



Europsku komisiju brine novi soj korone str. 3, 46-47

Lockdown diljem Europe do proljeća

Krunoslav Capak: Imamo problema s isporukom naručenih doza cjepiva zbog čega će planirani tempo cijepljenja biti usporen // Europski čelnici najavili novo, oštrije i dulje zatvaranje u strahu od novog soja koronavirusa // Dragan Primorac: Znanost mora otkriti mehanizam nastanka dugotrajnih posljedica oboljenja od COVID-19



ZDRAVSTVENI SUSTAVI ŠIROM SVIJETA POČELI SU FORMIRATI MULTIDISCIPLINARNE TIMOVE STRUČNJAKA KOJI ĆE SKRBITI O BOLESNICIMA KOJI SU SE SUOČILI S NEOČEKIVANOM POSLJEDICOM PANDEMIJE



Piše prof. dr. sc.
Dragan Primorac

Sve više osoba koje su preboljele COVID-19 traži liječničku pomoć zbog pojave u literaturi donedavno nepoznatog post-COVID-19 sindroma. Simptomi vezani uz navedeni sindrom uznemiruju, onemogućuju svakodnevno funkcioniranje i traju tjednima. Zanimljivo je da se post-COVID-19 sindrom ne događa samo u osoba koje su preboljele teži oblik COVID-19 već se često vidi i kod osoba koje su imale blagi oblik bolesti. Usprkos svim nastojanjima, mehanizam nastanka dugotrajnih posljedica izazvanih virusom SARS-CoV-2 na ljudsko zdravlje i dalje ostaje nepoznanica. Logična su razmišljanja da je glavni razlog dugotrajnog trajanja simptoma povezanih s post-COVID-19 sindromom zapravo prikrivena infekcija u organizmu koja dovodi do prolongiranog imunskog odgovora organizma.

Reakcija imunskog sustava

Snaga našeg imunskog sustava je golema. U gotovo 95% slučajeva on uspješno pobjeđuje SARS-CoV-2, koji, osim u iznimnim slučajevima, ne uspije proći ni prirodne barijere našeg organizma, poput npr. nosne sluznice. No "sломom" prve linije obrane bitka se nastavlja, a organizam aktivira sljedeću fazu prirodnog (nespecifičnog) imuniteta koju započinju stanice poput makrofaga i T-limfocita, i to neposredno nakon što iz okolnog tkiva ili cirkulacije dođu na mjesto infekcije. S druge strane, infekcija virusom uobičajeno rezultira smrću stanice i umnažanjem virusa, a lokalno oslobođeni citokini dodatno aktiviraju makrofage i antigen-predodne stanice (APC). Nakon te faze kreće obilna produkcija proinflammatory i inflamatornih citokina te kemokina. S druge strane tkivni makrofagi putem sekrecije citokina i kemokina stimuliraju dolazak još većeg broja stanica poput neutrofila, koji započinju proces proždiranja virusa i ostataka raspadnutih stanica (fagocitoza). Istodobno se proizvode i drugi proteini poput interferona koje izlučuju stanice s temeljnim ciljem kočenja razmnožavanja virusa blokiranjem prepisivanja virusne RNA u protein. Druga linija obrane, u kojoj ključnu ulogu imaju antigen-predodne stanice, aktivira sustav specifične imunosti s dominantnim efektorskim mehanizmima putem specifičnih protutijela i citotoksičnih limfocita. No, nažalost, reakcija našeg imunskog sustava u srazu sa SARS-CoV-2 može postati nekontrolirana i prekomjerna što predstavlja glavni čimbenik pokretanja kaskade promjena koje mogu dovesti do sistemskog multiorganskog oštećenja.

Najčešći simptomi

Najčešći simptomi koji se pojavljuju u pacijenata nakon preboljele tzv. akutne faze COVID-19 uključuju dugotrajan gubitak osjeta okusa i mirisa, kroničan umor, malaksalost, poremećaj pamćenja i koncentracije, noćno znojenje, bolove u mišićima i zglobovima, glavobolje, kožni osip ili gubitak kose. Rezultati studije iz Italije, objavljeni u The Journal of



U svibnju prošle godine tim sportskih kardiologa u Journal of American Medical Association objavio je cijeli algoritam pretraga koje je nužno napraviti prije povratka sportaša na sportske terene, posebno naglašavajući potrebu detaljne kardiološke obrade u slučajevima nakon što sportaš preboli COVID-19 s blagim ili umjereno teškim simptomima

