

COVID-19 – naujas iššūkis medicinos bendruomenei

D. Valančius*

V. Kasiulevičius**

**Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas;
Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras*

***Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas*

Santrauka. Koronavirusai yra svarbūs žmogaus ir gyvūnų patogenai. 2019 m. pabaigoje buvo nustatyta, kad naujas koronavirusas yra pneumonijos atvejų grupės Uhano mieste, Kinijos Hubėjaus provincijoje priežastis. Infekcija sparčiai plinta, todėl epidemija apėmė ne tik visą Kiniją, bet vis daugiau atvejų nustatoma ir kitose šalyse visame pasaulyje. Virusas, kuris sukelia COVID-19, yra vadinamas sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusu 2 (SŪRS-CoV-2). Supratimas apie COVID-19 nuolat kinta. Šiame straipsnyje bus aptarta COVID-19 ir kitų virusų virologija, epidemiologija, klinikiniai požymiai, diagnozė ir prevencija.

Raktažodžiai: koronavirusai, SŪRS-CoV-2, COVID-19.

2019 m. gruodžio mėnesį buvo pastebėtas nežinomos kilmės pneumonijos protrūkis Uhane, Hubėjaus provincijoje, Kinijoje. Surinkus išsamią pacientų epidemiologinę anamnezę, nustatyta, kad 27 iš 41 paciento lankėsi ar dirbo didmeniniame Huanano jūros gėrybių turguje. Klinikinis pneumonijos pasireiškimas buvo būdingas virusinei pneumonijai – sausas kosulys, karščiavimas, krūtinės ląstos rentgenogramoje matoma subtili, abipusė, simetriška infiltracija. Atlikus bronchoalveolinį lavažą, išskirtas naujas koronavirusas, kurį Tarptautinis virusų taksonomijos komitetas pavadino SŪRS-CoV-2 (angl. *SARS-CoV-2*) arba sunkų ūmų respiracinį sindromą sukeliančiu virusu 2, o Pasaulio sveikatos organizacija (toliau – PSO) ligą pavadino COVID-19, kadangi CO – korona (angl. *corona*), VI – viruso (angl. *virus*), D – liga (angl. *disease*) [1, 2]. Virusas pavadinime yra skaičius 2, nes šis virusas yra atitinkamai 79,0 ir 51,8 % genetiškai tapatus su kitais dviem panašų sindromą sukeliančiais epideminiais virusais: sunkų ūmų respiracinį sindromą sukeliančiu koronavirusu (arba SŪRS-CoV), kurio protrūkis įvyko 2002 m., ir Artimųjų Rytų respiracinio sindromo koronavirusu (ARRS-CoV, angl. *MERS-CoV*), kurio protrūkis įvyko 2012 m. [3, 4]. Koronavirusai yra svarbūs žmogaus ir gyvūnų patogenai – RNR virusai, kuriuos galima suskirstyti į 4 gentis: alfa, be-

ta, delta ir gama, iš kurių tik alfa ir beta koronavirusais užsikrečia žmonės. Visame pasaulyje yra keturi HCoV (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ir HCoV-HKU1) endeminiai virusai, sukeltys nuo 10 % iki trečdaliao bendruomenėje įgytų viršutinių kvėpavimo takų infekcijų suaugusiems ir vaikams. Alfakoronavirusas HCoV-229E buvo atrastas ir išskirtas iš žmogaus kvėpavimo takų 1966 m., betakoronavirusai HCoV-OC43 – 1967 m. ir SŪRS-CoV-1 – 2003 m., o alfa-koronavirusas HCoV-NL63 – 2004 m., likę betakoronavirusai HCoV-HKU1 – 2005 m., MERS-CoV – 2012 m. ir SŪRS-CoV-2 – 2019 m. Yra duomenų, kad kai kurie koronavirusai sukelia viduriavimą kūdikiams ir vaikams. Vidutinių platumų klimato juostose koronavirusų sukeltos kvėpavimo takų infekcijos dažniausiai pasireiškia žiemą, nors kartais rudenį ar pavasarį pastebimi susirgimų pikai, o šios infekcijos gali pasireikšti bet kuriuo metų laiku [5–7].

