

# Dob i infekcija novim koronavirusom (SARS-CoV-2)

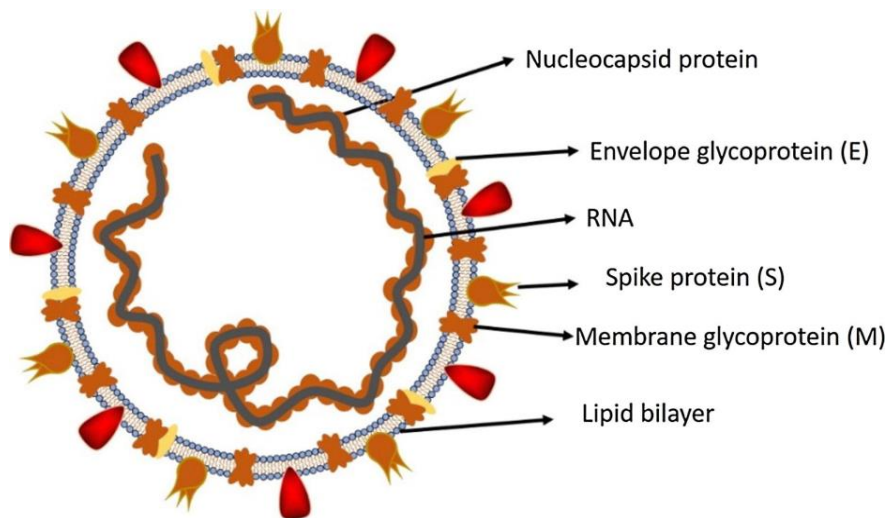
Slavica Dodig

e-pošta: [slavica.dodig@zg.t-com.hr](mailto:slavica.dodig@zg.t-com.hr)



Zagreb 2. ožujka 2021.

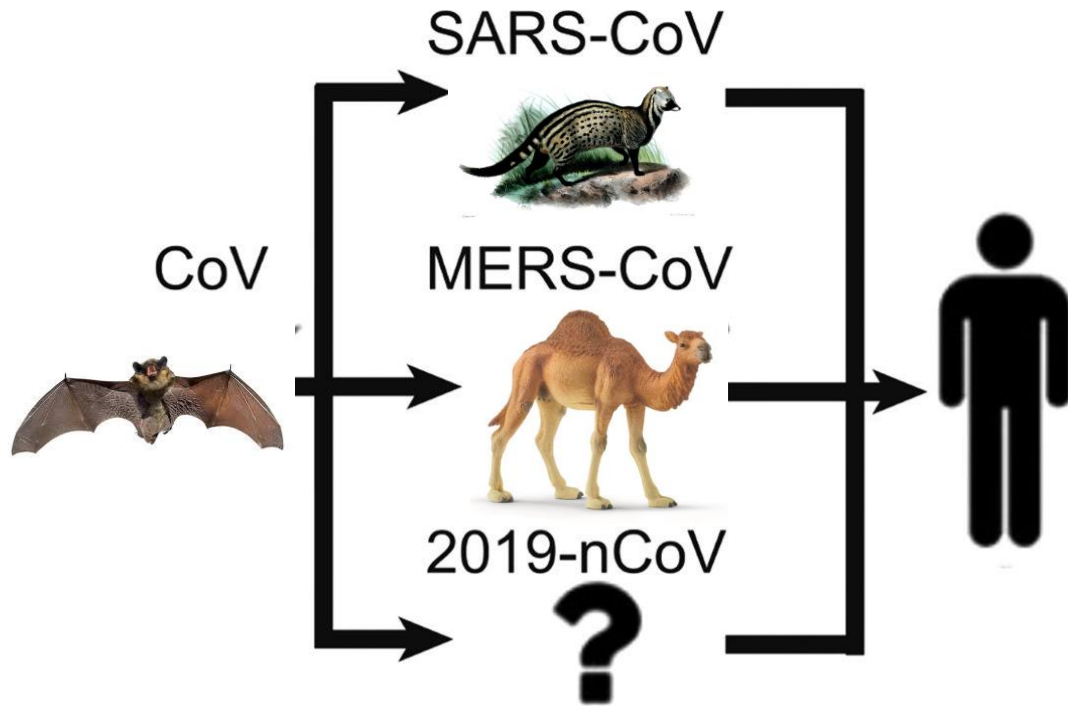
# Koronavirusi (CoV)



## Pripadaju

- virusima *Riboviria*, redu *Nidovirales*, podredu *Cornidovirinae*, porodici *Coronaviridae*, potporodici *Orthocoronavirinae*
- Četiri skupine CoV:
  - alfa, beta (kod šišmiša)
  - gama, delta (kod ptica)
- Ovojnica ima promjer 65-125 nm
- Unutar ovojnice je RNA, duljine 26-32 kilobaza
- Na površini su 4 glavna proteina (antigena)
  - S - (*spike*) - šiljasti / klinasti protein
  - N - nukleokapsidni protein
  - M - transmembranski protein
  - E - (*envelope*) protein ovojnice

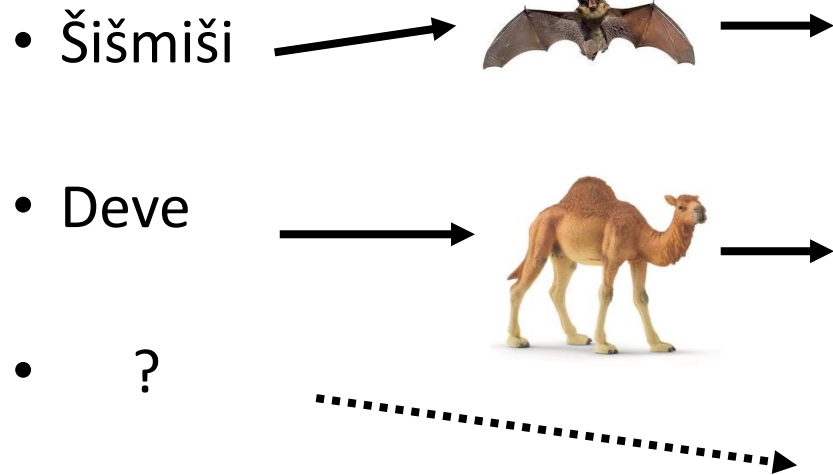
# Podrijetlo humanog CoV ??



Najizgledniji ekološki rezervoari za CoV su:

- šišmiši, no vjeruje se da je virus preskočio zaštitnu vrstu za ljude s drugoga intermedijarnoga životinjskog domaćina.
- Intermedijarni domaćin može biti
  - divlja životinja ili
  - pripitomljena divlja životinja (još neidentificirana).

# Koronavirusi (CoV)



- Prethodno poznati koronavirusi

- Kod ljudi:

- 229E
- NL63
- OC43
- HKU1

Zimi i u rano proljeće  
uzrokuju blage bolesti gornjih / donjih dišnih putova  
NL63 - hripavosti i Kawasaki bolesti u djece

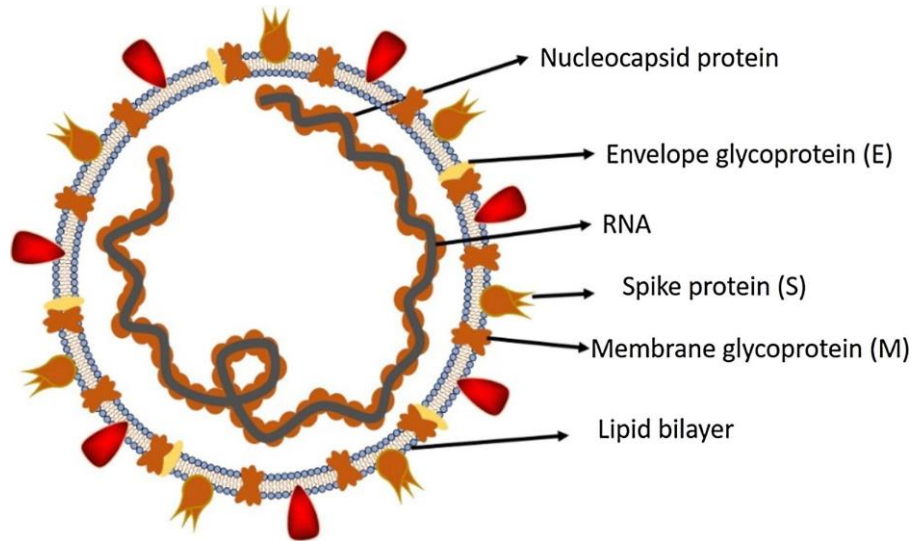
- Sa životinja (npr. šišmiši, deve, cibetke?) prešli na čovjeka

- 2002. **SARS-CoV** - CoV teškoga akutnoga respiratornog sindroma (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus*)

- 2012. **MERS-CoV** - CoV srednje-istočnoga respiratornog sindroma (*Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus*)

- 2019. **SARS-CoV-2** - CoV teškoga akutnoga respiratornog sindroma (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2*)

# SARS-CoV-2



## Uloga glavnih proteina:

**N-protein** - štiti RNA virusa u vanjskoj sredini i olakšava oslobađanje RNA nakon ulaska u stanicu domaćina

**E-protein** - sudjeluje u replikaciji oblikovanjem virusne čestice i u egzocitozi

**S-protein** - prepoznaje i veže se za specifične receptore na stanici domaćina, inducira tvorbu neutralizacijskih antitijela u domaćinu.