Post-COVID sindrom: opasna nepoznanica koja traje tjednima

Mehanizam nastanka dugotrajnih posljedica znanost tek treba otkriti

Medical Association, upozoravaju da je dva mjeseca nakon prvih simptoma COVID-19, svega 12,6% osoba bilo bez ikakvih simptoma, 32% ispitanika imalo je jedan do dva simptoma, dok je njih 55% bilo s tri i više simptoma (1). Autori studije kao najčešće simptome navode opću slabost koja postoji u 53,1% ispitanika, subjektivni osjećaj nedostatka zraka (dispneja) u 43,4% ispitanika, bol u zglobovima u 27,3%, dok bol u prsima postoji u 21,7% ispitanika. S druge strane neurološki simptomi (nesanica, znojenje, deficit kranijalnih živaca, konvulzije, paraliza itd.) imaju veliku učestalost i predstavljaju značajan problem u osoba koje su preboljele COVID-19 (2). Nedavno objavljen rad koji je analizirao mladu populaciju osoba koje su preboljele COVID-19 utvrdio je da 78% pacijenata čak tri mjeseca nakon što su izišli iz akutne faze bolesti ima blage kognitivne poteškoće uključujući deficit pamćenja, pažnje, percepcije, itd. (3). Osim toga, pokazano je da i u mladih osoba COVID-19 može dovesti do začepljenja krvnih žila mozga, konvulzija, ali i sindroma (Guillain-Barréov sindrom) koji dovode do prolazne paralize.

Infekcija i gubitak mirisa i okusa

Mnoge osobe ne spoznaju važnost mirisa ili okusa dok ga ne izgube. Rad objavljen u časopisu Nature ističe da u akutnoj fazi COVID-19 više od 90% oboljelih ima poremećaj osjeta mirisa (4). S druge strane autori rada objavljenog u American Journal of Otolaryngology navode da mjesec dana nakon COVID-19, 28% osoba nema zadovoljavajući povrat mirisa, dok njih 16% nema povrat okusa (5). Kao mogući razlog nastanka poremećaja vezanog uz njušni sustav navodi se direktan utjecaj SARS-CoV-2 na jednu vrstu stanica njušnog dijela nosne sluznice (tzv. potporne stanice) koje imaju značajan broj ACE2 receptora, nužnih za ulazak virusa u stanicu. Posljedično, oštećenje potpornih stanica indirektno ima učinak na osjetne stanice (neurone), koji se nalaze u neposrednoj blizini, prvenstveno zbog otežane dostave staničnih hranjivih sastojaka nužnih za preživljavanje neurona. U konačnici, oštećenjem neurona dolazi do poremećaja funkcioniranja cijele kaskade njušnog sustava čovjeka, koja započinje s vezanjem određenih „mirisnih“ molekula na receptore neurona, što pokreće niz biokemijskih reakcija, posljedičnog oslobađanja neuroprijenosnika koji podražuju njušni živac s ciljem provođenja električnog signala u središnji živčani sustav. No rad objavljen u New England Journal of Medicine sugerira da je gubitak mirisa, ali i okusa povezan s naglim povišenjem vrijednosti proupalnog interleukina-6 koji sam po sebi pokreće kaskadu procesa uključujući i povećanu propusnost krvnih žila te krvarenje u ključnim strukturama njušnog sustava u središnjem živčanom sustavu (6). Daleko manje znanja imamo na temu gubitka okusa, no logično je pretpostaviti da infekcija SARS-CoV-2 može, zbog mehanizama ranije navedenih, dovesti do oštećenja stanica smještenih u okusnim pupoljcima jezika. Uloga tih stanica je zapravo primanje kemijskih podražaja za okus te podražaj osjetljivih neurona koji nakon primanja signala podražaj prenese na ostale neurone živčanog sustava specijalizirane za prepoznavanje četiri osnovna okusa (slatko, slano, kiselo, gorko). Primjećeno je da u velikog broja osoba kojima se nakon preboljenog COVID-19 osjeti mirisa i okusa sporo vraćaju postoji fenomen izmijenjenosti mirisa (parosmija) i ti pacijenti opisuju da im svi izvori mirisa mirišu po ribi, sumporu ili užglosti. Jedno od objašnjenja za ovakvo stanje moglo bi biti i uspostava ponovne međusobne komunikacije oštećenih neurona, a terapijski postupci uključuju i ponovno učenje osjeta pojedinih mirisa.