HCOV-OC43, HCOV-NL63, HCOV-229E IR HCOV-HKU1

Vaikų, hospitalizuotų į Guangdžou ligonines (Kinija), septynerių metų trukmės tyrime aprašytas sezoniškumas šiame subtropiniame regione. Nors protrūkiškai pasireiškė bet kuriuo metų laiku, tačiau daugiausia jų būta pavasarį ir rudenį [8]. Kituose tyrimuose HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E ir HCoV-HKU1 nenusipėjama dominuoja tam tikrais metais ir tam tikrose pasaulio dalyse [6–9]. Beveik visuose tokiuose tyrimuose HCoV-OC43 yra labiau-

Adresas:

*Domantas Valančius
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas domantas.valancius@santa.lt*

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

siai paplitęs iš keturių žinomų padermių. Antrasis pagal paplitimą yra HCoV-NL63. Škotijoje buvo atliktas didelis polimerazės grandininės reakcijos (PGR) diagnostika pagrįstas vaikų ir suaugusiųjų, sergančių ūmine kvėpavimo takų liga, tyrimas. Devynerius metus buvo imami daugiau kaip 44 000 ligos epizodų diagnostiniai mėginiai, kurie suteikė tam tikrą supratimą apie bendruomenės įgytų HCoV infekcijų paplitimą ir sezoniskumą, palyginti su kitais kvėpavimo virusais vidutinių platumų klimato sąlygomis [10]. HCoV infekcijos dažniausiai pasireiškia žiemą ir yra pasiskirsčiusios visose amžiaus grupėse, tačiau aptinkamos rečiau nei rinovirusų, gripo ar kvėpavimo takų sincitinio viruso sukeltos infekcijos. Visgi HCoV infekcijos paplitimas tarp mažų vaikų yra gana dažnas. Sør-Trøndelag apskrities ligoninėje (Norvegija), kuri teikia pagalbą 59 000 vaikų, atliktas devynerių metų trukmės jaunesnių nei 16 metų vaikų tyrimas, kuris nustatė, kad HCoV-OC43 ir HCoV-NL63 padermės buvo dažniausiai aptinkamos kas antrą žiemą, HCoV-HKU-1 vyravo tais metais, kai HCoV-OC43 ir HCoV-NL63 nepasireiškėdavo, o HCoV-229E paplitimas buvo nenusipėjamas [11]. Su HCoV susijęs hospitalizacijos dažnis dėl apatinių kvėpavimo takų infekcijų jaunesniems nei penkerių metų vaikams buvo 1,5 iš 1000 vaikų per metus. Manoma, kad kvėpavimo takų koronavirusai plinta panašiai kaip rinovirusai, per tiesioginę sąlytį su užkrėtusiu asmenų išskyromis ar dideliais aerozolių lašeliais. Imunitetas vystosi netrukus po infekcijos ir, laikui bėgant, palaiptinai nyksta. Pakartotinis užsikrėtimas yra dažnas, tikėtina, dėl mažėjančio imuniteto, tačiau gali būti ir dėl skirtingų viruso rūšių antigeninių savybių [12]. Buvo nustatyta užsikrėtimo koronavirusais atvejų vaikų ligoninėse [13]. Šios infekcijos protrūkiai taip pat yra paplitę vyresnio amžiaus suaugusiųjų ilgalaikės priežiūros įstaigose [14]. Nors žmogaus koronavirusai (HCoV) jau keletą XX a. dešimtmečių laikomi įprastais „peršalimo“ ligas sukeliančiais patogenais, tačiau XXI a. iš gyvūnų rezervuarų atsirado ir ėmė plisti žmonių populiacijoje 2 labai patogeniški koronavirusai: HCoV – sunkų ūminį respiracinį sindromą sukkeliantis koronavirusas (SŪRS-CoV) ir Artimųjų Rytų respiracinį sindromą sukkeliantis koronavirusas (MERS-CoV).

SŪRS-COV

2002 m. Guangdongo provincijoje (Kinija) buvo aprašyti sunkios netipinės pneumonijos atvejai. Visame pasaulyje kilo susirūpinimas dėl ligos išplitimo per tarptautines keliones į daugiau nei dvi dešimtis šalių [15]. Nauja liga tapo žinoma kaip sunkus ūminis respiracinis sindromas (SŪRS), o sukėlėjas beta-HCoV pavadintas SŪRS-CoV. Kadangi ankstyvieji atvejai buvo susiję su žmonių ir gyvūnų sąlyčiu gyvūnų turguose, buvo įtartas viruso perdavimas iš gyvūno žmogui [16]. Civetos (laukinės katės) ir usūriniai šunys iš pradžių buvo laikomi gyvūnų rezervuarais (-ais); tačiau, kai tapo prieinama daugiau virusinės sekos duomenų, paaiškėjo, kad natūralūs viruso šeimininkai

