

Prof. dr Dragana Jovanović

VREME KORONE



maj, 2021.

*Posvećeno preminulim zdravstvenim radnicima
u doba korone 2020-2021.*

Prof. dr Dragana Jovanović

VREME KORONE

M
Vukotić
Media

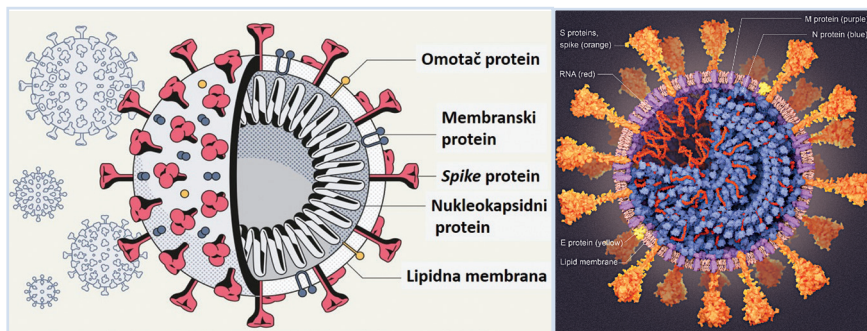
maj, 2021.

Šta je Virus SARS-CoV-2?

COVID-19 bolest je uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) koji je otkriven krajem 2019. u Kini, gdje se infekcija prvi put i pojavila.

Struktura virusa SARS-CoV-2

Koronavirusi su familija virusa koja uzrokuje respiratorne infekcije kod čoveka i životinja. Većina članova ove familije uzrokuje lakše respiratorne infekcije, sa izuzetkom SARS-CoV i MERS-CoV, kao i poslednjeg otkrivenog SARS-CoV-2 (COVID-19), sa ispoljavanjem respiratorne infekcije koja varira od asimptomatske do teške, pa i letalne multisistem-ske forme bolesti. SARS-CoV-2 je RNK virus čiji nukleokapsid obavija omotač. U lipidnom dvosloju omotača nalaze se površinski proteini virusa: S-protein (engl. *spike*), E-protein (engl. *envelope*) i M-protein (engl. *membrane*). U jezgru virusa je strukturni N-protein (engl. *nucleocapsid*) koji obuhvata RNK (Slika 1). Osim strukturnih proteina, virusni genom kodira i 16 nestrukturnih proteina, među kojima su RNK zavisna RNK polimeraza (RdRp), enzim za replikaciju virusa, proteaza, proteini koji omogućavaju sklapanje virusa, i proteini koji ometaju funkciju interferona (IFN), antivirusnih molekula naših ćelija (Slika 1).



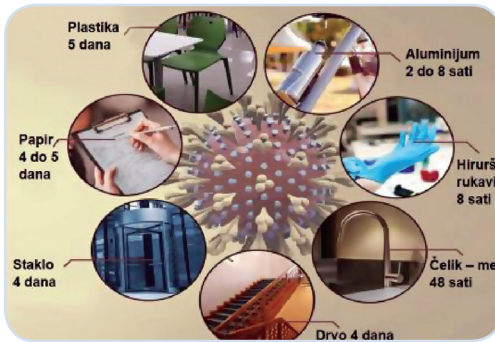
Slika 1. Struktura virusa SARS-CoV-2 (Modifikovano prema: Internet, Manuel Bortoletti i https://nowcomment.com/documents/208357?scroll_to=1998032)

Epidemiološki aspekti COVID-19 infekcije u praksi

Infekcija nastaje u kontaktu sa inficiranom osobom, bez obzira da li osoba ima ili nema simptome, pri čemu su za transmisiju najvažnije respiratorne kapljice prečnika većeg od 5 do 10 μm . One nastaju pri kihanju i kašljanju, kao i pri govoru i pevanju. Prenošenje aerosolom (najsitnijim česticama koje lebde u vazduhu), bez direktnog kontakta sa inficiranom osobom, sve se više ističe kao način zaraze, naročito u uslovima produžene izloženosti visokoj dozi aerosola u zatvorenom prostoru.

Način transmisije, prenosa, može biti preko ruku koje su bile u kontaktu sa različitim čvrstim površinama kao što su plastika, metal, hartija itd., što je od naročitog značaja za prenos infekcije u zdravstvenim ustanovama. Procenjeno je da se u 48% do 62% transmisija virusa može dešavati preko zaraženih osoba u presimptomatskom periodu. Analiza podataka vezanih za širenje SARS-CoV-2 u Kini izgleda ukazuje na neophodnost bliskog kontakta između pojedinaca. Treba napomenuti da zajedno, pre- i asimptomatske zaražene osobe mogu doprineti do 80% prenosa COVID-19. Širenje je, u stvari, prvenstveno ograničeno na članove porodice, zdravstvene radnike i druge bliske kontakte (1,8 metara).

Što se tiče trajanja kontaminacije na predmetima i površinama, ta studija je pokazala da se SARS-CoV-2 može naći na plastici do 2-3 dana, nerđajućem čeliku do 2-3 dana, kartonu do 1 dana, bakru do 4 sata. Štaviše, čini se da je kontaminacija veća u jedinicama za intenzivnu negu (JIN) nego u opštim odeljenjima, a SARS-Cov-2 se može naći na podovima, računarskim miševima, kantama za smeće i rukohvatima bolesničkih kreveta, kao i u vazduhu udaljenom do 4 metra od pacijenata.



