

Patogeneze covid-19: principy virové infekce a imunitní odpovědi

Jiří Beneš¹, Dana Nováková²

¹Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, FN Motol, Praha

Infekce způsobená SARS-CoV-2 může mít různé klinické formy, od inaparentního průběhu až po život-ohrožující polyorgánovou dysfunkci. Z hlediska patogenese je možné tyto klinické formy rozdělit na skupinu slizničních infekcí (infekce dýchacích cest, gastroenteritida) a infekce vnitřních orgánů (především jde o pneumonii). Zvláštní problematiku představuje dysregulovaná imunitní odpověď spojená s produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF α), která je jinak typická pro závažné bakteriální infekce. Znalost patogenetických souvislostí umožní lépe interpretovat výsledky virologických a sérologických vyšetření a pomáhá při volbě individualizované terapie covid-19.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, imunitní odpověď, patogenese.

Pathogenesis of covid-19: principles of viral infection and immune response

SARS-CoV-2 infection manifests itself with several clinical forms, from an asymptomatic course to a life-threatening multiple-organ dysfunction. In terms of pathogenesis, these clinical forms can be divided into a group of mucosal infections (respiratory tract infections, gastroenteritis) and internal organ infections (especially pneumonia). Of particular concern is the dysregulated immune response associated with the production of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) which is otherwise typical of severe bacterial infections. Knowledge of the pathogenetic context allows for better interpretation of the virological and serological findings and aids in choosing an individualized covid-19 treatment.

Key words: SARS-CoV-2, covid-19, immune response, pathogenesis.

Covid-19 je infekce způsobená koronavirem označeným SARS-CoV-2. Tento virus je primárně patogenem některých druhů netopýrů a u nich vyvolává poměrně lehké respirační onemocnění. Člověk se stal druhotným hostitelem a je zřejmé, že virus se na něj teprve začíná adaptovat. Obvyklým důsledkem takového dosud nestabilního vztahu mezi patogenem a hostitelem je různorodost klinických forem infekce, od inaparentních až po smrtelně nebezpečné. U covid-19 tak bylo definováno pět klinických forem infekce (tabulka 1).

Virus se v hostitelském organismu replikuje nikoli podle nějakého ustáleného schématu (jako je tomu u klasických infekčních nemo-

cí typu varicela, morbilli, rubeola, parotitida apod.), ale tak, jak mu to organismus hostitele dovolí. Je možno říci, že vývoj koronaviro-

vé infekce u konkrétního člověka závisí na několika rozhodujících faktorech (tabulka 2). Některé z těchto faktorů jsou dané geneticky,

Tab. 1. Průběh infekce SARS-CoV-2 – možnosti (21, 24)

Průběh	Charakteristika	Frekvence ^a
Inaparentní (asymptomatic)	bez klinických projevů nemoci	-
Lehký (mild)	projevy respirační infekce, ale bez průkazu pneumonie mohou být přítomny gastrointestinální příznaky	-
Středně těžký (moderate)	respirační infekce provázená pneumonií (obraz intersticiální pneumonie na rtg snímku plic)	81 %
Závažný (severe)	intersticiální pneumonie provázená aspoň jedním ze tří příznaků ^b : dechová frekvence > 30/min; saturace krve kyslíkem < 93 %; respirační index (PaO ₂ /FiO ₂) ≤ 300 mmHg	14 %
Kritický (critical)	nutnost hospitalizace na JIP, přítomnost aspoň jedné z následujících diagnóz: projevy ARDS s nutností umělé plicní ventilace; oběhový šok; multiorgánové selhání	5 %