yra šikšnosparniai. Dažni SŪRS simptomai buvo karščiavimas, kosulys, dusulys ir kartais vandeningas viduriavimas [15]. Nuo 20 iki 30 % susirgusių pacientų prirėkė mechaninės ventiliacijos ir net 10 % jų mirė. Didesnis mirtingumas nustatytas vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kurie sirgo gretutinėmis ligomis. Žmogaus perdavimas žmogui buvo dokumentuotas daugiausia sveikatos priežiūros įstaigose. Žmonių bendruomenėse buvo fiksuota keletas viruso protrūkių, pavyzdžiui, viešbutyje „Metropole“ Honkonge, iš kur užsikrėtę asmenys keliavo ir paskleidė SŪRS tarptautiniu mastu. Kitas Honkonge aprašytas protrūkis įvyko „Amoy Gardens“ būsto komplekse, kur užsikrėtė daugiau nei 300 gyventojų. Šis atvejis įrodė, kad SŪRS-CoV plinta per orą lašelininiu būdu [17]. Nors 8 098 asmenys užsikrėtė ir 774 mirė, klasikinės visuomenės sveikatos priemonės sustabdė SŪRS pandemiją. Pandemija kainavo pasaulio ekonomikai nuo 30 iki 100 milijardų dolerių. SŪRS istorija parodė, kad gyvūnų koronavirusai gali peršokti rūšių barjerą ir taip išplėsti pandemijos grėsmių sąrašą. Virusų nozokomialinio plitimo ypatumai gali būti paaiškinti tuo, kad viruso baltymas glikoproteinas S jungiasi su žmogaus angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriais, kurie yra išsidėstę apatiniuose, o ne viršutiniuose kvėpavimo takuose. Beveik 20 metų veiksniai, susiję su SŪRS-CoV perdavimu nuo gyvūnų žmogui iki įvykių, kai vienas žmogus užkrečia daug žmonių (angl. *Superspreader*), išlieka neišskūs.

MERS-COV

2012 m. kitas labai patogeniškas beta koronavirusas taip pat peršoko rūšinį barjerą. Manoma, kad ARRS-CoV pradžioje buvo perduotas iš šikšnosparnių kupranugariams, o iš jų – žmogui. Artimųjų Rytų respiracinis sindromas (MERS) ir ARRS-CoV buvo identifikuotas Saudo Arabijoje paciento, kuris mirė nuo kvėpavimo nepakankamumo, skrepliuose [16]. Skirtingai nuo SŪRS-CoV, kuris, nors ir greitai išplito visame pasaulyje, tačiau buvo įveiktas per gana trumpą laiką, ARRS-CoV būdingi atsitiktiniai perdavimo atvejai ir ribotas plitimas tarp žmonių. ARRS-CoV užsikrėtė 2 494 asmenys, iš jų 858 mirė. Dauguma susirgimų fiksuota Saudo Arabijoje. PSO 2019 m. lapkričio mėnesį paskelbė, kad natūralus ARRS-CoV rezervuaras yra šikšnosparniai, tačiau žmonių užsikrėtimai yra priskiriami tarpiniam šeimininkui – kupranugariumi. ARRS turi daug klinikinių SARS ypatybių, tokių kaip sunki atipinė pneumonija, tačiau pagrindiniai skirtumai yra akivaizdūs. ARRS sergantiems pacientams būdingi ryškūs virškinimo trakto simptomai ir dažnai – ūmus inkstų nepakankamumas, kurį greičiausiai galima paaiškinti viruso S glikoproteino prisijungimu prie dipeptidilpeptidazės 4 (DPP4), esančios apatiniuose kvėpavimo takuose, virškinimo trakte ir inkstuose. Sergant ARRS, mechaninė ventiliacija reikalinga 50–89 % pacientų, o mirštamumas nuo jos yra apie 36 % [16, 17].

SŪRS-COV-2

2019 m. pabaigoje buvo nustatyta, kad naujasis koronavirusas yra atipinės pneumonijos atvejų priežastis Uhane, Kinijos Hubėjaus provincijoje. Jis sparčiai plito, todėl epidemija išplito ne tik Kinijoje, bet ir visame pasaulyje. 2020 m. vasarį PSO susirgimą pavadino COVID-19, kuris reiškia 2019 m. koronaviruso ligą [18]. Virusas, kuris sukelia COVID-19, vadinamas sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusu 2 (SŪRS-CoV-2); anksčiau buvo vadinamas 2019-nCoV. SŪRS-CoV-2 perduodamas asmeniui artimų kontaktų metu per orą lašeliniu būdu, kai infekuotas asmuo kosti ar čiaudi. Taip pat šiuo virusu galima užsikrėsti nuo įvairių paviršių, kadangi jis išlieka stabilus vidutiniškai 6,8 valandos ant plastiko, 5,6 valandos – ant nerūdijančio plieno, 3,5 valandos – ant kartono, 1,1 valandos – aerozolių pavidalu, 0,8 valandos – ant vario paviršių [19].