Dišni sustav

Najčešći simptomi koji se prijećuju u osoba koje su preboljele

COVID-19 vezani su za dišni sustav, a manifestiraju se kao subjektivni osjećaj otežanog disanja, boli u grudima ili suhog kašlja. U tih osoba na rendgenskim ili CT snimkama pluća vidljive su promjene međuprostora (intersticij), koji se nalazi između plućnih alveola i sadrži krvne žile, a vrlo često se uočava i fibroza pluća. Zabrinjavajući su podaci da 40% hospitaliziranih pacijenata oboljelih od COVID-19 u jednoj fazi tijekom bolesti razvije akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), dok 20% njih razvije teški oblik ARDS-a (7). ARDS predstavlja difuzno i upalno oštećenje pluća te povećanu propusnost krvnih žila. Jedan od mehanizama nastanka ARDS prvenstveno je vezan uz djelovanje citokina. Naime, zbog aktivacije alveolarnih makrofaga i drugih upalnih stanica poput leukocita oslobađa se niz proupalnih spojeva koji oštećuju endotel kapilara kao i epitel alveola te posljedično zahvaćaju međuprostor između plućnih alveola i krvnih žila (intersticij). U takvih pacijenata neminovno se nađe difuzno oštećenje plućnih alveola, a raspadni proizvodi stanica, proteini, edemska tekućina ispunjavaju preostale alveole kao i intersticij što onemogućuje normalan rad pluća. Posljedično, nedugo nakon toga dolazi do razvoja fibroze i otvrdnuća pluća uz gubitak popustljivosti. Ipak, povećan rizik za nastanak plućne fibroze vezan je uz osobe starije životne dobi, kao i osobe koje boluju od nekih drugih kroničnih bolesti, ili one koje su bile na prolongiranom liječenju u jedinicama intenzivne skrbi, ali i uz pušače. S obzirom na relativno kratak period od pojave virusa SARS-CoV-2, još uvijek se ne može sa sigurnošću znati koliki će postotak osoba s COVID-19 razviti plućnu fibrozu, no studije iz 2003. vezane uz SARS sugeriraju da je na početku praćenja bolesti 9,4% osoba razvilo plućnu fibrozu, godinu dana nakon 4,6%, dok je svega 3,2% pacijenata 15 godina od pojave simptoma imalo plućnu fibrozu.

Krvožilni sustav

Razumijevanje niza simptoma vezanih uz post-COVID-19 sindrom nemoguće je bez poznavanja utjecaja SARS-CoV-2 na male krvne žile te na procese zgrušavanja krvi. U konačnici cijela kaskada procesa vezanih uz navedeno dovodi do poremećaja mikrocirkulacije, praktički svih organa, a u najdramatičnijim slučajevima do plućne embolije ili moždanog udara. Ključ razumijevanja mehanizma poremećaja mikrocirkulacije leži u oštećenim i upalno promijenjenim endotelnim stanicama. Endotelne stanice, pojednostavljeno govoreći, predstavljaju barijeru između krvi i stijenke krvnih žila, sveprisutne su u ljudskom organizmu i imaju ključnu ulogu u kontroli vaskularnog tonusa, sprečavanju agregacije trombocita, utječu na migraciju leukocita te kontroliraju propusnost vaskularne stijenke. Promjene unutar endotelnih stanica iniciraju procese koji dovode do narušavanja integriteta krvnih žila, stimulacije agregacije trombocita, ali i leukocitne infiltracije.

Nove, upravo objavljene spoznaje u Journal of American Medical Association predstavljaju novi iskorak u razumijevanju mehanizma nastanka

oštećenja mikrocirkulacije. Naime, analizom tromba u oboljelih od COVID-19 koji su tijekom bolesti imali i infarkt sugerira se da je zapravo ključni razlog začepljenja koronarnih žila (krvne žile koje prehranjuju srčani mišić), ali i plućnih krvnih žila, intenzivno izvanstanično formiranje neutrofila i njihovih proizvoda (proteini s mikrobicidnim učinkom te niza drugih enzima) koje zajedno formiraju mrežnu strukturu. Navedene strukture imaju ključnu ulogu u inicijaciji upalnog procesa i stimulaciji formiranja tromba (8). Kao i u ranije objavljenom radu (9), autori sugeriraju da najčešći nalazi koji upućuju na početak navedenih procesa uključuju povišene vrijednosti D-dimera, blagi pad trombocita i produljeno protrombinsko vrijeme.