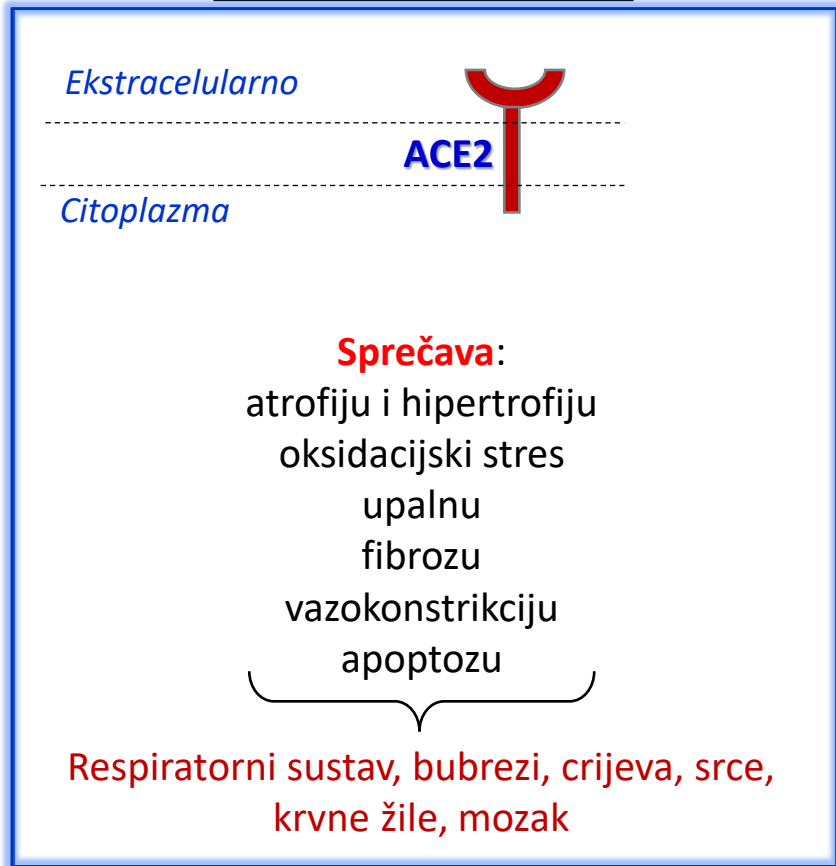
**M-protein** - oblikuje virusne čestice, potiče sintezu neutralizacijskih antitijela i interferona alfa