Nors SŪRS-CoV-2 genetiškai panašus į ankstesnes epidemijas sukėlusius koronavirusus, jo genetinė struktūra labiausiai primena šikšnosparnių virusų struktūrą. Kaip jau pastebėjome anksčiau, šikšnosparniai yra didžiulis įvairiausių koronavirusų rezervuaras [6]. Ištyrus skirtingų šikšnosparnių koronavirusų genomą, BatCoV RaTg13 buvo labiausiai panašus į SŪRS-CoV-2. Tarp šių virusų nustatytas net 96,3 % tapatumas [2]. Visgi lieka neaišku, kaip virusas pateko į žmogaus organizmą: tiesiogiai iš šikšnosparnio ar perduodant dalyvavo kitas gyvūnas tarpininkas. Svarstoma, kad tai galėtų būti Malaizijos pangolinas, kadangi pangolino koronavirusai filogeniškai labai panašūs į SŪRS-CoV-2. Tačiau duomenų, kaip SŪRS-CoV-2 perėjo iš pangolino žmogui, trūksta. Atlikus 103 SŪRS-CoV-2 genomo grandinių struktūros analizę, išskirti du skirtingi SŪRS-CoV-2 tipai. 70 % infekcijų atitiko „L“ tipą, 30 % – „S“ tipą. Manoma, kad „S“ nulemia lengvesnę, mažiau agresyvią COVID-19 eigą. „L“ tipo SŪRS-CoV-2 sąlygotas COVID-19 turėjo sunkesnę eigą [20]. Tai kontraversiška, kadangi genomini skirtumas yra vietoje, kur nekoduojami patogenezėi esminiai baltymai. Spėjama, kad „S“ tipo SŪRS-CoV-2 virusas yra zoonotinis, t. y. kilęs iš gyvūno tarpininko, o „L“ tipas evoliucionavo iš „S“ tipo jau žmonių populiacijoje [21]. Skirtingas „S“ ir „L“ tipų paplitimas šalyse gali būti vienas iš faktorių, kodėl skiriasi mirtingumas tarp įvairių šalių populiacijų. Visi koronavirusai turi teigiamo jautrumo vienagrandę RNR, kuri kartu su apsauginiu baltyminiu dangalu – nukleokapside – sudaro virioną. Koronaviruso virionai yra apgaubti lipidiniu sluoksniu. Šią lipidinę membraną virionas paima iš ląstelės šeiminkės, kurioje susidarė. Ant viruso paviršiaus yra M ir E baltymai, svarbūs šio lipidinio sluoksniu formavimui ir jo struktūros palaikymui. Tačiau patofiziologiškai esminis yra smaigalio formos baltymas. Šie baltymai išsidėstę ant viruso paviršiaus ir sudaro viruso „karūną“ (lot. *corona*), kuri gali būti matoma nufotografavus elektroniniu mikroskopu. Dėl smaigalio formos baltymų virusas sėkmingai patenka į šeiminkės ląstelę [22]. Genetiškai 75 % tapatų ir funkcijomis panašų baltymą turėjo ir SŪRS-CoV. Abu virusai naudoja šį baltymą prisi-

jungdami prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (AKF-2), tačiau SŪRS-CoV-2 smaigalio formos baltymas prisijungia stipriau [2, 19]. Dar didesnis genetinis atitikimas yra tarp SŪRS-CoV-2 ir pangolinų bei šikšnosparnių smaigalio formos baltymų – jų amino rūgščių išsidėstymas sutampa daugiau nei 90 %. Tai vienas iš pagrindinių argumentų, kad SŪRS-CoV-2 kilo iš šių gyvūnų koronavirusų [23]. Koronavirusų smaigalio formos baltymas iš šeiminkės ląstelės pasisavina angliavandenius, dėl to tampa stipriai glikozilintas ir apsisaugo nuo žmogaus imuninės sistemos [24]. Manoma, kad, norint sukurti efektyvų vaistą ar vakciną, smaigalio formos baltymas bus esminis baltymas-taikinys.