^a Udána jen u hospitalizovaných pacientů

^b Předpokládá se měření za klidových podmínek

Tab. 2. Vlastnosti hostitele rozhodující o závažnosti infekce

Vlastnosti hostitele	Komentář
Genetická a antigenní výbava ^a	určuje vnímavost k infekci, ale i k některým komplikacím (např. autoimunita)
Aktuální stav imunity	určuje schopnost zabránit replikaci viru a posléze eliminovat virus z organismu; nadměrná aktivace může způsobit systémovou zánětlivou odpověď (SIRS)
Celková zdatnost organismu	určuje schopnost zvládnout kardiovaskulární a metabolickou zátěž spjatou s bojem proti infekci; komorbidita snižují zdatnost
Zvyklosti, chování v situacích spojených s rizikem nákazy	určuje velikost infekční dávky (expozici); překročení jisté hranice způsobí dysregulovanou imunitní odpověď, která vyústí v nadměrnou aktivaci imunity nebo naopak v její selhání

^a Tím se rozumí nejen vrozené vlastnosti (např. krevní skupina), ale i postnatální vyladění imunitního systému, které pak přetrvává celý život (toto vyladění do značné míry závisí na antigenní stimulaci v době časného vývoje)

Tab. 3. Porovnání přirozené a adaptivní imunity (41)

	Přirozená imunita	Adaptivní (získaná) imunita
Evoluční stáří	evolučně staré mechanismy	evolučně mladé mechanismy
Rozlišované struktury	evolučně ověřené molekulové vzory (LPS, dsRNA, manany aj.)	různé struktury spojené se signálem o poškození tkání
Dědičnost	schopnost reagovat je geneticky založená a dědí se	rozpoznání nebezpečných struktur vyžaduje přeskupení genů, nedědí se
Typické efektorové mechanismy buněčné imunity	polymorfonukleáry monocyty a makrofágy NK buňky	T a B lymfocyty
Typické solubilní imunitní mechanismy	komplement, lysozym, interferony I. typu	protilátky různých tříd
Rychlost reakce	bezprostřední odpověď	opožděná odpověď
Zaměření reakce	proti běžným patogenům	proti novým a neobvyklým patogenům
Rozlišení „vlastních“ a „cizích“ struktur	poměrně spolehlivé (v důsledku evolučního vývoje)	nespolehlivé, možnost autoimunitní reakce
Imunologická paměť	velmi omezená	dlouhodobá

jiné lze ovlivnit životosprávou a další závisí na momentálních okolnostech (aktuálně působící stres, chování zvyšující expozici virové nákaze).

K infekci virem SARS-CoV-2 jsou vnímavé buňky, jejichž membrána obsahuje enzymy antagonistizující účinek angiotenzinu (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Tyto buňky se vyskytují v různých tkáních – v dýchacích cestách, plicích, enterocytech tenkého i tlustého střeva, tubulárních buňkách ledvin, srdeční svaloviny, výstelce žlučníku a močového měchýře, ale také v parenchymu štítné žlázy, pankreatu a varlat (1). Virus se svými výběžky (spikes) naváže na ACE2, poté s pomocí hostitelské proteázy TMPRSS2 pronikne do napadené buňky. Následně se virus nereplikuje volně v cytoplazmě, nýbrž v kanálcích a vácích hrubého endoplazmatického retikula. Množení viru samo o sobě nevede k zániku a rozpadu napadených buněk, virus se z buněk může uvolňovat exocytózou (2). Nekróza napadených buněk je zprostředkována imunitní reakcí, zejména účinek NK buněk a cytotoxických lymfocytů, viz dále.

Infekce dýchacích cest

Základní schéma koronavirové infekce odpovídá jednoduchému virovému onemocnění postihujícímu respirační sliznici. Jde o strategii označovanou jako „hit and run“, známou u řady RNA virů, které napadají epitel dýchacích cest (3). Infekce tohoto typu se vyznačují poměrně krátkou inkubační dobou, rychlým množením viru a velkou nakažlivostí. Imunitní systém musí reagovat stejně rychle, proto zapojuje především mechanismy vrozené imunity, zejména interferony a NK buňky (tabulka 3). Součástí těchto mechanismů je i nespecifická lokální zánětlivá reakce a vzestup tělesné teploty (subfebrilie, horečka).