Slika 2. Koliko virus korona opstaje na različitim površinama

Modifikovano prema J. Hosp. Infect. 2020, Medscape

Međutim, s obzirom da su do sada dostupni podaci generisani eksperimentalnim uslovima, oni se moraju tumačiti oprezno, jer neke druge studije imaju drugačije rezultate, takođe uzimajući u obzir da prisustvo virusne RNK ne mora nužno ukazivati na to da je virus održiv i potencijalno zarazan (Slika 2).

Protivepidemijske mere – značaj za širenje zaraze i obolevanje (izvor: članak dr sci Milanka Šeklera).

Često se postavlja pitanje dometa zaštite korišćenjem maski i održavanjem potrebnog rastojanja od najmanje 1,5 metar. Objašnjenje je zasnovano na poznatim konkretnim podacima.

1. Osoba inficirana koronavirusom (svejedno da li ima ili nema simptome), dok na primer samo negde sedi za stolom i normalno diše, izbaci najmanje 20 do 50 virusnih čestica u jednom minutu. Ta količina može samo ponekad ići i do nekoliko stotina čestica virusa u minutu!
2. Osoba inficirana koronavirusom (svejedno da li ima ili uopšte nema simptome), dok normalno razgovara, izbaci tokom govora najmanje 200 virusnih čestica u minutu, što znači 5-10 puta više nego osoba koja samo čuti i diše! Ta brojka ponekad može ići i do skoro 1.000 čestica virusa u minutu (kod osoba koje ubrzano dišu)!
3. Osoba inficirana koronavirusom i simptomom kašlja, kad se nakašlje (u samo jednom jedinom nakašljanju) izbaci i preko 100.000 virusnih čestica u tom jednom minutu!

Značajno je znati i to da se prilikom kašlja izbaci oko 3.000 mikrokapljica razne veličine (kapljice pljuvačke ili sluzi iz disajnih organa), koje se kreću brzinom od 100 km na čas! No, najveći broj tih iskašljenih mikrokapljica (u kojima se nalazi koronavirus u ogromnim količinama – na hiljade u jednoj kapljici) veoma su krupne i samim tim i teške (svako tako „pljuje“ i kad priča, a naročito kada peva, a najviše ih ima kada se kašlje!) i one u preko 90% padaju vrlo blizu onoga koji je kašljao, to jest na oko 80 cm od osobe koja je kašljala (mikrokapljice padaju u prečniku ispod 1 metra oko njega), a samo 10% izbačenih mikrokapljica, i to samo onih najsitnijih (jer su one i najlakše, pa duže lebde i teže im je da padnu), mogu da se izbace i do nekoliko metara daleko od osobe koja je kašljala (3-4 metra).

Srećom, baš te najsitnije kapljice, koje idu najdalje, po pravilu poseduju koronavirus u sebi u samo oko 1,5% slučajeva! Znači, ako je neko izbacio 3.000 kapljica prilikom kašljanja, a 90% je palo pored njega, to je 2.700 kapljica (i to nas ne ugrožava sem ako nismo tik pored njega ili je kašljao u naše lice direktno!), onda je u onih 10% ostalo još oko 300 onih najsitnijih kapljica koje su izbačene i na nekoliko metara od bolesnika koji kašlje! Od tih 300 kapljica, samo 1,5% ima u sebi koronavirus, a to znači da će od ovih 300 kapljica svega 4 do 5 kapljica imati i virus! Ali ono što se mora znati to je da svaka od tih kapljica pojedinačno može imati nekoliko desetina ili stotina, a ponekad i do nekoliko hiljada virusnih čestica!

Kako je infektivna doza najmanje 500 virusnih čestica (doza potrebna da se unese da bi se osoba razbolela ili inficirala), to onda znači da je možda dovoljna i samo jedna jedina kapljica da padne na nos, usne ili da je osoba udahne (a kapljica ima nekoliko hiljada virusnih čestica) i osoba će se sigurno inficirati!

4. Osoba inficirana koronavirusom koja ima simptome bolesti, kada kine (npr. jednom u minutu), tom prilikom izbaci (kada jedan jedini put kine!) i do nekoliko miliona čestica koronavirusa u jednoj minutu! Kijanjem se izbace mikrokapljice brzinom od čak 300 km na čas (u proseku bude i do 30.000 mikrokapljica u jednom kijanju) koje su uglavnom veoma sitne, pa samim tim i lake i zato mogu dopreti na daljinu od sedam metara, lebdeći u vazduhu i do sat vremena, i to samo od osobe koja je jednom kinula! Ukupna količina

virusnih čestica u svim tim kapljicama zajedno može iznositi i do neverovatnih 200 miliona virusnih čestica! U jednom jedinom aktu kivanja!

Iz svega ovoga može se zaključiti da osobe koje su bolesne ali asimptomatske (uopšte ne kašlju i ne kijaju) izbacuju i do 100.000 puta manju količinu koronavirusa u minutu od one osobe koja ima simptome, kašlje i kija! Dakle, za širenje infekcije koronavirusa definitivno su najvažnije one osobe koje imaju kliničke simptome i znake bolesti!

Još nekoliko važnih faktora utiču na verovatnoću, ili mogućnost da se inficiramo, među kojima su tri dodatna ključna faktora:

- a) ukupna količina vazduha u zatvorenoj prostoriji (zapremina prostorije) u kojoj se osoba nalazi, uz nekog ko je možda inficiran;
- b) ventilacija, odnosno koliko puta se izvrši izmena celog vazduha u toj zatvorenoj prostoriji u toku jednog časa;
- c) vreme koje osoba provede u toj prostoriji (ekspozicija, tj. vreme tokom kojeg je osoba izložena virusu u vazduhu).

