
110. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, et al. IFN-λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife*, 2018;7:e33354. doi: 10.7554/eLife.33354.
111. Kang CK, Han GC, Kim M, et al. Aberrant hyperactivation of cytotoxic T-cell as a potential determinant of COVID-19 severity. *Int J Infect Dis*, 2020;97:313–321.
112. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*, 2020;323(23):2427–2429.
113. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*, 2020;87(7):537–546.
114. Pannone G, Caponio VCA, De Stefano IS, et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agent Cancer*, 2021;16(1):34.
115. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch*, 2021;478(1):137–150.
116. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*, 2020;38(9):1722–1726.
117. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr*, 2021;8:607647.
118. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*, 2020;108(1):17–41.
119. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaux C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*, 2020;97:303–305.
120. Alfi O, Yakirevitch A, Wald O, et al. Human nasal and lung tissues infected ex vivo with SARS-CoV-2 provide insights into differential tissue-specific and virus-specific innate immune responses in the upper and lower respiratory tract. *J Virol*, 2021:JVI.00130–21.
121. Mason RJ. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020;319(1):L115–L120.
122. Blot M, Bour JB, Quenot JP, et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. *J Transl Med*, 2020;18(1):457.
123. Skala M, Svoboda M, Kopecky M, et al. Heterogenity of post-COVID impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. *Virol J*, 2021;18(1):73.
124. Lui G, Ling L, Lai CK, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. *J Infect*, 2020;81(2):318–356.
125. Bussani R, Schneider E, Zentilin L, et al. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*, 2020;61:103104.
126. Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res*, 2020;30(6):541–543.
127. Szabo PA, Dogra P, Gray JI, Wells SB, Connors TJ, Weisberg SP, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity,* 2021:S1074–7613(21)00117–5. doi: 10.1016/j.immuni.2021.03.005.
128. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*, 2022;22(10):639–649.
129. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*, 2020;33(11):2156–2168.
130. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*, 2020;69(12):1181–1189.
131. Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER. Recombinant ACE2 Expression Is Required for SARS-CoV-2 To Infect Primary Human Endothelial Cells and Induce Inflammatory and Procoagulative Responses. *mBio*, 2020;11(6):e03185–20.
132. Stenmark KR, Frid MG, Gerasimovskaya E, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2-induced lung vascular disease: potential role of complement. *Pulm Circ*, 2021;11(2):20458940211015799.
133. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020;191:145–147.
134. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020;136(4):489–500.
135. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*, 2020;24:100434.
136. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*, 2020;25(5):471–478.
137. Levi M, Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy – either, neither, or both? *Semin Thromb Hemost*, 2020;46:781–784.
138. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*, 2021;191(1):4–17.
139. Lippi G, Plebani M. Cytokine „storm", cytokine „breeze", or both in COVID-19? *Clin Chem Lab Med*, 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-1761. Epub ahead of print.
140. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*, 2020;220:1–13.
141. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med,* 2020;26(10):1609–1615.
142. Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin Immunol*, 2020;220:108598. doi: 10.1016/j.clim.2020.108598.
143. CDC, USA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) Case Definition and Information for Healthcare Providers. Dostupné na www: https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html.
144. Kunal S, Ish P, Sakthivel P, Malhotra N, Gupta K. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung*, 2022;54:7–18.

proLékaře.cz | 15.5.2024

145. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*, 2021;4(9):e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
146. Belay ED, Godfred Cato S, Rao AK, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Clin Infect Dis*, 2022;75(1):e741–e748.
147. Barhoum P, Pineton de Chambrun M, Dorgham K, et al. Phenotypic Heterogeneity of Fulminant COVID-19 – Related Myocarditis in Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2022;80(4):299–312.
148. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 2020;1(6):e245–e253.
149. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2020;383(6):590–592.
150. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*, 2020;144(7):799–805.
151. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*, 2023;21(3):133–146.
152. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC, Jehn M, Pogreba-Brown K. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One*, 2021;16(8):e0254347. doi: 10.1371/journal.pone.0254347.
153. Ceban F, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun*, 2022;101:93–135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
154. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*, 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
155. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*, 2021;12:686029. doi: 10.3389/fimmu.2021.686029.
156. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB; RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*, 2023;12:e86002. doi: 10.7554/eLife.86002.
157. CDC, USA. Long COVID or Post-COVID. Dostupné na www: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html.
158. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*, 2023;21(3):133–146.
159. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 ‚long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med*, 2021;7(1):14–26.
160. Singh K, Chen YC, Judy JT, et al. Network Analysis and Transcriptome Profiling Identify Autophagic and Mitochondrial Dysfunctions in SARS-CoV-2 Infection. bioRxiv (Preprint). 2020:2020.05.13.092536. doi: 10.1101/2020.05.13.092536. Update in: *Front Genet*, 2021;12:599261.
161. Guo L, Schurink B, Roos E, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)-1 and IDO-2 activity and severe course of COVID-19. *J Pathol*, 2022.

Poděkování
Autor děkuje RNDr. Daně Novákové z 2. LF UK a FN Motol za pomoc při vyhledávání zajímavých literárních zdrojů.

Prohlášení
Práce na rukopisu nebyla nikým sponzorována a nezakládá střet zájmů.

Do redakce došlo dne 18. 7. 2023.

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8-Libeň
e-mail: benes.infekce@seznam.cz