Schéma 1. Aktivace přirozené imunity u virových infekcí (41, 42)

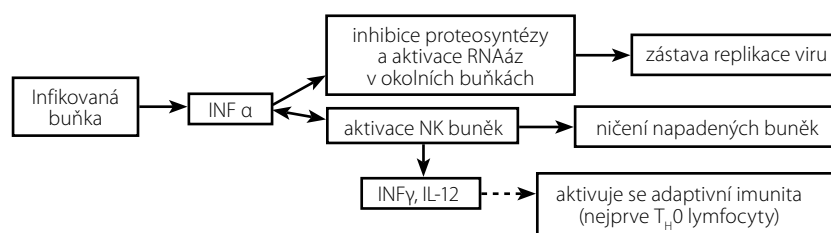


Schéma ukazuje klíčovou úlohu interferonu α a NK buněk v prvních fázích antivirové imunity.

Hlavní složky přirozené (nespecifické) protivirové imunity

Interferony I. typu jsou glykoproteiny, které mají signální i efektorovou úlohu v protivirové obraně. Tvoří se v buňkách napadených virem a působí na buňky v okolí tak, že inhibují proteosyntézu a aktivují enzymy rozkládající virovou RNA. Takto ovlivněné buňky dočasně přestanou být vnímavé k virové infekci. Interferony kromě toho aktivují NK buňky a další složky imunitního systému. Mezi interferony I. typu patří INF α, β a ω, přičemž nejvýznamnější je interferon α.

NK buňky (natural killers, čili přirození zabijáci) jsou velké lymfoidní buňky, které dokáží rozpoznat patologicky se chovající buňky a zničit je. Rozpoznání cílových buněk je založeno buď na výskytu aktivizačních signálů (přítomnost tzv. leptinových bílkovin na buněčné membráně v neobvykle vysoké hustotě) anebo naopak na nepřítomnosti inhibičních signálů (patologicky změněné buňky nenesou na svém povrchu obvyklé identifikační molekuly). K usmrcení napadených buněk může dojít buď indukci apoptózy anebo poškozením jejich membrán prostřednictvím destrukčních enzymů – perforinů.

NK buňky stejně jako interferony I. typu mají i signalizační funkci: tvoří interferon γ a interleukin 12, které aktivují T lymfocyty a usměrňují jejich vyzrávání. Tím se do dalších dějů začíná zapojovat adaptivní imunita, viz dále. NK buňky kromě toho produkují interferon α, čímž vzniká pozitivní zpětná vazba, která zesiluje počáteční signál (viz schéma 1).

Patogenní viry obvykle disponují různými způsoby obrany před těmito imunitními reakcemi. SARS-CoV-2 uniká imunitnímu dozoru inhibicí tvorby interferonu (4) a unikem před rozpoznáním virové RNA v důsledku množení viru ve zvláštních vakuolách, oddělených od ostatní cytoplazmy (5, 6). Nízká úroveň signálů o přítomnosti nitrobuněčné infekce spolu s nadměrnou tvorbou strukturálních virových proteinů (N protein, vytvářející nukleokapsidu) způsobí dezorientaci imunitního systému, která se projeví nepřiměřenou tvorbou některých cytokinů (7–10). Tím můžeme vysvětlit laboratorní nálezy, které koronavirovou infekci běžně provázejí, ačkoli se jinak typicky vyskytují u pyogenních bakteriálních infekcí: neutrofilii, lymfopenii, významně zvýšenou hladinu CRP v séru a také prokoagulační stav (11, 12). S mo-

Tab. 4. Porovnání diagnostických testů založených na průkazu virové RNA vs. virových antigenů

Charakteristika	PCR testy	Antigenní testy
Citlivost metody	vysoká (detekce od cca 10^3 molekul)	střední (detekce od cca 10^6 molekul)
Specifita	vysoká	vysoká
Rychlost získání výsledku	hodiny	desítky minut
Cena za vyšetření	tisíce Kč	stovky Kč
Období positivity testu	cca 2 dny před začátkem onemocnění; pozitivita může přetrvávat týdny	od začátku onemocnění; po dobu replikace viru
Využití pro diagnostiku	průkaz etiologie akutního nebo právě proběhlého onemocnění	průkaz etiologie akutního onemocnění
Zjištění nakažlivosti	pozitivita PCR neznamena nutně, že pacient je nakažlivý	pozitivita Ag testu svědčí o aktuální infekci pacienta

difikací imunitní reakce pravděpodobně souvisí i inkubační doba covid-19, která je delší než u běžných respiračních virů a činí nejčastěji 5–7 dní (rozptyl 2–14 dní) (13, 14).