Objašnjenje zašto je virus od sredine jeseni i sa zahlađenjem drastično „buknuo“ leži u činjenici da tada svi ljudi mnogo više vremena provode u zatvorenom prostoru koji je, za razliku od letnjih i toplih meseci, kada je ventilacija zbog vrućine svuda bila uključena na najjače, sada potpuno neventilisan jer je mnogo isplativije grejati prostor, a sve zatvoriti da se prostorija ne hladi, zbog čega hladan čist vazduh ne ulazi, a topao inficiran ne izlazi. U ovoj situaciji koronavirus funkcioniše po gotovo istim principima kao i grip.

Važno je napomenuti da svakim časom koji protekne od momenta izbacivanja koronavirusa iz organizma inficiranog, koji lebdi u vazduhu ili su mikrokapljice pale na zid i prozor, opada broj živih koronavirusa, to jest onih infektivnih (za skoro polovinu), a raste broj mrtvih - neinfektivnih, virusnih čestica koje su već „mrtve“ jer su se „isušile“ (koronavirus je vrlo osetljiv na isušivanje jer pripada grupi virusa koji imaju omotač).

Zato sedenje pored otvorenog prozora podrazumeva da će toplotna ra-

zlika između hladnog vazduha napolju i toplog unutar stana napraviti vrlo jaku cirkulaciju, tj. ventilaciju vazduha, čime će se bar za 5 do 10 puta smanjiti verovatnoća da će se osoba inficirati koronavirusom. Ako se pritom nose i maske, šanse za inficiranje su gotovo nikakve. Ovo sve naglašava značaj provetravanja - ventilacije i nošenja maski.

Na svim mestima i događajima gde je puno ljudi u direktnom i neposrednom kontaktu, efekti ventilacije i velike zapremine vazduha se ne mogu uopšte računati kao faktori koji utiču na zaražavanje, odnosno ne mogu zaustaviti i sprečiti širenje infekcije. Tada ne pomaže čak ni maska jer usled višečasovnog ili celonoćnog boravka u takvim prostorima velikog broja ljudi sa bliskim kontaktom uvek postoji verovatnoća da osoba, kada samo na tren pomeri ili skine masku za trenutak, udahne bar jednu od svih tih silnih mikrokapljica koje lebde svuda okolo, a u kojima se nalazi na hiljade virusnih čestica.

Jedna naučna studija je pokazala vrlo važne specifičnosti i pravilnosti prilikom pojave epidemije koronavirusom u nekim posebnim okolnostima i uslovima, i to: na velikim prekookeanskim brodovima ili kruzerima, u zatvorima i u velikim klanicama i fabrikama za preradu mesa za ishranu ljudi. Naime, na sve 3 pomenute lokacije, kada je došlo do pojave prvih obolelih ljudi od COVID-19, uvedene su striktne mere zaštite, odnosno obaveznog nošenja maski, kao i održavanje minimalnog fizičkog rastojanja, uz maksimalno povećanje kapaciteta ventilacije. Ove mere su dovele do toga da je veoma mali broj ljudi imao ispoljene kliničke znakove bolesti, a gotovo zanemarljiv broj njih je imao potrebu za hospitalizacijom ili mehaničkom ventilacijom. Broj obolelih ljudi na ovim lokacijama je bio nekoliko desetina puta manji nego među stanovništvom neke zemlje ili grada. To se objašnjavalo činjenicom da je izrečena protivepidemijska mera obaveznog nošenja maske na svakoj od ovih lokacija (zatvor, kruzer, industrija prerade mesa) bila striktno poštovana i kontrolisana, tako da praktično nije bilo kršenja njenog obaveznog nošenja. Dakle, mera nošenja maski je nekoliko desetina puta smanjila broj novozaraženih sa kliničkom slikom, kao i teško obolelih. Posle nekog vremena, kada je koronavirus prestao da se širi na sve ove 3 pomenute lokacije (nije bilo pojave novih bolesnika više od 2 nedelje), uzeta je krv od svih tih ljudi radi serološke pretrage na prisustvo antitela protiv koronavirusa, koja su potvrda da je neka osoba bila bolesna ili inficirana od koronavirusa, ili da je vakcinisana protiv koronavirusa. Iznenadjući nalaz je bio da je ogromna većina bila serološki pozitivna na prisustvo antitela protiv koronavirusa, a da ti ljudi uopšte nisu imali

nikakve simptome bolesti, niti su primetili bilo kakve promene u svom zdravstvenom stanju! Dakle, broj asimptomatskih slučajeva infekcije koronavirusom na sve 3 pomenute lokacije (zatvori, kružeri, industrija mesa) bio je nekoliko desetina puta veći nego među stanovništvom bilo koje zemlje sveta u kojoj trenutno vlada pandemija koronavirusa. Objašnjenje leži u činjenici da je obavezno i striktno nošenje maski, kao i držanje rastojanja, dovelo do toga da je koncentracija prisutnog virusa u vazduhu na ovim lokacijama bila toliko mala da je bila ispod one količine virusa potrebne da se unese u organizam da bi se osoba zarazila (tzv. infektivna doza).