# Angiotenzin-konvertirajući enzim - ACE2

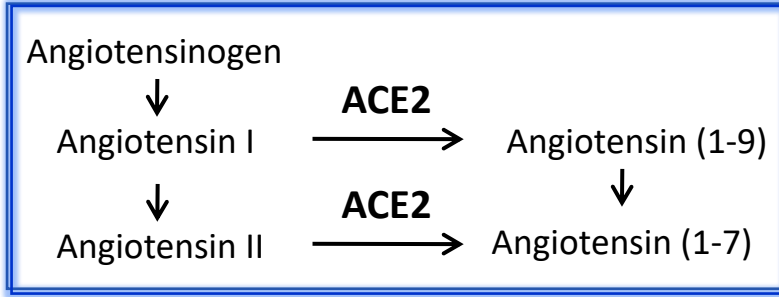
Ima višestruku ulogu u organizmu

2

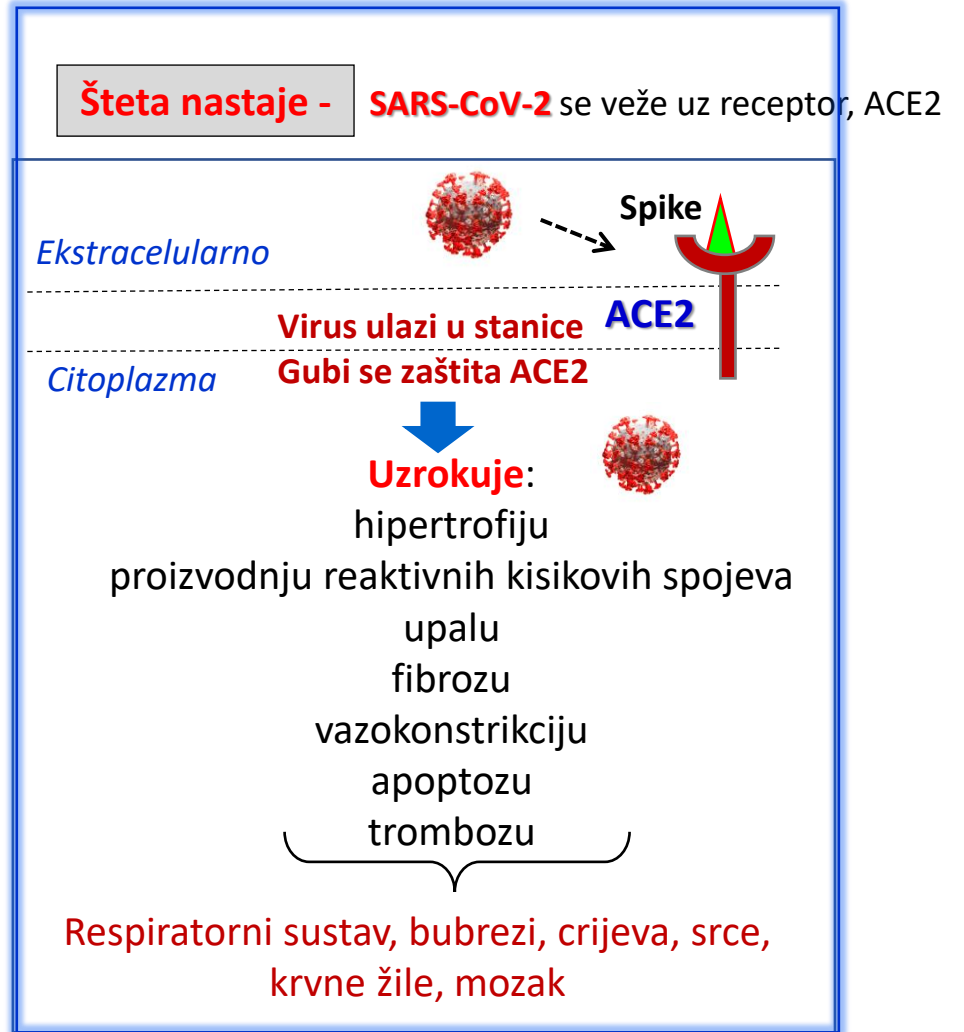
Zaštitna uloga  
osobito u mladoj dobi



1

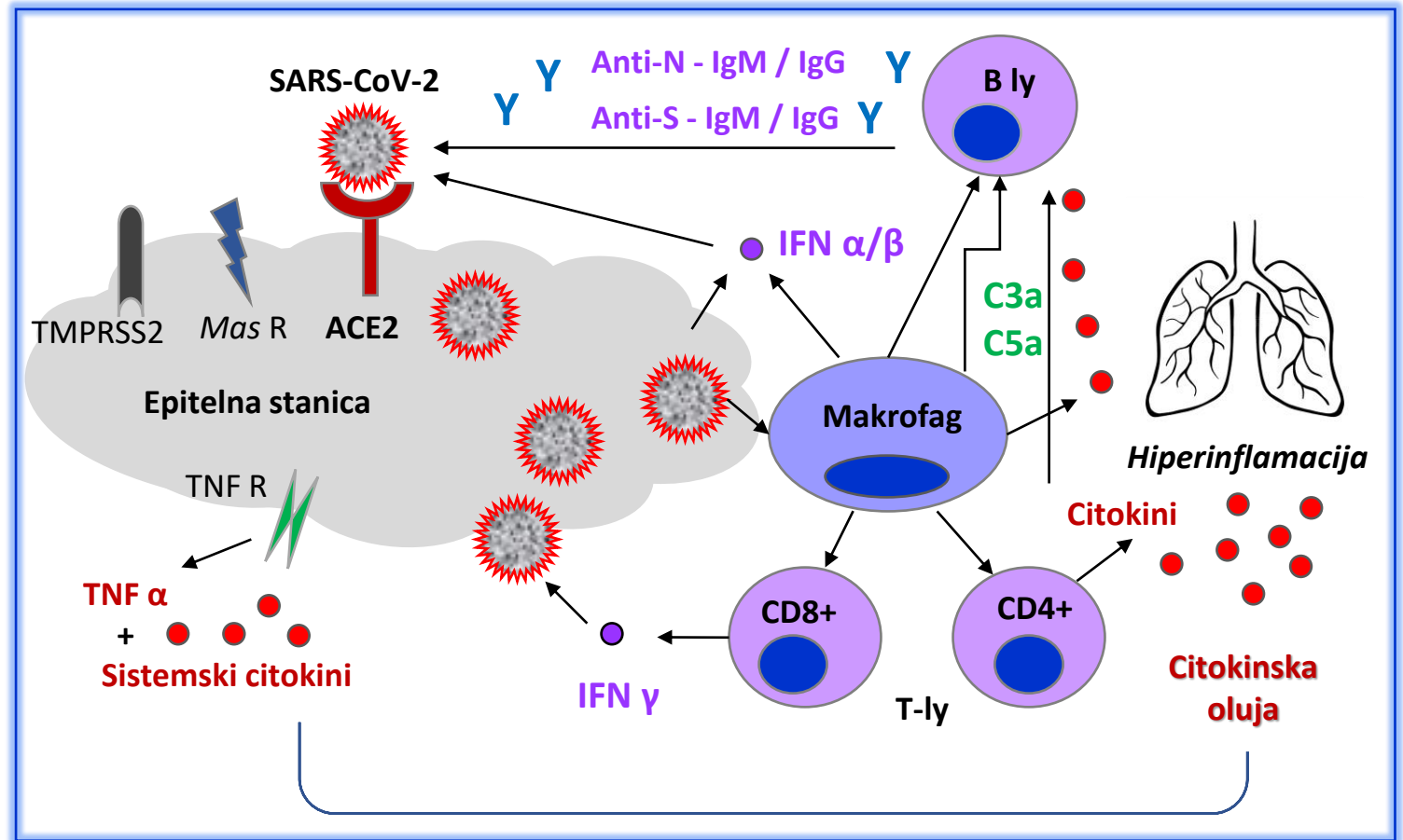


3

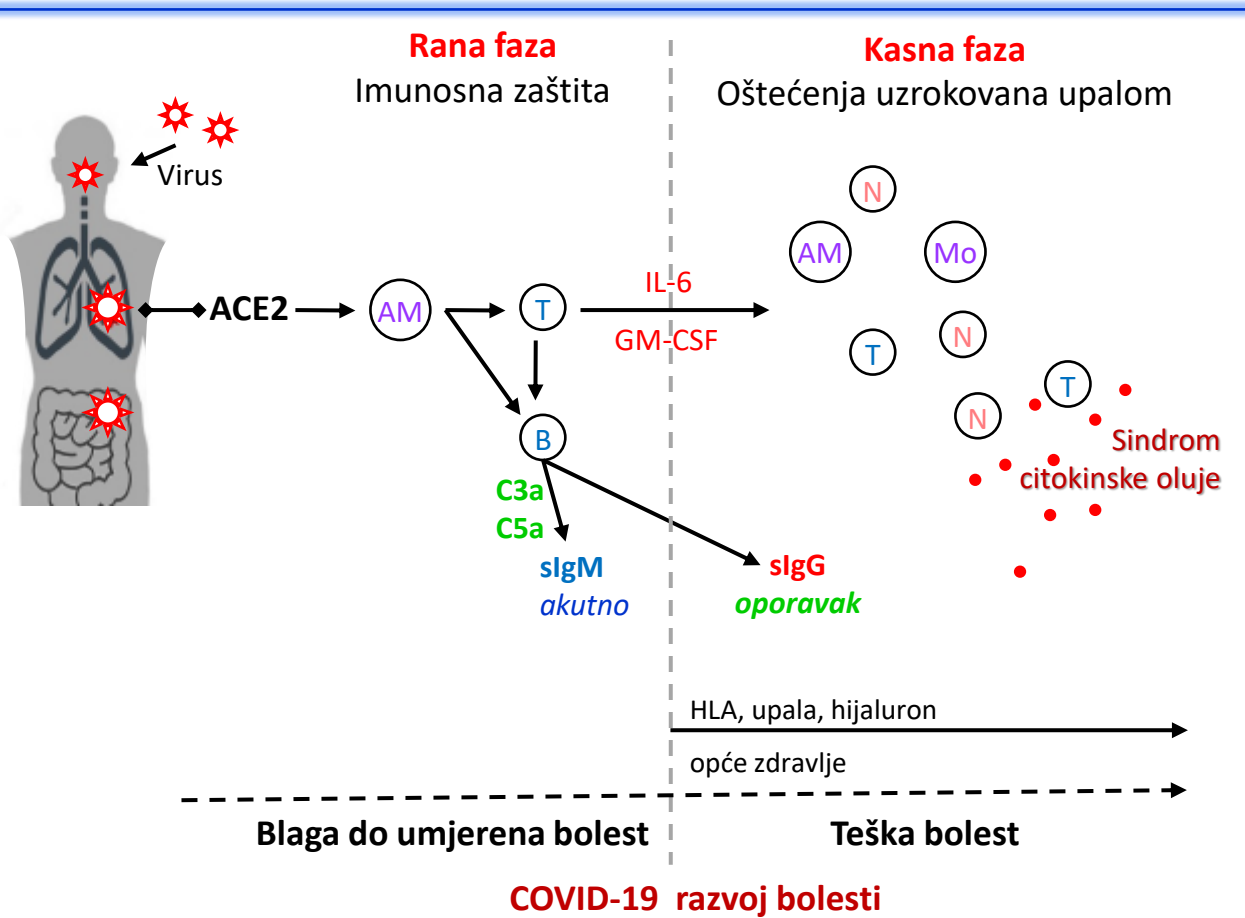


# Predviđeni **imunosti** odgovor i **upala** tijekom infekcije sa SARS-CoV-2

- **Uključenost urođene** (lizozim, mucin, laktoferin TNF  $\alpha/\beta$ , IFN  $\gamma$ , dendritične stanice, makrofagi, neutrofilni granulociti) i **stečene** (IgA, IgM, IgG, limfociti T) **imunosti**
- Nakon što virus napadne domaćina, prepoznaje ga urođeni imunosti sustav;
- Inducira se ekspresija upalnih čimbenika, aktiviraju alveolarni makrofagi;
- Aktivira se sustav komplementa (C3a i C5a)
- Aktivira se stečeni imunosti (T-ly) odgovor;
- T-ly stimuliraju B-ly koji proizvode virus-specifična antitijela:
  - IgM u akutnoj fazi;
  - IgG u kovalescentnoj fazi;
- Ako se virus ne uklanja iz tijela nastavlja se upalni proces - razvija se citokinska oluja.



# Imunosni odgovor i razvoj COVID-a -19

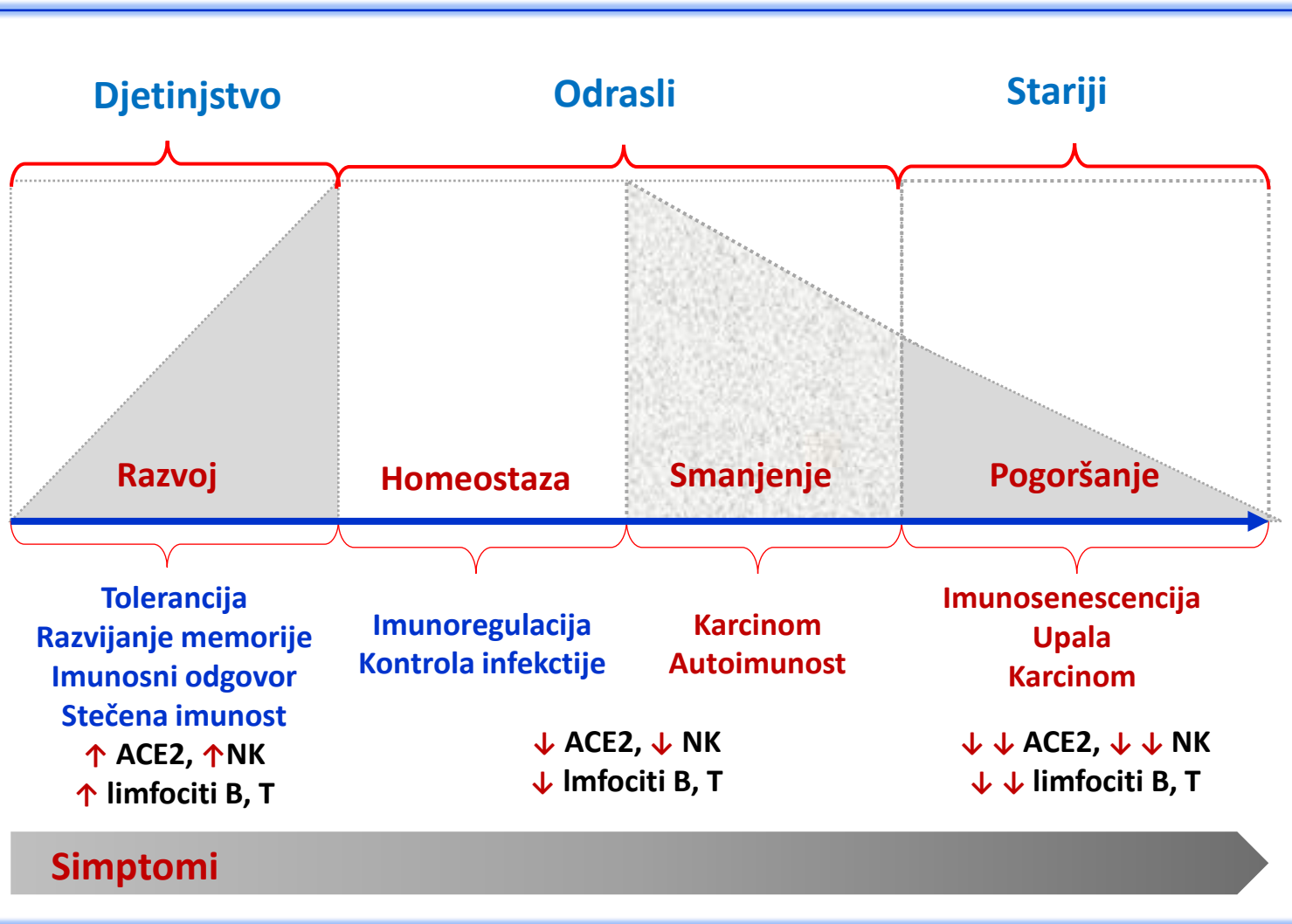


AM - alveolarni makrofag; C3a/ C5a - komponente komplemента; Mo - monociti;  
N - neutrofilni granulociti; T- limfociti T; IL - interleukini