Je tedy zřejmé, že už v časných fázích infekce dochází k soupeření mezi virem a imunitními ději, a výsledek tohoto soupeření pak bude určovat další průběh infekce. Jestliže se rychle prosadí výše popsané nespecifické imunitní mechanismy, může být replikace viru ukončena tak brzy, že napadený člověk ani nepocítí nemoc. Naopak ve vyšším věku bývá tvorba interferonů I. typu opožděná, a to koreluje s horší prognózou covid-19 u seniorů (15).

V těchto případech se také nemusí vyvinout adaptivní imunita a tedy ani imunologická paměť. Může přetrvávat jen tzv. trained immunity, čili krátkodobě zvýšená nebo naopak snížená vnímavost vůči aktuálně působícím patogenům, způsobená změnou nastavení imunitního systému. Změny tohoto typu přetrvávají po infekci po dobu několika týdnů až měsíců a usnadňují tak reakci organismu na eventuální příští setkání s daným patogenem (16).

Nedaří-li se zvládnout virovou infekci pomocí interferonů I. typu a NK buněk, začnou se uplatňovat mechanismy adaptivní imunity. V praxi jde především o cytotoxické lymfocyty (T_C lymfocyty), které dokáží rychleji než NK buňky vyhledávat a zabíjet buňky napadené virovou infekcí. T_C lymfocyty tedy postupně přebírají úlohu, kterou dosud zastávaly NK buňky. Imunitní odpověď tohoto typu nastupuje u imunokompetentních osob přibližně za 5–7 dní po začátku infekce a přetrvává přinejmenším několik měsíců (17). Bohužel, zatím nejsou k dispozici žádné testy, které by tuto formu imunitní odpovědi dokázaly měřit v rutinním provozu.

Protilátková odpověď bývá u slizničních infekcí jen málo vyvinuta, lze ji prokázat jen

u některých jedinců (18). Jestliže se objeví, bývá omezena na tvorbu IgA a IgG protilátek, čili nevznikají protilátky třídy IgM. Protilátky je obvykle možné prokázat v krvi postižených osob za 10–14 dní po začátku infekce. Po zapojení specifické slizniční imunity by měl být organismus chráněn díky existenci paměťových T- a B-lymfocytů minimálně po dobu 3 měsíců (19).

Diagnostika koronavirových infekcí dýchacích cest se zakládá na přímém průkazu viru v nosohltanu. Virus je možné prokazovat detekcí nukleové kyseliny (RNA) pomocí PCR testů nebo zjištěním virových bílkovin (antigenů) pomocí imunochromatografie či enzymoimunoeseje. Porovnání obou typů detekce poskytuje tabulka 4. Jako vhodný vyšetřovaný materiál slouží v obou případech výtěr ze zadní části nosohltanu. Při akceptování menší výtěžnosti a spolehlivosti lze použít i výtěry z faryngu (úst), vyšetření slin, výplach ústní dutiny (kloktání) nebo výtěr z nosu (20).

Klinické projevy spojené s manifestní koronavirovou infekcí dýchacích cest zahrnují subfebrilie nebo horečku (> 80 % případů), kašel (> 50 %), artralgie a myalgie (> 35 %) a silnou únavu a vyčerpanost (> 30 %). Vzácnějším, ale velmi typickým symptomem, je ztráta či-

Hlavní složky adaptivní (získané, specifické) protivirové imunity

T_H lymfocyty, které řídí adaptivní odpověď imunitního systému, se mohou diferencovat dvojím směrem (schéma 2). První možností je přeměna na **T_H1 lymfocyty**, které podporují obranu proti intracelulárním infekcím (ničení napadených nebo jinak poškozených buněk), druhou možností je diferenciace na **T_H2 lymfocyty**, které podporují obranu proti extracelulárním infekcím (jde především o tvorbu protilátek). Obě zmíněné varianty jsou ve vzájemně protikladném postavení: přednostně aktivován je vždy jeden nebo druhý typ vyzrávání.