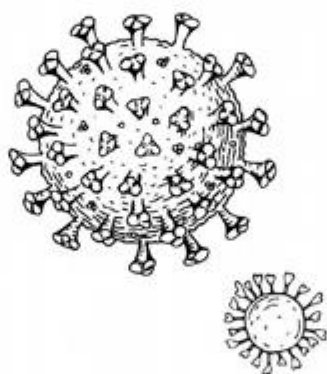
Utjecaj na sportaše

Utjecaj SARS-CoV-2 na srčani mišić i općenito na srce predmet je brojnih rasprava, posebice vezanih uz povratak sportaša na sportske terene nakon preboljelog COVID-19. Iznimno važna publikacija na ovu temu prije nekoliko dana je objavljena u Journal of American Medical Association, a u njoj su autori, radeći detaljnu kardiološku obradu te magnetsku rezonanciju sportaša tri tjedna nakon pojave simptoma COVID-19, zaključili da u svega 1,4% obrađenih sportaša postoje znakovi akutne upale miokarda (miokarditis) (10). Autori ističu da je 28% ispitanika imalo blaže post-COVID-19 simptome, što je bio razlog cjelovite kardiološke obrade ispitanika koja je uključila EKG i ultrazvuk srca, određivanje vrijednosti troponina I. Međutim, zabrinutost je izazvao podatak da su, analizirajući magnetsku rezonanciju srca koristeći gadolinijum kao kontrast, liječnici u 27,5% ispitanika pronašli nespecifične promjene unutar intraventrikularnog septuma srca. Ranije objavljeni rezultati magnetske rezonancije srca mladih sportaša koji su preboljeli COVID-19 u suprotnosti su s upravo navedenim rezultatima, a autori tog članka su utvrdili da u gotovo 40% njihovih ispitanika postoji perikarditis (upala ovojnice koja oblaže srčani mišić). (11) Simptomi perikarditisa obično se manifestiraju kao bol ili stezanje u prsima, koja se može pogoršavati pri dubokom disanju, što je zapravo jedan od opisanih simptoma Post-COVID-19 sindroma. Zanimljiva studija na skupini sportaša u prosječnoj životnoj dobi od 19,5 godina koji su preboljeli COVID-19 s blagom kliničkom slikom u kojoj je rađeno snimanje magnetskom rezonancijom, utvrdila je da u 15% ispitanika postoji nalaz upale srčanog mišića (miokarditis) (12). S obzirom na to da i dalje nemamo dostatna znanja vezano uz zahvaćenost miokarda nakon infek-

cije SARS-CoV-2, kardiolozi pozivaju na oprez. U svibnju prošle godine tim sportskih kardiologa je u Journal of American Medical Association objavio cijeli algoritam pretraga koje je nužno napraviti prije povratka sportaša na sportske terene, posebno naglašavajući potrebu detaljne kardiološke obrade u slučajevima nakon što sportaš preboli COVID-19 s blagim ili umjerenim teškim simptomima. Nedvojbeno, u tih sportaša preporučuje se napraviti detaljnu kardiološku obradu, ali i ciljanu laboratorijsku obradu (13).

Izazov u neurologiji

Trenutačno se vode brojne rasprave o tome koji je put ulaska SARS-CoV-2 u mozak. Mogući put ulaska virusa u mozak je putem neurona koji nakon podražaja prenose električni impuls te nakon toga prolaze kroz rešetnicu (etmoidnu kost) i tvore njušni put koji završava u njušnoj kori smještenoj u sljepoočnim i čeonim režnjavima velikog mozga što pridonosi svjesnom osjetu i analizi mirisa (14). Drugi mogući ulazak virusa je putem krvno-moždane barijere koja nakon infekcije SARS-CoV-2 i oštećenja endotelne stanice postaje propusna. Međutim, i drugi mehanizmi mogu biti u podlozi neuroloških oštećenja vezano uz COVID-19, a uključuju direktan učinak virusa na živčani sustav, postinfekcijski odgovor imunskog sustava, ali i neurološke komplikacije sistemskog djelovanja COVID-19 na organizam. Ranije je rečeno da djelovanja SARS-CoV-2 na endotelne stanice krvnih žila dovodi do poremećaja mikrocirkulacije brojnih organskih sustava. Dakako, središnji i periferni živčani sustav nisu iznimke, posebice jer SARS-CoV-2 možemo ubrojiti među neurotropne viruse. Posljedično, kao što je i ranije rečeno, upala endotelne stanice krvnih žila (endotelitis) i njihovo oštećenje rezultira s povećanom propusnošću krvnih žila i posljedičnog oštećenja krvno-moždane barijere. Povećanjem propusnosti krvno-moždane barijere citokini, ali i brojne stanice imunskog sustava nesmetano ulaze u mozak čime se ranije opisana kaskada upalnih procesa nastavlja u moždanom tkivu, posljedično dovodeći između ostalog i do povećanog zgrušavanja krvi i stvaranja tromba. Studije ukazuju na to da se u 2-6% oboljelih od COVID-19 koji su hospitalizirani dogodi moždani udar (14). Iskustva iz 2003. godine nakon epidemije SARS-a sugeriraju da postoji velika učestalost dugotrajnih neuroloških problema nakon preboljele bolesti uzorkovane starijim bratom SARS-CoV-2, a simptomi vezani uz oštećenje središnjeg živčanog sustava, uključujući i kronični umor, javljali su se u osoba i četiri godine nakon što su preboljele SARS (15). Učestalost pojavnosti neuroloških simptoma poput nesanicke, znojenja, deficita kranijalnih živaca, konvulzije, encefalitisa, paralize, Guillain-Barréova sindroma, itd., doveo je do toga da neurolozi sve češće govore o zasebnom post-COVID neurološkom sindromu (16). Uz navedeno, primijećena su brojna stanja iz domene psihijatrije poput demencijama sličnih sindroma, anksioznosti, depresije, PTSP-a.