Patogenezė

COVID-19 patogenezė iš esmės nežinoma, tačiau ankstyvieji tyrimai rodo, kad SŪRS-CoV-2 glikoproteinai (S baltymai) jungiasi su angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriais, esančiais kvėpavimo takų epitelinių ląstelių membranose ir širdies audinyje, taip pat monocituose ir makrofaguose. Limfopenija yra susijusi su sunkia ligos eiga. T ląstelių apoptozė ir išsekimas gali prisidėti prie imunopatologijos. Manoma, kad citokinų audra, kaip ir MERS-CoV ir SŪRS-CoV-1 atvejais, vaidina svarbų vaidmenį šios infekcijos eigoje. Padidėjęs interleukino-6 (IL-6) kiekis yra susijęs su ARDS ir kvėpavimo nepakankamumu pacientams, sergantiems COVID-19 [25–27]. Tačiau, daugėjant duomenų, jau galima susidaryti loginę ligos patogenezės grandinę. SŪRS-CoV-2, naudodamasis smaigalio formos baltymu, prisijungia prie AKF-2 ir patenka į II tipo pneumocitus, kurie randasi apatiniuose kvėpavimo takuose alveolėse. SŪRS-CoV-2 į ląstelę-taikinį gali patekti dviem būdais: efektyvesniu ir endocitozės būdu. Tačiau tam, kad virusas patektų efektyvesniu būdu, reikalingas kitas II tipo pneumocito paviršiuje esantis baltymas – transmembraninis serino proteazės baltymas 2 (TMSPB-2). Virusas prisijungia prie AKF2 bei TMSPB2 ir taip susijungia su pažeidžiamos ląstelės membrana. Tokiu būdu labai efektyviai išleidžia viriono sudėtį – RNR į ląstelę. Kai TMSPB-2 nenaudojamas, virusas patenka į ląstelę endocitozės būdu. Endocitozė yra procesas, kai išorinis darinys (šiuo atveju koronavirusas) apgaubiamas fosfolipidine membrana ir patenka į ląstelės vidų. Po to viruso RNR yra išskiriama iš fosfolipidinio dangalo [28]. Vienaip ar kitaip, jau laisva viruso RNR susijungia su šeiminkės ribosomomis ir transliuojama į polipeptidus. Pasitelkiant šeiminkės ląstelės proteazes, iš susidariusių polipeptidų konstruojami viriono struktūriniai ir membraniniai baltymai. Transliacijos metu taip pat pagaminama nuo RNR priklausoma RNR polimerazė, kuri duplikuoja viruso RNR grandinę. Ši kartu su jau suformuotais baltymų subvienetais patenka į Golgi aparatą ląstelėje, kur besiformuojantis virionas bus apgaubiamas lipidine membrana ir galės būti išskirtas iš ląstelės egzocitozės būdu, kaip funkcionuojantis virusas. Tuo pačiu metu, kai vyksta viruso replikacija, pažeisti II tipo pneumocitai išskiria signalines molekules – citokinus: alfa ir beta inter-