T_C lymfocyty (cytotoxické lymfocyty) nesou na svém povrchu specifické receptory, pomocí nichž mohou rozpoznat infikované buňky a zničit je, podobně jako to dělají NK buňky. Množení a zrání antigen-specifických T_C lymfocytů zajišťují T_H1 lymfocyty.

B lymfocyty se pod vlivem T_H2 lymfocytů mění na plazmatické buňky, které tvoří protilátky různých tříd; při obraně proti virům, bakteriím a jejich toxinům jsou důležité zejména protilátky třídy IgM, IgG a IgA.

Protilátky se vážou na patogenní mikroby nebo na toxiny, které se z nich uvolňují, inaktivují jejich povrchové struktury a zároveň je svou přítomností označují pro zásah dalších složek imunitního systému, které mají destruktivní úlohu (makrofágů, polymorfonukleárních, komplementu apod.).

Rozvoj protilátkové odpovědi je poměrně složitý proces, proto trvá déle než zrání cytotoxických lymfocytů; umožňuje však velmi účinně eliminovat patologické struktury přítomné v krvi a v mezibuněčném prostoru. Tvorbou specifických IgG protilátek obvykle končí možnost šíření mikroba v organismu hostitele.

chu nebo chuti. Dále mohou být přítomny nespecifické příznaky, jako bolesti hlavy (\approx 11 %) a různé gastrointestinální obtíže – nechutenství, nauzea, bolesti břicha, průjem apod. (\approx 10 %). Rýma nepatří k obvyklým projevům nemoci, vyskytuje se jen u cca 5 % postižených (21, 22). To ukazuje na fakt, že virus se nejvíce množí na řasinkovém epitelu, který pokrývá zadní část nosohltanu i tracheu.

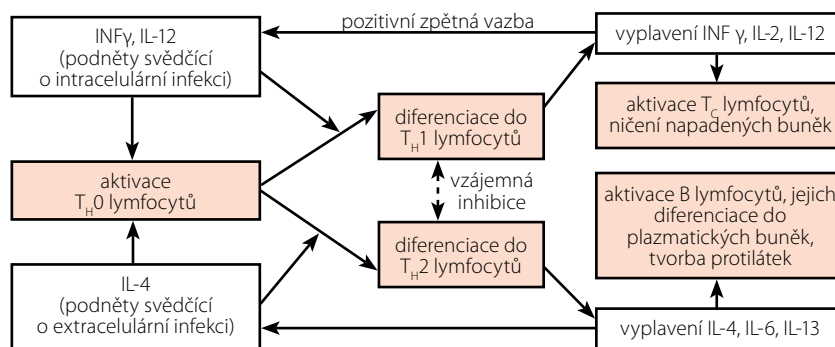
Schéma 2. Aktivace adaptivní (získané) imunity u virových infekcí (41, 42)

Schéma ukazuje základní rozhodovací proces při aktivaci adaptivní imunity: podporována je buď imunitní odpověď namířená proti patologicky změněným buňkám (cytotoxické lymfocyty), nebo odpověď zaměřená proti extracelulárním patogenům či toxinům (tvorba protilátek).

U 20–50 % exponovaných osob probíhá infekce inaparentně; i tyto osoby mohou rozšířit nákazu na lidi ve svém okolí (23, 24). Rozptýl v počtu udávaných asymptomatických infekcí poněkud relativizuje spolehlivost údajů v předchozím odstavci. Dalším z faktorů, který nepochybně hraje roli, je věkové složení vyšetřované populace; u mladších lidí a u dětí jsou častější inaparentní infekce, a jestliže vznikne nemoc, probíhá zpravidla mírněji (22, 25). I když čísla o frekvenci jednotlivých příznaků covid-19 byly získány z metaanalýz vyhodnocujících data mnoha tisíc pacientů, je zřejmé, že velmi záleží na výběru vyšetřovaných osob.