Ipak, virus je bio prisutan, ali u vrlo malim količinama i ljudi su se svakodnevno izlagali tim malim koncentracijama virusa koje nisu bile dovoljne da ih inficiraju. Praktično, to je bila količina nedovoljna da inficira ljude, ali dovoljna da stimuliše stvaranje „imuniteta stada“, tj. da zaštiti ljude od pojave teških oblika bolesti! Svi ti ljudi na ove tri lokacije bili su bez ikakvih simptoma bolesti, a imali su nalaz krvi kao da su ili preboleli koronavirus ili su vakcinisani. Drugim rečima, to znači da se poštovanjem mera smanjuje verovatnoća da ljudi unesu potrebnu količinu virusa da bi se inficirali, kao i da unesu veliku količinu virusa koja bi izazvala teške oblike bolesti. Međutim, ta neprestana izloženost malim količinama virusa (koje zaista mogu da nesmetano prolaze kroz maske), uz sprečavanje udisanja mikrokapljica (koje maske zaustavljaju i do 90%), u kojima se nalazi nekoliko stotina i hiljada puta veća količina virusa nego u izdahnutom vazduhu zaražene osobe koja ne kašlje, ne kija i ne peva, ne viče i ne govori ništa, dala je za rezultat stvaranje imunosti na koronavirus!

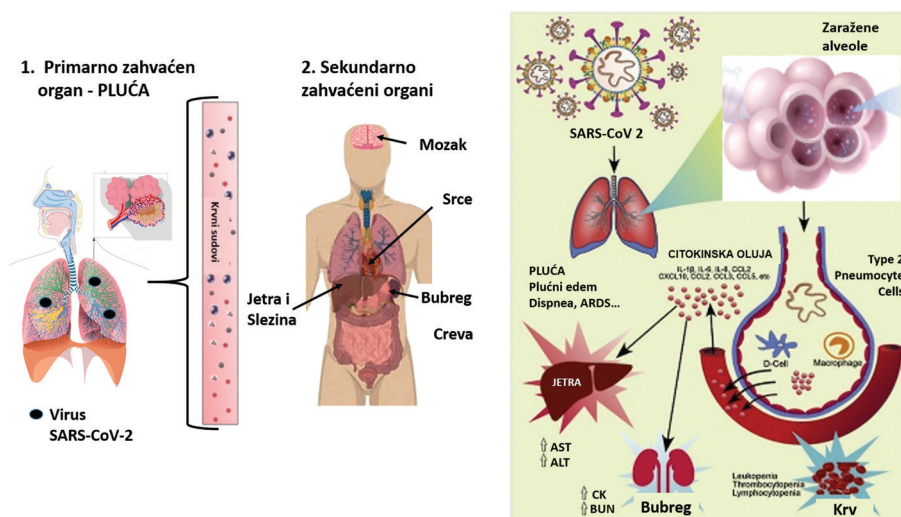
Dakle, smatra se da infektivnost inficirane osobe počinje dva do tri dana pre početka prvih tegoba; najveća je sedmog dana pre početka, a zatim postepeno opada narednih sedam do deset dana, ali je moguće da test polimerazne lančane reakcije RNK (PCR RNK test) iz brisa nazo - ili orofaringealne sluznice bude pozitivan znatno duže (i do šest nedelja). Treba ipak naglasiti da taj nalaz ne znači da je neko istovremeno i infektivan.

Inkubacija (period od zaražavanja do prvih simptoma) iznosi prosečno četiri do šest dana, ali može biti i od dva do 14 dana, a veoma retko nešto duže. Obično se četvrtog do šestog dana razvija infekcija, asimptomatska ili simptomatska.

Patogeneza infekcije virusom SARS-CoV-2

Nakon zaraze, koronavirus se vezuje za naše ćelije, i ulazi u njih. Kada uđe u ćeliju, virus oslobađa svoj RNK molekul, koji se meša sa našim „ljudskim” RNK molekulima. Ćelija potom na osnovu ove virusne RNK počne da proizvodi proteine i druge delove neophodne za sastavljanje virusnih čestica, odnosno za umnožavanje virusa. Od ovih delova nastaju novi virusi, koji se zatim šire kroz telo, a preko naših disajnih organa tj. disanjem, kijanjem, i kašljanjem prelaze u okolinu - gde zaražavaju druge ljude. Po ulasku virusa, naš imunski sistem počinje da traži način da ga uništi ali je imunskom sistemu za to potrebno izvesno vreme, više dana ili čak nedelja, da otkrije koja antitela se uspešno vezuju za virus i blokiraju pa uništavaju taj virus, i da ih proizvede u dovoljnoj količini. Istovremeno dok naš organizam radi na tome, virus se širi po telu, izaziva bolest, i pokušava da uspori i omete razvoj imuniteta. Treba naglasiti da se molekul RNK iz ćelije ne može vratiti i zatim ugraditi u naš nasledni materijal, DNK molekul. Kada bi se tako dešavalo, naši genomi bi bili prepuni ostataka RNK iz svih sličnih virusa koje smo u životu ikada preležali, što nije slučaj u realnosti.

Replikacija (umnožavanje) virusa SARS-CoV-2



Slika 3. Replikacija, umnožavanje virusa SARS-CoV-2 i razvoj bolesti. Modifikovano prema Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Sunit KS. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. Respir Res (2020)

Replikacija tj. umnožavanje virusa SARS-CoV-2 i patogeneza, razvoj bolesti se odvija u više koraka (Slika 3):

Virus SARS-CoV-2 biva udahnut i inficira preko respiratorne sluznice gornji i donji deo disajnih - respiratornih organa.