- U većine mladih i odraslih osoba čimbenici urođene imunosti uklone virus i ne dopuštaju mu ulazak u stanice.
- Virus može inducirati ekspresiju upalnih čimbenika, aktiviraju se alveolarni makrofagi - katkada intestinalni makrofagi. Ako nema upale, makrofagi fagocitiraju i uništavaju virus bez upalnog odgovora. U prisutnosti upale i disregulirane mukozne homeostaze, novonastali makrofagi generiraju faktore rasta, potom kemokine, monocite i druge populacije leukocita.
- Aktiviranjem limfocita T, stečeni imunski odgovor uključuje se u borbu protiv virusa. Oni stimuliraju B-ly, koji sintetiziraju virus-specifična antitijela (IgM u akutnoj fazi; IgG u kovalescentnoj fazi). Protiv virusne jezgre (**N-antigena**) i površinskog proteina (**S-antigena**). U oko 80% bolesnika T-ly izravno ubijaju stanice zaražene virusom.
- Zbog neadekvatnog imunskog odgovora kod nekih pacijenata, virus se ne uklanja iz tijela i nastavlja se upalni proces, npr. djelovanjem interleukina 6 (IL-6) i faktora stimuliranja kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF). GM-CSF stimulira matične stanice na proizvodnju neutrofilnih granulocita i monocita, što rezultira oslobađanjem brojnih citokina (sindrom citokinske oluje) i sistemske upale.
- Opće zdravlje pacijenta, njegova dob, popratne bolesti, kao i HLA haplotipovi i nakupljanje hijalurona utječu na ishod teškog COVID-a - 19.



# Osnovna svojstva imunosnog odgovora tijekom života



- Značajke imunosnog sustava mijenjaju se tijekom
  - djetinjstva,
  - odrasle dobi i
  - starosti
- Starenje imunosnog sustava = imunosenescencija
- Sa slabljenjem imunosnog sustava povećava se težina bolesti

# Imunosenescencija



- **Djetinjstvo i mladost:** razvoj imunosnog sustava
- **Odrasla dob:**
  - održavanje urođene i steče imunosti;
  - suzbijanje upale
- **Starost:**
  - smanjenje ili slabljenje funkcije imunosnog sustava;
  - pojavljivanje malignih i autoimunskih bolesti;
- **Posljedice imunosenescencije:**
  - smanjena fagocitna funkcija,
  - smanjen broj prekursora makrofaga,
  - disfunkcija neutrofilnih granulocita,
  - oštećena funkcija limfocita B i T.

# Senoinflamacija



- sistemska kronična upala;
- povećavanje vrijednosti pro-upalnih citokina u starijih osoba;
- smanjenje sposobnosti sinteze specifičnih antitijela;
- pogoršanje kliničkog statusa starijih osoba s COVID-19.

# Dijagnostika COVID-a -19

## Epidemiološki kriteriji

(javno zdravstvo - preporuke)

U 14 dana prije početka bolesti:

- **Bliski kontakt** s potvrđenim ili vjerojatnim slučajem
- Putovanja u zemlje s velikim brojem oboljelih
- Ulazak ljudi u zemlju iz krajeva s lošom epidemiološkom slikom
- Kontakt s oboljelim putnicima ili osobljem (autobus, vlak, avion, brod)
- Zdravstveni radnici, zaposlenici u domovima za starije osobe - s izravnim kontaktom s pacijentom

## Bliski kontakt













- kontakt licem u lice u bilo kojem okruženju s potvrđenim ili vjerojatnim slučajem,
  - dulje od 15 minuta kumulativno tijekom tjedna,
  - u razdoblju od 48 sati prije pojave simptoma u potvrđenom ili vjerojatnom slučaju, ili
- dijeljenje zatvorenog prostora s potvrđenim ili vjerojatnim slučajem tijekom duljeg razdoblja (npr. više od 2 sata) u razdoblju koje se proteže od 48 sati prije pojave simptoma u potvrđenom ili vjerojatnom slučaju

# Dijagnostika COVID-a -19

## Klinički kriteriji - Moguća bolest

- Vrućica ( $\geq 37,5$  ° C) ili temperatura u anamnezi (uz npr. noćno znojenje, hladnoću)  
ILI
- Akutna respiratorna infekcija (npr. kašalj, otežano disanje, upaljeno grlo)  
ILI
- Gubitak mirisa ili okusa  
ILI
- Virus-specifična antitijela u serumu + klinička bolest + udovoljavanje jednom ili više epidemioloških kriterija

# IS IT THE FLU OR COVID-19?

	SYMPTOM	FLU	COVID-19
	FEVER	✓	✓
	FATIGUE	✓	✓
	COUGH	✓	✓
	SORE THROAT	✓	✓
	HEADACHES	✓	✓
	RUNNY NOSE	✓	✓
	SHORTNESS OF BREATH	✓	✓
	BODY ACHES	✓	✓
	DIARRHEA AND/OR VOMITING	✓	✓
	ONSET	1-4 days after infection	About 5 days after infection but can range from 2-14 days
	LOSS OF TASTE AND/OR SMELL		✓
	RED, SWOLLEN EYES*		✓
	SKIN RASHES*		✓

\*EMERGING SYMPTOMS BASED ON RECENT DATA

# Dijagnostika COVID-a -19

## Laboratorijski kriteriji

**Probir:** brzi antigenski test

**Potvrda:** nalaz nukleinske kiseline virusa

### Osoba koja ima:

pozitivan nalaz na specifičnog testa na nukleinske kiselina SARS-CoV-2 (podrazumijeva izolaciju virusa, umnažanje s PCR-om i dokazivanje virusa);

ILI

virus izoliran u staničnoj kulturi, uz potvrdu PCR-om;

ILI

Retrogradno: određivanje koncentracije virus-specifičnih IgM i IgG (jednokratno ili najmanje dvaput kako bi se pratila serokonverzija ili značajno povećanje koncentracije antitijela (npr. četverostruko ili veće povećanje koncentracije).