feronus. Interferonai signalizuoja netoliese esančioms ląstelėms, kad virusas jau yra alveolėje, todėl pradedami gaminti antivirusiniai baltymai. Kartu su interferono gamyba pažeisti II tipo pneumocitai išskiria su pažeidimu susijusias molekulinės struktūras (angl. *damage associated molecular patterns*). Išskirtos molekulės sužadina alveolėje esančius makrofagus, kurie „aktyvuojasi“ ir išskiria didžiulį kiekį uždegiminių mediatorių: IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, gama interferonus ir kitus chemokinus. Garsioji „citokinių audra“ yra būtent šio proceso padarinys [26]. Uždegiminis procesas dirgina alveoles inervuojančių nervų galūnėles, taip sužadindamas kosėjimo refleksą ir bronchospazmą. Dėl šios priežasties neretai pirmasis simptomas, susirgus COVID-19, yra sausas kosulys. Uždegiminiams citokinams patekus į kapiliarus, sužadinamos endotelinės ląstelės, kurios pradeda judėti viena arčiau kitos, dėl to plaučių alveoles supančiuose kapiliaruose susidaro tarpai. Iš kapiliarinio indo per atsidiariusius tarpus į ertmę tarp alveolės ir kapiliaro – intersticiumą subėga skystis ir sukelia intersticinę edemą. Laikui bėgant, iš intersticiumo skystis patenka ir į alveolę. Dėl šio proceso nebeįmanoma deguonies ir anglies dvideginio perfuzija per kapiliaro-alveolės sienelę, todėl nevyksta kvėpavimas. Nors deguonies gali patekti į alveolę, jis negali patekti į kraują. Tai vadinama ventilacijos ir perfuzijos neatitiktimi. Negana to, skystis, patekęs į alveolę, nuvalo alveolės paviršiuje esantį apsauginį sluoksnį – surfaktantą, dėl to alveolėje padidėja paviršiaus įtampa ir alveolė subliūkšta. Tai vadinama ūminiu respiraciniu distreso sindromu (ŪRDS), dėl kurio išsivysto I tipo (hipokseminis) kvėpavimo nepakankamumas. Tačiau nėra visiškai žinoma, kaip konkrečiai SŪRS-CoV-2 atveju šis sindromas išsivysto [29]. Pagal naujus duomenis, COVID-19 sukeltas ŪRDS yra kitoks, reikalaujantis kitokių gydymo metodų, nei įprastas ŪRDS [30]. Sunkesnę COVID-19 klinikinę eigą lemia ne pats virusas, bet viruso ir šeimininko ląstelių sąveika. Geresnis supratimas apie SŪRS-CoV-2 patogenezę neabejotinai duos svarbių išvalgų gydant COVID-19. Įdomu tai, kad daugiausiai AKF-2 ir TMSPB-2 fermentų yra ne plaučiuose, o virškinimo trakte [31]. Būtent AKF-2 receptoriai yra didžiulių diskusijų objektas. Yra manančių, kad AKF-2 receptorių tankumas audinyje nulemia jo pažeidimą, todėl vertėtų mažinti AKF-2 aktyvumą [32, 33]. Tačiau kiti galvoja, kad, didinant AKF-2 receptorių ekspresiją, galima būtų apsaugoti ląstelę nuo viruso [34]. AKF-2 ir TMSPB-2 taip pat yra gausiai ekspresuojami ir kepenų cholangiocituose, šlapimo pūslės uretelio ląstelėse, stemplės keratinocituose, inkstų proksimalinio vingiuotojo kanalėlio ląstelėse [35, 36]. Tačiau virusas retai pažeidžia šias ląsteles ir sukelia atitinkamo organo disfunkciją. Širdies miocituose AKF-2 receptoriai taip pat yra gausiai ekspresuojami, o širdies miocitų pažeidimas pasitaiko dažnai. Uhano klinikinėje studijoje net 12 % infekuotų žmonių buvo rasta ūmi miokardo pažeidimai [37]. Nežinoma, ar tai susiję su tiesioginiu viruso pažeidimu, ar su viruso sukelta hiperkoaguliacija [38]. Pastebėta, kad, skirtingai nuo SŪRS-CoV, hiperkoaguliacija SŪRS-CoV-2 patogenezėje vaidina svarbų vaidmenį. SŪRS atveju trombozės buvo

retas fenomenas, o COVID-19 yra būdingas aukštas D-dimerų ir fibrinogeno lygis, prailgėjęs protrombino laikas bei didžiulis trombozių ir plaučių arterijų trombembolijos dažnis, ypač tarp sergančiųjų sunkia ligos forma [37, 38]. Spėjama, kad tai taip pat yra didžiulio uždegimo pasekmė: komplementas ir kiti ūmios fazės baltymai bei citokinai sukelia endotelio disfunkciją (vienas iš Virchovo triados veiksnių) [39].

Inkubacinis periodas

Manoma, kad COVID-19 inkubacinis laikotarpis yra iki 14 dienų po ekspozicijos, dažniausiai tai įvyksta maždaug per keturias–penkias dienas. 1 099 pacientų, susirgusių COVID-19, tyrime vidutinis inkubacinis periodas buvo keturios paros (tarpkvartilinis intervalas – nuo dviejų iki septynių parų) [40].