Replikacija, umnožavanje virusa se odvija po sledećim koracima:

Virus „prepoznaje” poseban receptor za virus, angiotenzin-konvertujući enzim 2 (ACE-2) koji je sastavni deo ćelija u respiratornim putevima. Potom se virus vezuje svojim šiljastim glikoproteinom S (engl. *Spike*) za odgovarajući deo ACE-2 receptora.

Dakle ovaj virus ulazi u organizam preko respiratorne sluznice u ćelije koje u disajnim putevima imaju ACE-2 receptor. U gornjim disajnim putevima to su ćelije nosno-ždrernog predela.

U donjim disajnim putevima, virus dopire do samog kraja pluća, do plućnih mehurića - alveola, čija je sluznica obložena sa 2 vrste alveolarnih ćelija – tip I preko kojim se obavlja razmena gasova – kiseonika i ugljen-dioksida, između udahnutog vazduha i krvnih sudova, I tip II koje imaju odbrambenu ulogu i luče neophodnu materiju, surfaktant koji održava alveole raširenim, otvorenim.

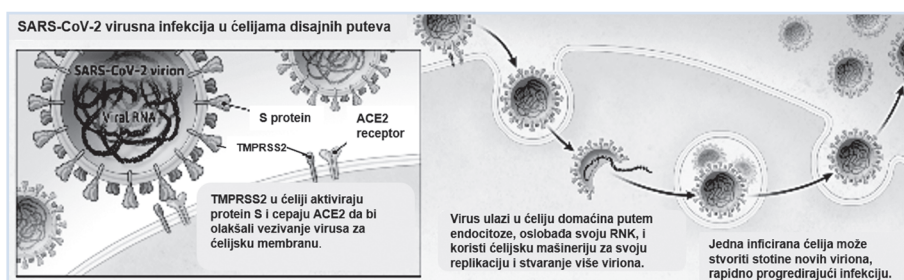
Virus SARS-CoV-2 ulazi upravo u alveolarne ćelije tip II. Unutar ovih ćelija sluznice alveola, virus koristi ćelijske hranljive i gradivne materije za svoje umnožavanje, i time remeti normalnu funkciju tih alveolarnih ćelija pa one prestaju da stvaraju neophodan surfaktant. Inficirane ćelije stvaraju interferone, supstance koje „obaveštavaju” druge odgovarajuće ćelije da pokrenu antivirusnu odbranu. Virus SARS-CoV-2 ometa i ovo pravljenje interferona, a kada se dovoljno namnoži u ćeliji, veliki broj virusnih čestica napušta tu ćeliju tako što za svoj omotač uzima deo ćelijske membrane, pa ćelija odumire. Kako se ne stvara više neophodan surfaktant, zid alveola kolabira, pa ne može više da dopire udahnuti vazduh neophodan za snabdevanje našeg organizma kiseonikom do tih zahvaćenih alveola. Virus se pritom širi i u druge delove tela putem krvi, zahvatajući mozak, srce, jetru, slezinu, debelo crevo, bubrege i druge organe.

b) Imunopatogeneza infekcije virusom SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2, dakle prvo ulazi i umnožava se u epitelnim ćelijama gornjih respiratornih puteva tako što se veže za angiotenzin konvertujući enzim (ACE-2), zahvaljujući svom ogromnom afinitetu za receptor ACE-2 uprkos relativnoj niskoj ekspresiji ACE-2 na ćelijama te regije, ali i zahvaljujući relativno velikom broju kopija virusa u gornjim

respiratornim putevima. Ovi virusi značajno inhibiraju i proizvodnju interferona (IFN) tipa I, II i III, kao što je već pomenuto, što dodatno objašnjava visoke nivoe virusa u u gornjim respiratornim putevima tj. nosno-ždrelnog predela, kao odgovorne za veliku transmisiju, zaražavanje pre pojave simptoma i od strane asimptomatskih inficiranih osoba, ujedno zbog toga kod simptomatske bolesti nastaju i znaci prehlade kao što je bol u grlu.

U donjem respiratornom traktu SARS-Cov-2 inficira alveolarne epitelne ćelije tipa 2, potom i endotelne ćelije, što dovodi do njihove smrti. Dodatno inficira i alveolarne makrofage (AM), što vodi njihovoj aktivaciji (Slika 4).



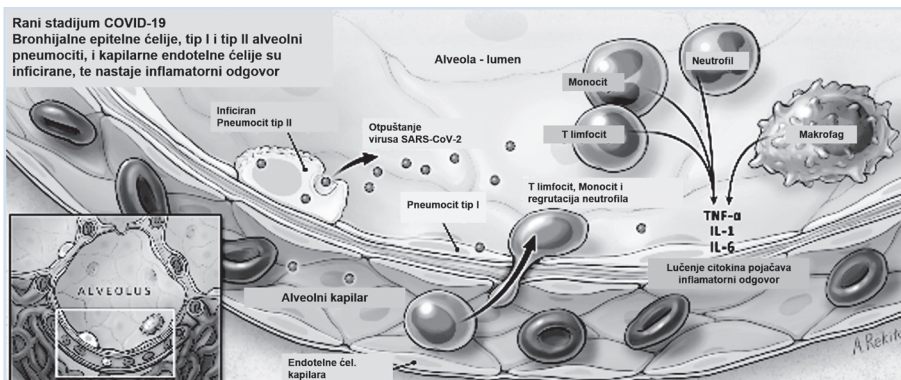
Slika 4. SARS-CoV-2 cilja ćelije kroz virusni strukturalni „šiljasti” S-protein (eng. Spike), koji se vezuje za receptor angiotenzin konvertujućeg enzima 2 (ACE2). Posebni enzimi, transmembranske serin proteaze tipa 2 (TMPRSS2) unutar alveolarne ćelije domaćina dalje omogućavaju i podstiču preuzimanje virusa cepanjem receptora ACE2 i aktiviranjem S-proteina virusa SARS-CoV-2. U ranoj fazi broj virusnih kopija u donjim respiratornim putevima može biti visok, čak ogroman, pa je time zaraznost tada velika. (Modifikovano prema: Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA*. 2020;324;8:782-793)