Horečky v ideálním případě ustoupí během 7–10 dnů. U některých nemocných přetrvávají horečky nebo silná únava delší dobu. Nejde-li o primárně imunokompromitované jedince, vysvětlujeme si tento stav dysregulovanou imunitní odpovědí s přetrvávající produkcí prozánětlivých cytokinů. Léčba pak spočívá v podání kortikosteroidů v protizánětlivé dávce po dobu 5–10 dnů.

Infekce trávicího traktu

Koronaviry se mohou množit v enterocytech, protože enterocyty nesou na svém povrchu ACE2 receptory (26). Postižení GIT při covid-19 však není běžné, protože koronaviry se do střevního traktu dostávají spíše výjimečně. Jsou to totiž tzv. obalené viry, které na svém povrchu nesou lipidovou membránu. Tato membrána zvyšuje adhezivitu viru k epitelu dýchacích cest, ale současně je odpovědná za větší choulostivost viru. Kyselá žaludeční šťáva dokáže tyto viry inaktivovat (2). K infekci střevní sliznice tedy může dojít jen tehdy, jestliže virus projde žaludkem společně s jídlem, které krátkodobě zneutralizuje žaludeční obsah.

Jestliže se virus v trávicím traktu pomnoží, jde stále jen o slizniční infekci, která má podobné charakteristiky jako infekce dýchacích cest.

Pneumonie

U některých nemocných dochází po 5–7 dnech respirační infekce s výše popsanými projevy k rychlému zhoršení celkového stavu, provázenému narůstající dušností (27, 28).

Z patogenetického hlediska je možné tuto fázi nemoci popsat následovně: alveolá-

rní buňky mají větší množství receptorů pro SARS-CoV-2 než epitelální buňky vystylající dýchací cesty, proto je množení viru velmi rychlé. Rozvoj zánětu v plicní tkáni může vést k rychlému zhoršování plicní funkce, což lze snadno prokázat pulzní oxymetrií.

Na rtg plic se během několika dní objeví obraz oboustranné intersticiální pneumonie s infiltráty lokalizovanými zejména v periferních oblastech plicních polí. Někdy je možné pozorovat vícečetná pruhovitá zastínění směřující od hilu do periferie. Specifičtější obraz poskytne výpočetní tomografie, zejména při použití vysokého prostorového rozlišení (HRCT). Typickými projevy jsou periferně uložené opacity typu mléčného skla, mnohočetné nodulární léze, kontakt infiltrátů s viscerální jemně zesílenou pleurou (včetně interlobia), pruhovité konsolidace a přibývání infiltrátů kaudálním směrem (29, 30).

Rozšíření infekce do plicního parenchymu znamená nový podnět pro imunitní systém. Nespecifická imunitní odpověď vypadá stále stejně a zahrnuje zejména tvorbu INF α , produkci cytokinů a zapojení NK buněk. Aktivace adaptivní imunity však probíhá jinak, protože nemoc ztrácí charakter lokální slizniční infekce. I když ještě nedochází k viremii, dostává se do krve velké množství virových antigenů, zejména N proteinu, a to podporuje rozvoj protilátkové odpovědi. Na rozdíl od postižení sliznic se nyní tvoří zejména IgM a IgG protilátky, což odpovídá klasické situaci, jakou známe u celkových infekcí (parotitida, varicela). Protilátky tohoto typu po navázání na antigen snadno aktivují komplement i fagocyty a podporují tak lokální destrukci postižené tkáně (31). Na rozvoji tohoto destruktivního typu zánětu se podílí i výše zmíněná schopnost SARS-CoV-2 unikát standardním mechanismům nespecifické imunity. U některých nemocných mohou tyto procesy vyústit v přestavbu plicního parenchymu (fibróza). Obávaným důsledkem pak může být dlouhodobé nebo trvalé zhoršení plicní funkce, způsobené redukcí počtu alveolů a sníženou elasticitou tkáně.