# Djeca

## Simptomi

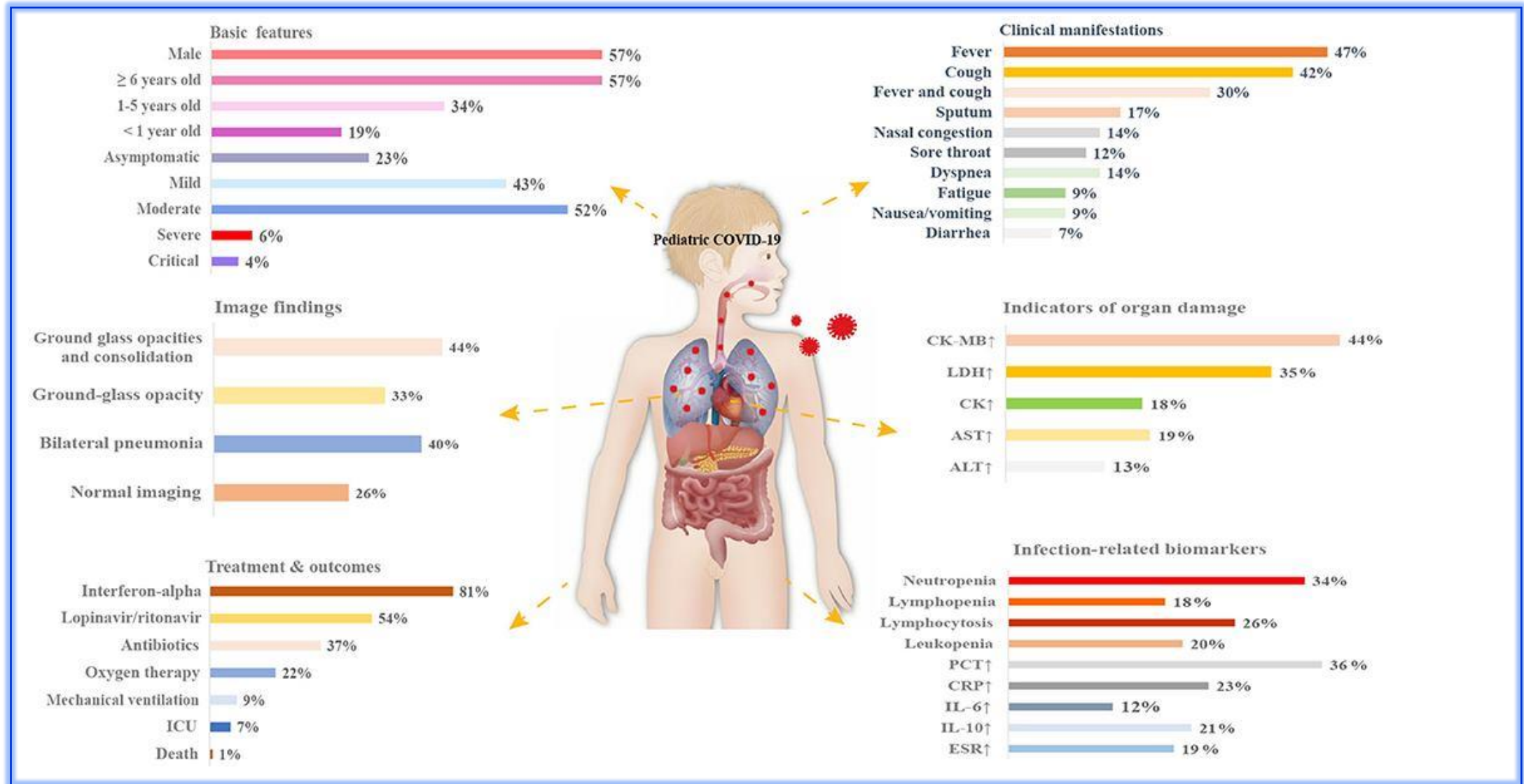
- asimptomatski tijek
- Opći simptomi infekcije:
  - Vrućica = dominantan simptom
    - 41,5–80% bolesnika; nestaje 1–16 dana nakon početka (medijan 3 dana)
    - 9,4% djece, tjelesna temperatura 37,5–38,0°C;
    - 22,8% djece 38,1–39,0°C;
    - 9,4% djece >39,0°C
  - Umor - umor 7,6% djece
  - smanjenje apetita
- Simptomi infekcije dišnih organa:
  - Kašalj: 48,5%–60% bolesne djece
  - Grlobolja - 40% djece
  - Neprohodan nos zbog sekreta: 5,3–30% djece,
  - Kihanje/rinoreja 7,6–20% djece
  - Tahipneja kod prijma: 28,7% djece
- Proljev: 0–8,8% djece
- Povraćanje: 0–6,4% djece
- tahikardija kod prijma 42,1% djece
- saturacija hemoglobina kisikom <92% tijekom hospitalizacije: 2,3%.

## Težina bolesti

- Asimptomatski tijek: 4,4 –28 %
- Blaga bolest: 51 %
- Umjereno teška bolest: 38,8 %
- Teška bolest (hipoksija): 5,6 %
  - Dojenčad: 10,6%
  - 1 - 5 godina: 7,3%
  - 6–10 godina: 4,2%
  - 11–15 godina: 4,1%
  - ≥16 godina: 3%
- ARDS, multiorganski sindrom (MIS): 0,2 - 0,6 %
- Trajanje hospitalizacije: 5 - 13 dana (medijan 7,5 dana)



# Obilježja COVID-19 u djece (meta analiza 96 istraživanja; N =7004)



# Odrasli

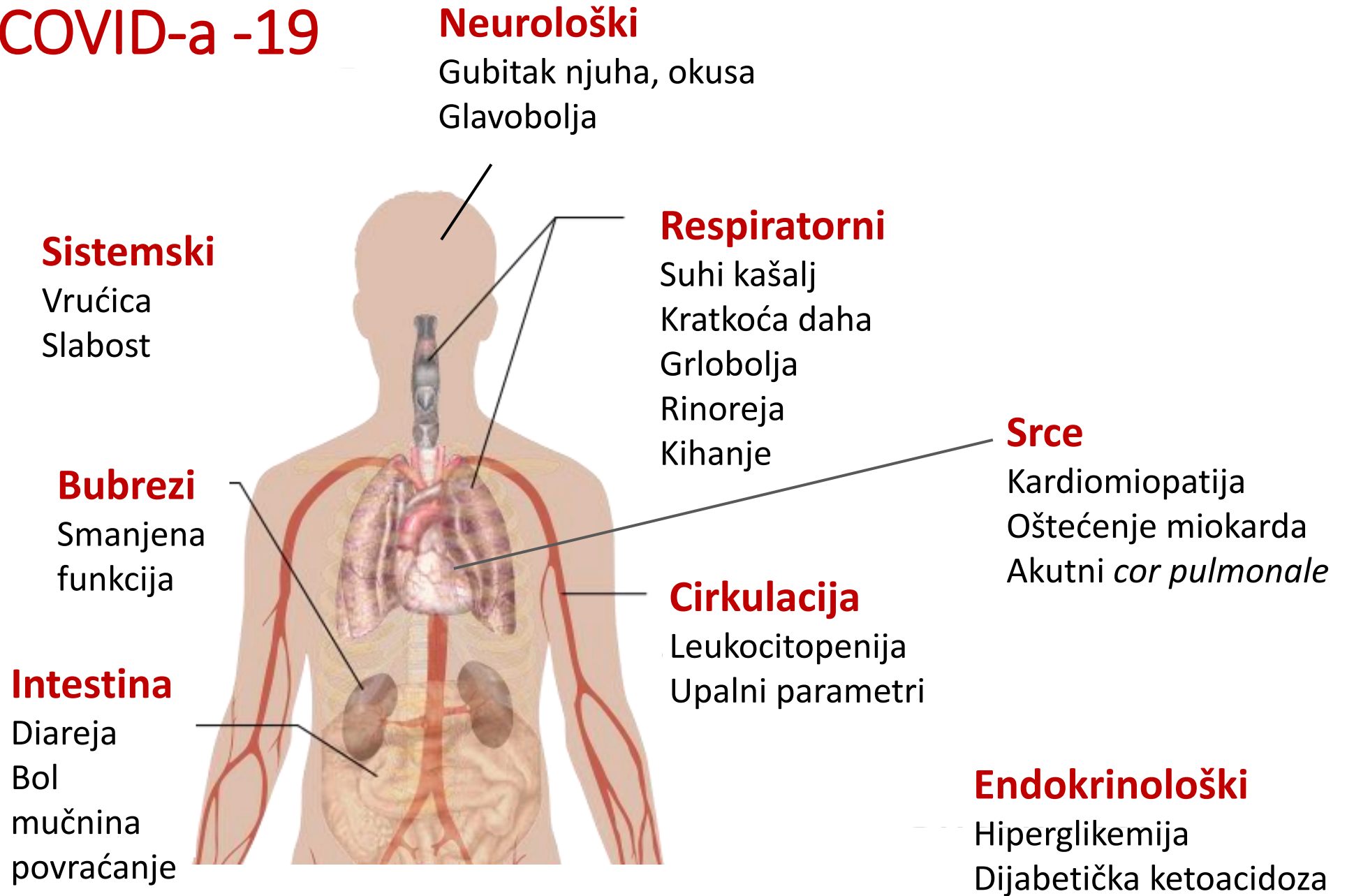
Stanja koja utječu na težinu bolesti

- Srčane bolesti: npr. zatajenje srca, bolest koronarnih arterija ili kardiomiopatija
- Karcinom
- KOPB
- Dijabetes tip 2
- Prekomjerna tjelesna težina / debljina
- Pušenje
- Kronična bubrežna bolest
- Anemija srpastih stanica
- Oslabljeni imunوسي sustav
  - transplantacije solidnih organa