Klinika

Lengvi ir vidutinio sunkumo simptomai gali atsirasti per 2–14 dienų po užsikrėtimo. Dažniausi ligos simptomai yra kosulys, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, kiti – karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų, galvos, gerklės skausmas, kvapo ar skonio sutrikimai. Remiantis 181 paciento duomenimis, nustatyta, kad 2,5 % užsikrėtusių asmenų simptomai pasireiškė per 2,2 dienas, o 97,5 % užsikrėtusių asmenų – per 11,5 dienas. Vidutinis inkubacinis periodas šiame tyrime buvo 5,1 dienos. Ligos sunkumo spektras svyruoja nuo lengvos iki kritinės; dauguma infekcijų nėra sunkios [25]. Kinijos ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenys rodo, kad iš 44 500 susirgusių lengvi atvejai, kai nesusergama plaučių uždegimu ar pasireiškia tik lengvos pneumonijos požymiai, buvo nustatyti 81 % pacientų. Tuo tarpu sunki ligos eiga, pasireiškianti dusuliu, hipoksija ir pokyčiais abiejuose plaučiuose, sudarė 14 % pacientų. Kritinė ligos eiga, kai vystosi kvėpavimo nepakankamumas, šokas ar daugiafunkciniai sutrikimai, buvo nustatyti 5 % pacientų. Mokslinėse publikacijose yra aprašyti besimptomės infekcijos atvejai [3], tačiau jų dažnis – nežinomas. Kruiziniame laive „Diamond Princess“ COVID-19 protrūkio metu beveik visi keleiviai ir personalas buvo iširti, ar yra užsikrėtę SŪRS-CoV-2. Net 17 % laive esančių keleivių patvirtintas užsikrėtimas ir maždaug pusė iš 619 patvirtintų COVID-19 atvejų diagnozės nustatymo metu buvo besimptomiai [41]. Tačiau net sergantieji besimptomė infekcijos forma gali turėti objektyvių klinikinių pokyčių [37, 42]. Pavyzdžiui, tyrime, kuriame dalyvavo 24 pacientai, kuriems buvo nustatyta besimptomė ligos eiga, atlikus kompiuterinę krūtinės ląstos tomografiją, net 50 % jų rasta virusinei pneumonijai būdingų radiologinių pokyčių.

Diagnostika

Iki šiol dažniausiai naudojamas ir patikimiausias COVID-19 diagnozavimo tyrimas yra RT-PGR tyrimas, atliekamas tiriant nosiaryklės tepinėlius ar kitus viršuti-

nių kvėpavimo takų mėginius. Laboratoriniai pokyčiai gali būti svarbūs identifikuojant pacientus, kuriems yra didesnė nepageidaujimų įvykių rizika. Wang ir kt. paskelbė įdomią ataskaitą, kurioje vertinti šešių laboratorinių parametrų duomenys per 19 hospitalizacijos dienų 138 pacientams, sergantiems COVID-19 (33 iš jų pasireiškė sunki ligos eiga), iš kurių penki mirė ligoninėje [43]. Pastebėta keletas reikšmingų skirtumų tarp pacientų, kurie gydyti intensyviosios terapijos skyriuje, ir tų, kuriems toks gydymas nebuvo skirtas. Hospitalizuotiems į intensyviosios terapijos skyrių pacientams nustatytas didesnis leukocitų (WBC) kiekis (1,5 karto), didesnis neutrofilų skaičius (1,7 karto), mažesnis limfocitų skaičius (0,9 karto), taip pat didesnės LDH vertės (2,1 karto), alanino aminotransferazės (ALT) (1,5 karto), aspartato aminotransferazės (AST) (1,8 karto), bendro bilirubino (1,2 karto), kreatinino (1,1 karto), širdies troponino I (2,2 karto), D-dimero (2,5 karto) ir prokalcitonino (1,2 karto) vertės. Taip pat nustatyta, kad neišgyvenusiems žmonėms dažniau išsivystė limfopenija ir leukocitozė, taip pat nustatytos padidėjusios D-dimerų, urea ir kreatinino vertės. Radiologiniai COVID-19 pneumonijos ypatumai: nespecifinis, bet dažniausias, yra plaučių „matinio stiklo“ (angl. *ground glass*) vaizdas; pokyčiai dažniausiai būna abiejuose plaučiuose (abipusisškumas); dažniau pakitimai periferinėse plaučių dalyse; perėjimas į „grindinio vaizdą“ (angl. *crazy-paving*) – tai „matinio stiklo“ zonos su tarpkiltelinių pertvarėlių sustorėjimu; „matinio stiklo“ pakitimai laike progresuoja konsolidacijos link (dažniausiai antrą ligos savaitę); limfadenopatija ir pleuritas nėra būdingi; nuo simptomų pradžios KT pakitimų dinamika greita; radiologinių pakitimų pikas KT yra 6–11 dienų nuo susirgimo pradžios; dominuojantis KT pakitimas ligos pradžioje – „matinio stiklo“ pokyčiai, o 12–17 ligos dieną jau dominuoja mišrūs pokyčiai; pacientams, sveikstantiems nuo COVID-19 pneumonijos (išskyrus sunkų respiracinį distreso sindromą ligos eigoje), 10 ligos dieną nuo simptomų pradžios yra nustatyti didžiausi pakitimai plaučių KT. Galima išskirti keturias plaučių KT pakitimų laike stadijas: ankstyva (0–4 dienos); progresijos (5–8 dienos); piko (10–13 dienų) ir absorbcijos (14 dienų) [44].