Inficirane alveolarne epitelne ćelije tipa 2 stvaraju interferone, supstance koje „obaveštavaju” druge odgovarajuće ćelije da pokrenu antivirnu odbranu. Virus SARS-CoV-2 ometa i ovo pravljenje interferona, a kada se dovoljno namnoži u ćeliji, veliki broj virusnih čestica napušta tu ćeliju tako što za svoj omotač uzima deo ćelijske membrane, pa ćelija odumire. Sastojci odumrlih ćelija oslobođeni njihovim raspadanjem aktiviraju makrofage, imunske ćelije koje imaju ulogu čistača posebnim procesom fagocitoze (unose u sebe patogene agense i mrtve ćelije, i razgrađuju ih). Kako virus SARS-CoV-2 inficira makrofage, ove imunske ćelije aktiviraju proinflamatorni (pro-zapaljenjski) i antivirusni odgo-

vor unutar ćelija: u odgovoru na prisustvo virusa i delove naših mrtvih ćelija makrofagi prave posebne supstance kojima podstiču zapaljenjski proces – to su citokini. Citokini sa svoje strane aktiviraju makrofage i limfocite koji pokreću i ćelijski i humoralni odgovor.

Inflamatorni signalni molekuli, citokini se oslobađaju od strane inficiranih ćelija i alveolarnih makrofaga, a takođe i iz regrutovanih T-limfocita, monocita i neutrofila (Slika 5). Aktivirani makrofagi igraju glavnu ulogu u održavanju imunološke homeostaze (ravnoteže) u plućima, suočeni s invazijom patogena i oštećenjem tkiva usled zapaljenja. Glavni mehanizmi uključuju već opisanu fagocitozu umirućih ćelija, lučenje anti-zapaljenjskih (antiinflamatornih) medijatora kao što su transformišući faktor rasta gama ($TGF-\beta$), prostaglandin E2 (PGE2), polienočne masne kiseline (PFA), i inhibiciju aktivacije T-ćelija (T limfocita) u cirkulaciji. Ali, jednom aktivirani, makrofagi izlučuju i niz proinflamatornih (pro-zapaljenjskih) citokina i hemokina, kao što su TNF (faktor tumorske nekroze), interleukine IL-1 β , IL-6 i IL-8. Pored toga, alveolarni makrofagi takođe luče posebne vrećice, mikrovezikule, koje sadrže visoke nivoe TNF (faktor tumorske nekroze). Ovakvo povećano stvaranje medijatora zapaljenja prati i povećanje broja alveolarnih makrofaga diferenciranih u visokoinflamatorni, M1 fenotip, što se u normalnim, fiziološkim uslovima ne bi desilo jer tada inače prevlađuje antiinflamatorni M2 fenotip.

Faktor nekroze tumora (TNF) i IL-1 izazivaju, indukuju aktivaciju endotelnih ćelija, što dovodi do značajnog povećanja propustljivosti sloja ćelija koji oblaže krvne sudove pluća, plućnog vaskularnog endotela, a podstiče i regrutovanje neutrofila (podvrsta leukocita, belih krvnih zrnaca koja je od značaja u zapaljenjskim procesima) iz cirkulacije putem regulisanja posebnih molekula, hemokina, površinskih membrana, koji igraju bitnu ulogu u vezivanju i migraciji ovih neutrofila.