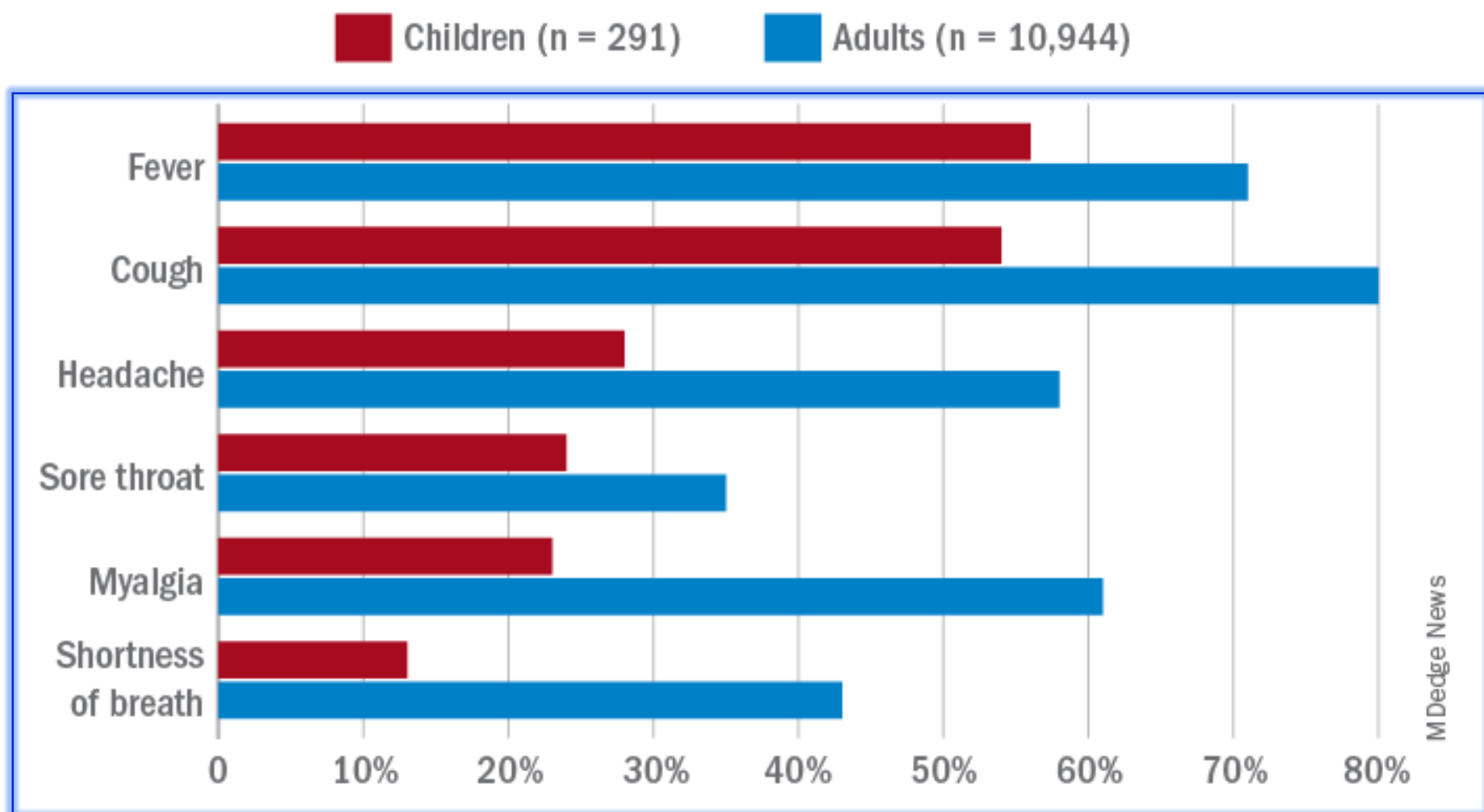
Stanja koja povećavaju rizik teže bolesti:

- Astma
- Jetrene bolesti
- Kronične plućne bolesti:
  - Cistična fibroza,
  - Plućna fibroza
- Bolesti mozga i živčanog sustava
- Oslabljeni imunوسي sustav:
  - Transplantacija koštane srži
  - HIV
  - Neki lijekovi
  - Dijabetes tip 1
  - Hipertenzija

# Simptomi COVID-a -19



## Leading signs and symptoms of COVID-19: Children vs. adults



Note: Based on data for 11% of pediatric cases and 9.6% of adult cases reported as of April 2.

Source: MMWR. 2020 Apr 6;69(early release):1-5

# Komplikacije

- Pneumonija
- Teškoće disanja
- Otkazivanje organa
- Srčani problemi
- Sindrom akutnog respiratornog distresa
- Krvni ugrušci
- Akutno oštećenje bubrega
- Dodatne virusne i bakterijske infekcije

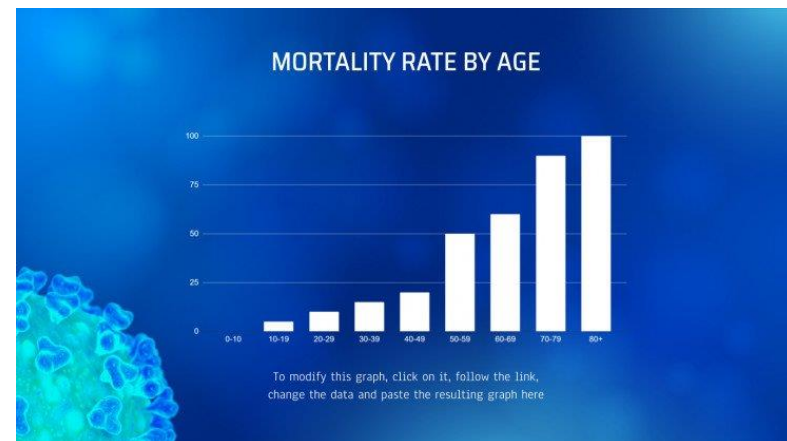
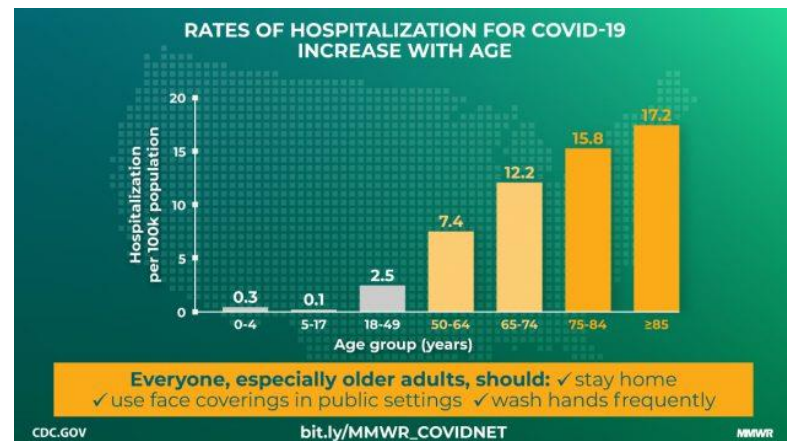
# Starije osobe

- Povećava se rizik težeg COVID-a 19
- Povećana potreba za:
  - Hospitalizacijom;
  - Liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja;
  - Potpomognutom ventilacijom;
- Povećana smrtnost

# Usporedba starijih pacijenata s mlađim odraslima

Dob (godine)	Hospitalizacija	Smrtnost
18-29	Usporedna skupina	Usporedna skupina
30-39	2 x veća	4 x veća
40-49	3 x veća	10 x veća
50-64	4 x veća	30 x veća
65-74	5 x veća	90 x veća
75-84	8 x veća	220 x veća
85+	13 x veća	630 x veća

(CDC : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>)



# COVID-19 – izvješće HZJZ-a

Podatci 30. siječnja 2020.

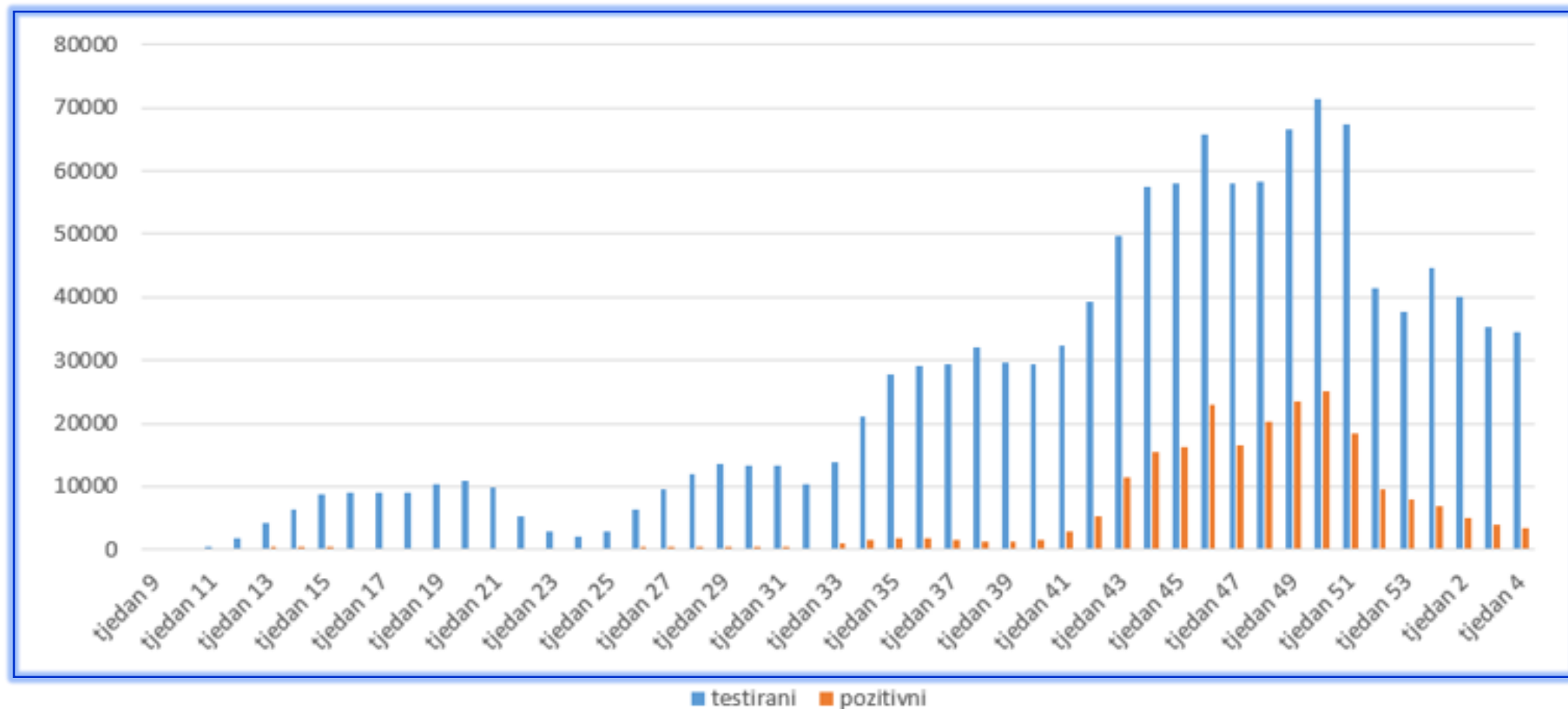
Datum	Pozitivne osobe*	Učinjeni testovi*	Ukupno hospitaliziranih	Ukupno na respiratoru	Preminuli*	Broj osoba u samoizolaciji
30.01.2021.	232 426	1 242 251	1 249	113	4 998	11 294