Diagnostika covid-19 se u této formy infekce opírá o průkaz IgM a IgG protilátek v séru pacientů za 10–14 dní po začátku nemoci. Včasnější diagnostiku lze zajistit vyšetřováním virového N proteinu v krvi pomocí ELISA testu (32). Naopak vyšetřování výtěrů z nosohltá-

nu již nemusí být spolehlivé. Antigenní testy bývají v tomto stadiu nemoci již negativní a dokonce ani na PCR diagnostiku se nelze zcela spolehnout (11).

Ochrana organismu po překonání pneumonie by měla být dlouhodobá, řádově roky, rozhodně déle než po prodělání slizniční infekce (33).

Viremie a postižení hluboce uložených tkání

SARS-CoV-2 se běžně replikuje v epitelových buňkách (dýchacích cest, alveolů, případně střeva), jen výjimečně se dostane do krevního řečiště (34). Pokud se to stane, může se množit v buňkách endotelu, protože receptory pro virus jsou na těchto buňkách přítomny (35). Jestliže viremie vznikne, trvá jen krátce, obvykle jen několik dní, přesněji do té doby, než se objeví virus-neutralizující protilátky.

K tomu je potřeba dodat, že množení v krevním řečišti nepředstavuje pro virus žádný přínos. Viriony, které proniknou do krevního řečiště, se sice mohou pomnožit v endoteliálních buňkách, ale pak se nemají jak dostat ven z organismu, nenakazí dalšího hostitele, a tedy končí z evolučního hlediska jako slepá cesta – bez ohledu na to, jestli infekce hostitele usmrtí nebo ne.

Ze stejného důvodu není možné předpokládat tropismus viru k hluboce uloženým orgánům, jako je srdce nebo mozek. Afinita viru k srdeční tkáni vyplývá z faktu, že receptory pro virus (ACE2) se vyskytují i na povrchu kardiomyocytů. Srdeční tkáň ale nemůže být programovým cílem viru, a pokud by vznikla mutace, která by viru udělovala větší afinitu ke kardiomyocytům, byla by rychle odstraněna přírodním výběrem jako nevýhodná. Na postižení srdce nebo jiných orgánů mimo plic je tedy možno pohlížet jako na komplikace, které nepatří k obvyklému průběhu covid-19. Napadně-li virus tyto orgány, způsobí v nich podobný typ zánětu, jako je tomu u pneumonie. Je však nutné rozlišit postižení vzniklá v důsledku přímého napadení virem od nespecifických změn vyvolaných imunopatologickou reakcí.

Cytokinová bouře a multiorgánová dysfunkce

Tento obraz je spjat s kritickým průběhem koronavirové infekce (tabulka 1). Je možné ho

popsat jako důsledek dysregulované imunitní odpovědi. Ve velkém množství se tvoří interleukiny 1 a 6, tumor-necrosis factor α (TNF α) a další mediátory, jejichž hladiny jsou typicky zvýšené při sepsi (36–38). Celé vyladění imunity odpovídá spíše protibakteriální než protivirové reakci. Podobnost sepse a těžkého průběhu koronavirové infekce se týká i multiorgánové dysfunkce, aktivace endotelu, prokoagulačního stavu a tendence k diseminované intravazální koagulopatii.

Někteří autoři s přirovnáním kritické formy covid-19 k obrazu sepse nesouhlasí a argu-

mentují, že hladiny prozánětlivých mediátorů při sepsi jsou mnohonásobně větší než jaké byly naměřeny u nemocných s covid-19 na JIP (28, 39). Faktem je i to, že i kriticky probíhající koronavirová infekce obvykle postrádá některé metabolické charakteristiky, které jsou pro sepsi typické, například vysokou produkci laktátu. Lze tedy uzavřít, že pojem „cytokinová bouře“ je sice expresivně používán pro popis nejtěžších forem koronavirové infekce, ve většině případů by však bylo namístě mluvit spíše o „cytokinovém větříku“ (cytokine breeze) (40).