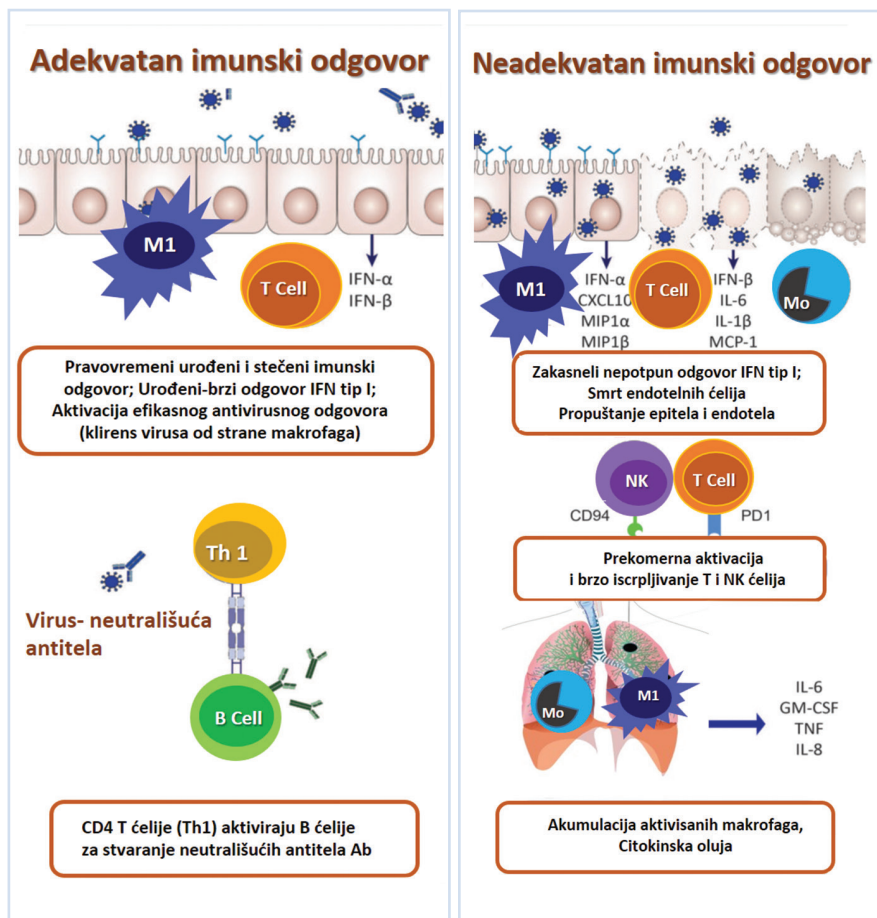
Slika 5. Rana faza infekcije: broj virusnih kopija može biti visok u donjim respiratornim traktovima. Inflamatorni signalni molekuli se oslobađaju od strane inficiranih ćelija i alveolarnih makrofaga, a takođe i iz regrutovanih T-limfocita, monocita i neutrofila. (Modifikovano prema: Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* JAMA. 2020;324:8:782-793)

Trombociti, krvne pločice inače presudne za proces zgrušavanja krvi (koagulacije) u plućnoj cirkulaciji se takođe aktiviraju visokim nivoima proinflamatornih citokina i reaktivnih oblika kiseonika (ROS) oksidativnog stresa koje luče alveolarni makrofagi i aktivirane epitelne ćelije tipa II. Oni i sami postaju značajan izvor proinflamatornih citokina i reaktivnih oblika kiseonika. Stvaraju se kompleksi trombocita i neutrofila koji međusobno pojačavaju stvaranje proinflamatornih citokina i reaktivnih oblika kiseonika (ROS), dolazi i do sekvestracije neutrofila i trombocita u malim krvnim sudovima pluća. Sve ovo ujedno olakšava aktivaciju neutrofila, pojačavajući njihov fagocitni kapacitet i oslobađanje citotoksičnih molekula. Trombociti takođe stimulišu oslobađanje još nekih važnih supstanci sa značajnom ulogom u fagocitozi, ali i u sledstvenoj smrti neutrofila, dok zauzvrat, te važne supstance poput NET stimulišu povećanje aktivacije trombocita, slepljivanje tj. agregaciju i aktivaciju trombina, što sve dovodi do pojačane intravaskularne koagulacije tj. zgrušavanja krvi unutar krvnih sudova. S vremenom, kombinovani efekti aktiviranih endotelnih ćelija, neutrofila i trombocita i NET-ova u plućnoj alveolokapilarnoj mreži dovode do razvoja jakog zapaljenja i prokoagulantnog stanja tj. stanja povećanog zgrušavanja krvi (hiperkoagulabilnost). Ovo stanje se karakteriše hiperaktivacijom kaskadnih procesa koagulacije i relativnim iscrpljivanjem važnog fibrinolitickog sistema koji inače fiziološki održava ovaj proces u normal-

nim okvirima. Dolazi do prekomernog oslobađanja proinflammatoryh citokina i taloženja fibrina, te nastaje tzv. **imunotromboza**. Ovo stanje ima glavnu patofiziološku ulogu u razvoju i pogoršanju sistemske sepse jer dovodi do stvaranja mikrotromba, razvoja diseminovane vaskularne koagulacije (DIK) i sindroma multiple organske disfunkcije.

Citokinska oluja – hiperinflamatorni sindrom. Odloženi, tj. zakasneli i ograničeni odgovor interferona (IFN), u kombinaciji sa prekomernom aktivacijom proinflammatoryh odgovora citokina, sugerisan je kao objašnjenje hiperinflamatornog sindroma kod pacijenata sa COVID-19 koje povlači za sobom teške kliničke manifestacije: nedostatak preuzimanja prekopotrebnog kiseonika u alveolama pluća, pa time nedostatka u krvi I svim organima (respiratorna insuficijencija), otkazivanjem bubrega, tromboembolijskim i drugim komplikacijama. Teški oblik COVID-19 infekcije karakterišu sindrom sistemskog oslobađanja citokina, povećani nivoi laktat-dehidrogenaze (LDH) i C-reaktivnog proteina (CRP), smanjen nivo belančevine albumina, produbljivanje smanjenja broja limfocita (podgrupa leukocita, pored neutrofila) i imunske iscrpljivanje T-ćelija.

Efekat citokinske oluje je veliko oštećenje tkiva sa poremećenom koagulacijom. Italijanski istraživači su nedavno uveli pojam **mikrovaskularni COVID-19 opstruktivni tromboinflamatorni sindrom plućnih krvnih sudova (*MicroCLOTS*)** za virusno oštećenje pluća koje je u osnovi ovoga dešavanja i koje je vezano za zapaljenjsku reakciju i mikrovaskularnu plućnu trombozu. Nekoliko citokina, poput faktora nekroze tumora α (TNF- α), interleukina 1b, 8 i 12 (IL-1b, IL-8, IL-12), proteina 10 (IP10) indukovano interferonom gama (IFN gama), inflamatornog proteina makrofaga 1A (MIP1A) i nekih drugih hemoatraktantnog proteina 1 monocita (MCP1), uključeno je u patogenu kaskadu bolesti, ali je glavni činilac citokinske oluje interleukin 6 (IL-6). Proizvode ga uglavnom aktivirani leukociti, a on deluje na veliki broj ćelija i tkiva. U stanju je da promoviše diferencijaciju B-limfocita, pospešuje rast određenih kategorija ćelija i inhibira rast drugih.