\*kumulativan broj



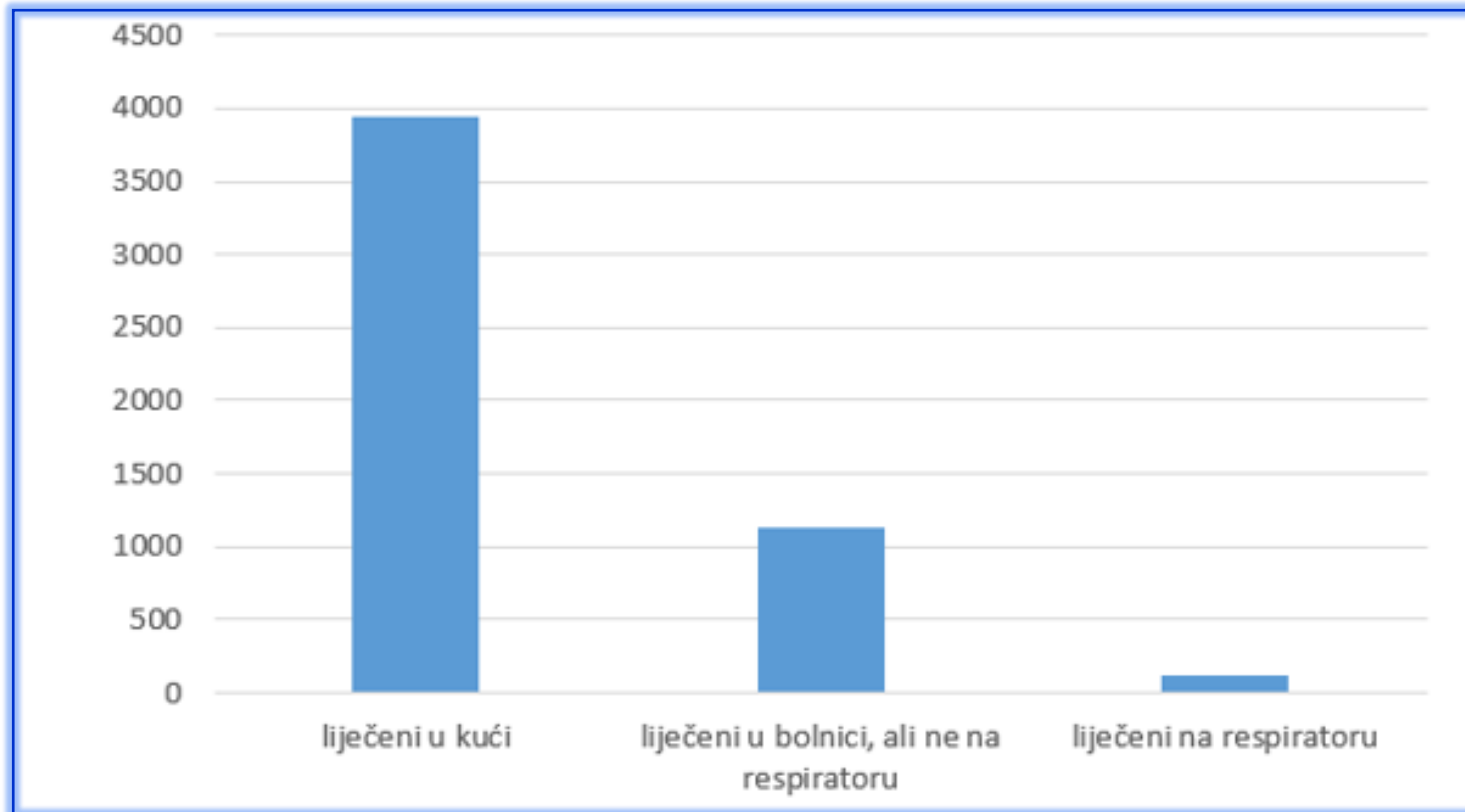
# COVID-19 – izvješće HZJZ-a

Graf 2 Pozitivne osobe i testiranja od početka epidemije do dana 30. siječnja 2021. po tjednima



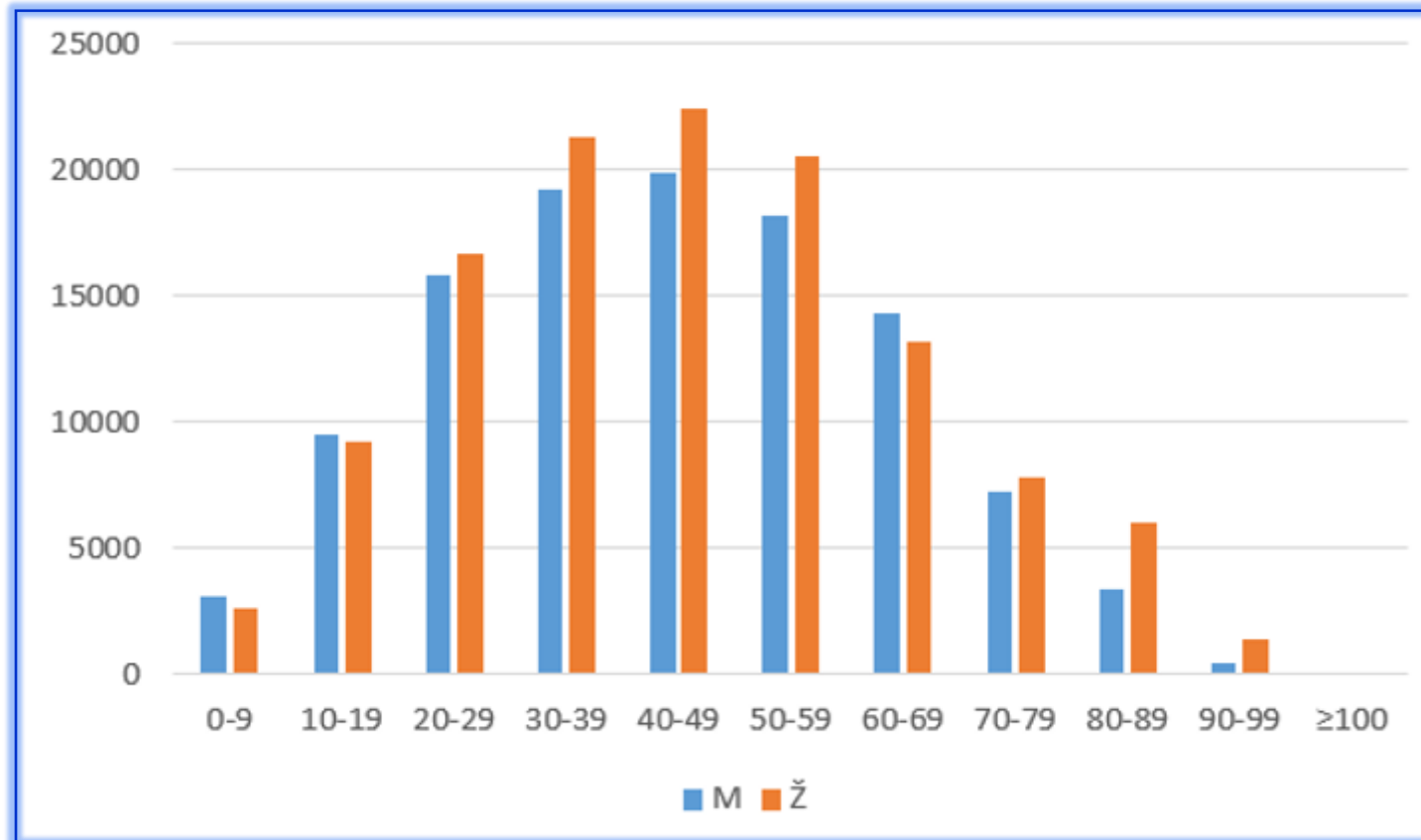
# COVID-19 – izvješće HZJZ-a

**Graf 3. Pozitivne osobe prema mjestu liječenja na dan 30. siječnja 2021.**



# COVID-19 – izvješće HZJZ-a

Graf 4 Raspodjela pozitivnih osoba po spolu i dobi od početka epidemije do 30. siječnja 2021.