Závěry

Při posuzování imunitní odpovědi na infekci vyvolanou SARS-CoV-2 je vždy nutné brát v úvahu aktuální stadium onemocnění. Nejde přitom jen o teoretické úvahy. Znalost patogenese má význam pro správnou interpretaci virologických a sérologických vyšetření a pro odhadování délky trvání postinfekční a postvakační imunity. Se znalostí patogenese je také možné individuálně rozhodovat o podání antivirové kauzální léčby i léčby směřující k modifikaci imunitní odpovědi (kortikosteroidy), včetně jejich vhodného načasování.

LITERATURA

- Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020; 16: e9610.
- Englund JA, Kim YJ, McIntosh K. Human coronaviruses, including MERS coronavirus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds.): *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019: 1846–1854.
- Hilleman MR. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(Suppl. 2): 14560–6.
- Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Host Immune Response and Immunobiology of Human SARS-CoV-2 Infection. In: S. K. Saxena (ed.), *Coronavirus Disease 2019 (covid-19)*, Medical Virology: from Pathogenesis to Disease Control. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_5.
- Klein S, Cortese M, Winter SL, et al. SARS-CoV-2 structure and replication characterized by in situ cryo-electron tomography. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5885.
- 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.
- 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.
- Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of covid-19. *J Pharm Anal*. 2020; 10(2): 102–108.
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 424–432.
- Taefehshok N, Taefehshok S, Hemmat N, Heit B. Covid-19: Perspectives on innate immune evasion. *Front Immunol*. 2020; 11: 580641.
- Beneš J, Džupová O, Poláková A, Sojková N. Opakovaně negativní PCR u pacientů s projevy covid-19: Mají či nemají infekci SARS-CoV-2? *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2021; 70(1): 3–9.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 206.
- Dhouib W, Maatoug J, Ayouni I, et al. The incubation period during the pandemic of covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021; 10(1): 101.
- Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, et al. Incubation period of covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021; 221(2): 109–117.
- Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to covid-19. *Sci Immunol*. 2020; 5(53): eabe8063.
- 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.
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild covid-19. *Cell*. 2020; 183(1): 158–168.e14.
- Ward H, Cooke GS, Atchison C. Prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2 following the first peak of infection in England: Serial cross-sectional studies of 365,000 adults. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 4: 100098.
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild covid-19. *Cell*. 2021; 184(1): 169–183.e17.
- Agulló V, Fernández-González M, Ortiz de la Tabla V, et al. Evaluation of the rapid antigen test Panbio covid-19 in saliva and nasal swabs in a population-based point-of-care study. *J Infect*. 2021; 82(5): 186–230.
- Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel coronavirus infection (covid-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020; 9(4): E941.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance United States, January 22 – May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(24): 759–765.
- Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020; 17(9): e1003346.
- Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A systematic review of asymptomatic infections with covid-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021; 54(1): 12–16.
- Parcha V, Booker KS, Kalra R, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric covid-19 patients in the United States. *Sci Rep*. 2021; 11: 10231.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369(6499): 50–54.
- 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.
- Sinha P, Calfee CS, Chertan S, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with covid-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30366-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30366-0) [Epub ahead of print].
- Ferda J, Mírka H, Baxa J, et al. Urgentní výpočetní tomografie při podezření na onemocnění covid-19. *Ces Radiol*. 2020; 74(1): 577–583.
- Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. Covid-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020; 101(5): 263–268.
- 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.
- Ceemed: informace viz <http://ceemed.eu/project/sars-cov-2-antigen-quantitative-assay-kit/>.
- Lin Q, Zhu L, Ni Z, et al. Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(5): 821–822.
- Lui G, Ling L, Lai CKC, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in covid-19. *Infect*. 2020; 81(2): 318–356.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631–637.
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and covid-19. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 250–256.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The covid-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol*. 2020; 11: 1446.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in covid-19. *J Infection*. 2020; 80(6): 606–613.
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020; 1620: 30404–5.
- 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.
- Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2004.
- Jílek P. *Imunologie stručně, jasně, přehledně*. 2nd ed. Praha: Grada, 2019.