Gydymas

Iki šiol nėra įrodymais pagrįsto infekcijos gydymo. Intensyvūs tyrimai atliekami su remdesiviru, naudojamais gydant ŽIV lopinaviru ir ritonaviru, taip pat chlorokvinu ir hidroksichlorokvinu, kurie skiriami gydyti maliariją ir tam tikras autoimunines ligas, sisteminiais interferonais, ypač beta interferonu, kuris naudojamas išsėtinei sklerozei gydyti, monokloniniais antikūnais, veikiančiais imuninės sistemos komponentus, ir pasveikusiuųjų asmenų kraujo plazma. Kol nėra sukurta efektyvi vakcina ir atrastas tinkamas gydymas, didžiausias dėmesys skiriamas viruso plitimui stabdyti klasikinėmis visuomenės sveikatos priemonėmis: socialinės distancijos palaikymui, tinkamoms apsaugos priemonėms [45].

Literatūra

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22 [Internet]. February 11, 2020 [cited 2020 May 10]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
2. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223): 514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
4. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1015–24. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>
5. McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, Hartley JW, Parrott RH, Chanock RM. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J Epidemiol* 1970; 91(6): 585–92. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121171>
6. Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J, et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(4): 176–81. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01246.x>
7. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010; 48(8): 2940–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>
8. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Liang HX, et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(2): 363–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3144-z>
9. Monto AS. Coronaviruses. *Yale J Biol Med* 1974; 47(4): 234–51.
10. Nickbakhsh S, Thorburn F, Von Wissmann B, McMenamin J, Gunson RN, Murcia PR. Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections. *Epidemiol Infect* 2016; 144(10): 2064–76. <https://doi.org/10.1017/S0950268816000339>
11. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Nordbø SA, et al. Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: a 9-year population-based study from Norway. *J Infect Dis* 2019; 219(8): 1198–206. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy646>
12. Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: Evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol* 1984; 13(2): 179–92. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890130208>
13. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*

- 2008; 167(12): 1427–34. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0687-0>
14. Falsey AR, Dallar GE, Formica MA, Andolina GG, Hamer DH, Leka LL, et al. Long-term care facilities: a cornucopia of viral pathogens. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(7): 1281–5. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01775.x>
 15. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14(8): 523–34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
 16. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11(1): 59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
 17. Yu ITS, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JHW, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med* 2004; 350(17): 1731–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032867>
 18. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. March 11, 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
 19. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
 20. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* 2020; nwa036. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
 21. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92(4): 433–40. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
 22. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181(2): 281–92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
 23. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol* 2020; 1–4. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>
 24. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020; 94(7): 1–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
 25. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(4): P7–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>
 26. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–4. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
 27. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92(4): 441–7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>
 28. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Research* 2013; 100: 605–14. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.028>
 29. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 562–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
 30. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 6–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
 31. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419. <https://doi.org/10.1126/science.1260419>
 32. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12(1): 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
 33. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46(4): 586–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
 34. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
 35. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; 14(2): 185–92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
 36. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526(1): 135–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
 37. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 38. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5): 259–60. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
 39. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
 40. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 41. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update [Internet] [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
 42. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*

- 2020; 323(11): 1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
44. Wang YM. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology* 2020; 200843. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
45. Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, Thorpe KE, da Costa BR, Fisman DN, et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *Can Med Assoc J* 2020; 192(21): E566–73. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200920>

D. Valančius, V. Kasiulevičius

COVID-19 – A NEW CHALLENGE FOR THE MEDICAL COMMUNITY

Summary

Coronaviruses are important human and animal pathogens. At the end of 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of a cluster of pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China. It rapidly spread resulting in an epidemic throughout China followed by an increasing number of cases in other countries throughout the world. The virus that causes COVID-19 is designated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Understanding of COVID-19 is evolving. This article discusses the virology, epidemiology, clinical features, diagnosis, and prevention of COVID-19 and other coronaviruses.

Keywords: coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19.

Gauta:
2020 05 17

Priimta spaudai:
2020 05 25