(a) Normal



(b) Bacterial Pneumonia



(c) Viral Pneumonia



(d) COVID-19 Pneumonia

Izvor: <https://www.news-medical.net/news/20201218/Transfer-learning-exploits-chest-Xray-to-diagnose-COVID-19-pneumonia.aspx>



**Redovni pregled  
2019. godine**



**Covid19 i upala  
pluća 2020.**

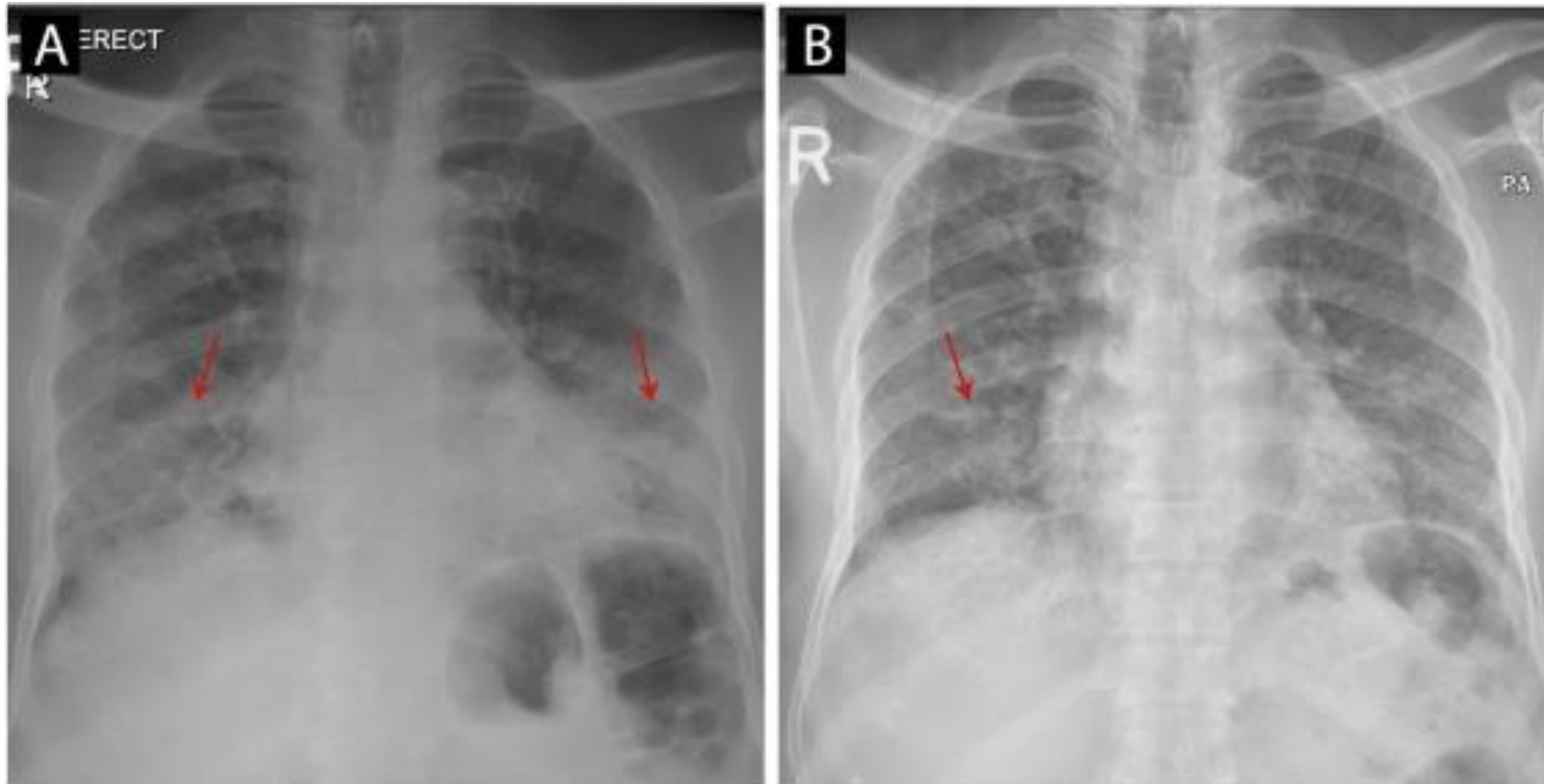
# Laboratorijsko praćenje težine bolesti

Faza bolesti	Parametri upale
Početna faza	(↑) leukociti, neutrofilni granulociti (N), monociti (M) (↓) eozinofilni granulociti (↑) proteini akutnog odgovora
Pogoršanje bolesti	(↑) limfociti (L), monociti, trombociti, N/L, M/L (↓) eozinofilni granulociti (↑) CRP, D- dimeri, fibrinogen, feritin
Pacijenti na bolničkom odjelu	(↑) limfociti, monociti, eozinofilni granulociti, trombociti (T), N/L, M/L, T/L (↑↑) D-dimeir, fibrinogen feritin, prokalcitonin
Pacijenti u jedinici intenzivnog liječenja	(↓) limfociti, monociti, eozinofilni granulociti, trombociti (↑↑) N/L, D-dimeri, fibrinogen, feritin, prokalcitonin

# Sindrom dugotrajnog COVID-a

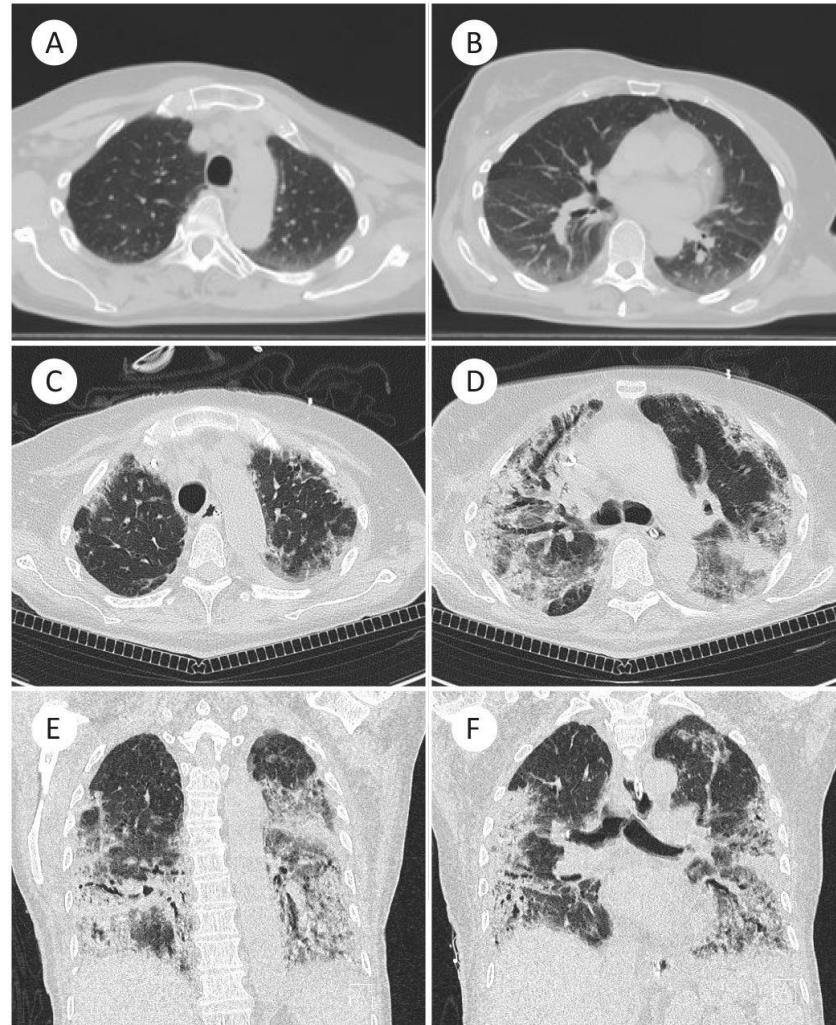
- 30% pacijenata, ne samo stariji nego i mlađi s blagim simptomima u akutnoj fazi bolesti (prvi mjesec bolesti)
- dugotrajni COVID - ako simptomi ne prestanu nakon 3 mjeseca (12 tjedana)
  - ✓ slabost
  - ✓ dispneja
  - ✓ kašalj
  - ✓ neurološki simptomi (npr. mijalgični encefalomijelitis - sindrom kroničnog umora, glavobolja, poremećaj spavanja)
  - ✓ Guillain-Barreov sindrom (akutna polineuropatija),
  - ✓ Tromboza - embolija
- Multidisciplinarni pristup liječenju (pulmolog, kardiolog, nefrolog, imunolog, gastroenterolog, neurolog, endokrinolog, hematolog...)
- Pretrage: CT-a prsnog koša, perfuzijske scintigrafija, UZV srca, funkcionalni plućni testovi, laboratorijske pretrage.
- problem s dugotrajnim COVID-om.
- nužno je pratiti zdravstvene probleme i onih koji su imali i blagi oblik bolesti ili su čak bili asimptomatski, ali su nakon nekog vremena razvili post-COVID simptome.
- dugotrajno praćenje dat će i odgovore na pitanja o dugotrajnim i trajnim posljedicama.

# Fibroza nakon COVID-a 19





**CT images of severe, bilateral pulmonary fibrosis following COVID-19.**



**Hanna Ferløv Schwensen et al. J Clin Pathol  
doi:10.1136/jclinpath-2020-206879**