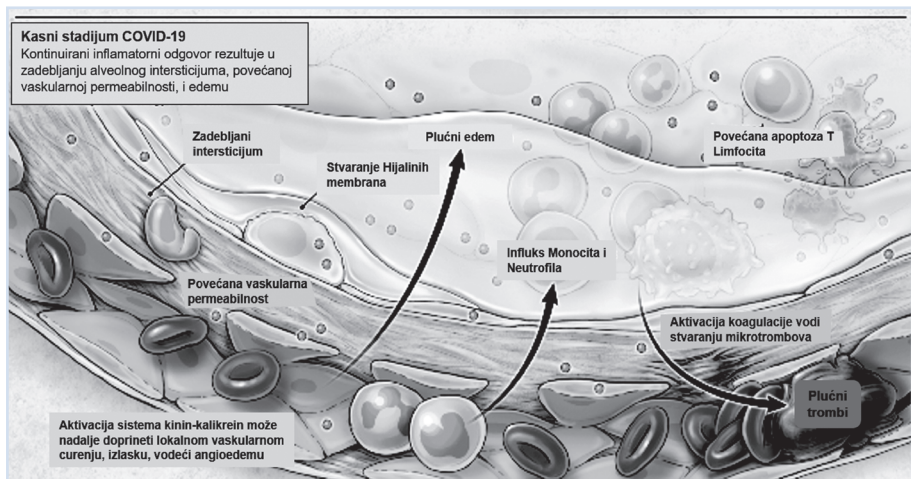


Slika 6. Imunologija adekvatnog, i neadekvatnog imunskog odgovora na infekciju SARS-CoV-2 do nivoa citokinske oluje – hiperinflamatornog sindroma (Modifikovano prema: Sokolowska M1, Lukasik Z, Agache I, et al. *Immunology of COVID-19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI.* doi:10.1111/ALL.14462) M1- makrofagi, T cell – T limfociti, Th1 – podvrsta t limfocita tzv. pomazuci, T helper limfociti, B cell – B ćelije koje stimulisane stvaraju antitela, IFN – interferon

Takođe stimuliše stvaranje proteina akutne faze i igra važnu ulogu u termoregulaciji, održavanju kostiju i funkcionalnosti centralnog nervnog sistema. Iako je glavna uloga IL-6 proinflamatorna, on može imati i antiinflamatorne efekte. S druge strane, IL-6 je povećan i tokom inflamatornih bolesti, infekcija, autoimunih poremećaja, kardiovaskularnih bolesti i nekih vrsta karcinoma. Implicira se njegoa značajna uloga u patogenezi sindroma oslobađanja citokina (CRS - cytokine releasing syndrom), koji predstavlja akutni sistemski inflamatorni sindrom

karakterisan povišenom temperaturom i disfunkcijom, poremećajem funkcije više organa. Međutim IL-6 nije jedini krucijalan činilac, pa je tako dokazano da vezivanje SARS-CoV-2 za „Toll-Like” receptor (TLR) indukuje oslobađanje pro-IL-1b koji se cepa u aktivni zreli IL-1b, glavni medijator tokom upale pluća, sve do fibroze pluća (Slika 6).

U kasnoj fazi, aktivacija sistema kinin-kalikein nadalje doprinosi lokalno preteranoj propustljivosti krvnih sudova vodeći angioedemu. Aktivacija koagulacijskog sistema vodi stvaranju mikrotrombova, povećana je apoptoza T-limfocita, kao i permeabilnost krvnih sudova. Ovaj kontinuirani inflamatorni odgovor rezultira zadebljanjem alveolarnog intersticijuma, povećanom vaskularnom permeabilnošću i edemom. Plućni edem ispunjava alveolarne prostore formiranjem hijalinskih membrana, te se tako razvija rana faza sindroma akutnog respiratornog distresa - ARDSa (Slika 7).



Slika 7. Kasni stadijum COVID-19 infekcije, ARDS - plućni edem ispunjava alveolarne prostore formiranjem hijalinskih membrana, kompatibilnim sa sindromom akutnog respiratornog distresa u ranoj fazi. (Modifikovano prema: Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) JAMA. 2020;324;8:782-793)

Treba naglasiti da problem ovog korona virusa jeste da ne biva zaustavljen dovoljno brzo. Sam imunski sistem je napravljen da uništi viruse i bakterije, i u tom svom dejstvu treba da bude pažljivo ograničen jer može postati vrlo destruktivna sila za organizam ako nastavi svoje dejstvo kada npr. virusa ima mnogo manje; tada dolazi do tzv. imunopatološke reakcije, imunski sistem uništava ćelije koje nisu toliko ili nisu uopšte bolesne samo zato što se nalaze pored ćelija je koje su bolesne/zaražene virusom. Imunopatološka strana je svakako jednim delom objašnjenje zašto je ovaj virus toliko problematičan kod nekih ljudi i zašto dolazi do multiorganskog inflamatornog sindroma.