Vode se brojne rasprave o putu ulaska virusa u mozak. Moguće je da ulazi putem neurona

Zbog navedenog brojni zdravstveni sustavi širom svijeta počeli su formirati multidisciplinarnе timove stručnjaka koji će skrbiti o bolesnicima s post-COVID-19 sindromom te im omogućiti cjelovitu dijagnostičku obradu, pravovremenu prevenciju komplikacija i optimalno liječenje. ●

Literatura:

- Carli A, Bernabei R, Landi F. For the Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc.* 2020;324(6):603-605.
- Fotuhi, Majid et al. 'Neurobiology of COVID-19'. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76(1): 3-19.
- Marcel S Woo, Jakob Malsy, Jana Pöttgen, Susan Seddiq Zai, Friederike Ufer, Alexandros Hadjilaou, Stefan Schmiedel, Marilyn M Addo, Christian Gerloff, Christoph Heesen, Julian Schulze Zur Wiesch, Manuel A Friese. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications.* 2020; 2(2): fcaa205
- Moein, S. T., Hashemian, S. M., Tabarsi, P. & Doty, R. L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020 Aug;10(8):944-950.
- Reiter ER, Coelho DH, Kons ZA, Costanzo RM. Subjective smell and taste changes during the COVID-19 pandemic: Short term recovery. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):102639.
- Angela P. Cazzolla, Roberto Lovero, Lorenzo Lo Muzio, Nunzio F. Testa, Annalisa Schirinzi, Giuseppe Palmieri, Pietro Pozzessere, Vito Proccacci, Mariasevera Di Comite, Domenico Ciavarella, Maria Pepe, Caterina De Ruvo, Vito Crincoli, Francesca Di Serio, and Luigi Santacroce. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11, 17, 2774-2781
- Wu C., Chen X., Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.
- Blasco A, Coronado MJ, Hernández-Teruelo F, Martín P, Royuela A, Ramil E, García D, Golcotea J, Del Trigo M, Ortega J, Escudier JM, Silva L, Bellas C. Assessment of Neutrophil Extracellular Traps in Coronary Thrombus of a Case Series of Patients With COVID-19 and Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2020 Dec 29:e207308. doi:10.1001/jamacardio.2020.7308. Epub ahead of print.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440.
- Kim JH. Screening Athletes for Myocarditis With Cardiac Magnetic Resonance Imaging After COVID-19 Infection—Lessons From an English Philosopher. *JAMA Cardiol.* Published online January 14, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2020.7463
- Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;S1936-878X(20)30946-3.
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):116-118.
- Phelan D, Kim JH, Chung EH. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Cardiol.* 2020;5(10):1085-1086.
- Ellul AM, Benjamin L, Singh B, Lant S, Daniel Michael B, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19: 767-83.
- Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W., Leung C.M., Ma R.C., Kong A.P. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch. Int. Med.* 2009;169(22):2142-2147.
- Wijeratne, Tissa, and Sheila Crewther. "Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS): a novel syndrome with challenges for the global neurology community." *Journal of the neurological sciences vol. 419* (2020): 117179. doi:10.1016/j.jns.2020.117179