

Infekcia Covid-19, imunitný systém a imunodeficiencie

Miloš Jeseňák^{1,2,3}, Anna Bobčáková², Jela Petrisková³, Peter Bánovčin¹

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

³Oddelenie klinickej imunológie a alergiológie, Univerzitná nemocnica Martin

Ťažký akútny respiračný syndróm vyvolaný novým koronavírusom (SARS-CoV2) predstavuje v súčasnosti jedno z najsledovanejších aj najskúmanejších infekčných ochorení celosvetovo. Ochorenie dostalo pomenovanie COVID-19. Počet vedeckých publikácií a klinických pozorovaní stúpa exponenciálne zo dňa na deň. Zatiaľ čo väčšina infikovaných jedincov má asymptomatický, prípadne mierny priebeh ochorenia, časť pacientov má závažný priebeh a vyžaduje hospitalizáciu, ev. aj intenzívnu starostlivosť. Imunitná odpoveď na nový koronavírus je komplexná a zahŕňa odpoveď ramena nešpecifickej aj špecifickej imunity. Významné zmeny vo vybraných imunologických parametroch boli opísané medzi pacientmi s miernym a ťažkým priebehom infekcie. Analýza dostupných publikovaných štúdií ukázala postihnutie a zmeny najmä v oblasti špecifickej celulárnej imunity (dominantne lymfopénia, zníženie CD3⁺, CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytov, zmeny v T-bunkovom kompartmente) aj tzv. cytokínovú búrku (syndróm nadmerného uvoľnenia cytokínov), s ktorou súvisí progresia príznakov, zhoršenia stavu a rozvoj pľúcneho poškodenia. Vyšetrovanie vybraných parametrov imunitného systému by mohlo napomôcť identifikovať závažných pacientov s rizikom nepriaznivého priebehu ochorenia, stanoviť prognózu ako aj predpovedať nástup zlepšenia klinického stavu.

Kľúčové slová: Covid-19, SARS-CoV2, lymfopénia, eozinopénia, cytokínová búrka, imunointervencia

Covid-19 infection, immune system and immunodeficiency

Severe acute respiratory syndrome induced by novel coronavirus (SARS-CoV2) represents currently one of the most studied and observed infectious diseases worldwide. The disease was named as COVID-19. The number of scientific publications and clinical observations rises exponentially day by day. While the majority of the infected patients shows asymptomatic or mild clinical course and symptoms, another proportion of the patients has severe clinical course and requires the hospitalization or even intensive care. Immune response to novel coronavirus is complex and involves the reaction of both innate and specific arm of immunity. Important differences in selected immune parameters were described comparing the patients with mild and severe course of infection. Analysis of the available published data confirms the changes especially in the arm of specific cellular immunity (predominantly lymphopenia, decline of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes and other changes in T-cellular compartment) along with the so-called cytokine storm (cytokine release syndrome), which is associated with the progression of the clinical symptoms, worsening of clinical status and development of lung damage. Examination of the selected immune parameters could help to identify the risky patients with the possible development of severe course, to estimate the prognosis and to predict the possible improvement of the clinical status.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2, lymphopenia, eosinopenia, cytokine storm, immune intervention

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15(2): 75-81

Covid-19 a imunitný systém

Imunitný systém tvorí komplex buniek, tkanív a orgánov, ktoré medzi sebou intenzívne komunikujú a zabezpečujú rovnováhu v organizme. Medzi zásadné funkcie imunitného systému patrí aj obrana proti mikroorganizmom. V závislosti od typu patogénu dochádza k aktivácii ramena nešpecifickej aj špecifickej imunity, pričom v úvode pozorujeme najmä odpoveď nešpecifickej imunity a aktiváciu zápalovej kaskády. Imunitný systém je v úvode aktivovaný cez široké spektrum receptorov, ktoré označujeme ako vzorkové receptory, t. j. receptory rozpoznávajúce molekulárne vzorce patogénosti mikroorganizmov. Každý mikroorganizmus disponuje spektrom rôznych štruktúr, ktoré

označujeme ako PAMPs – molekulárne vzorce patogénosti mikroorganizmov. Po úvodnej odpovedi ramena nešpecifickej imunity s aktiváciou zápalovej kaskády dochádza postupne aj k aktivácii špecifickej (adaptívnej) imunity s tvorbou špecifických imunoglobulínov (rôznych izotypov v závislosti od fázy infekcie) aj špecifických T-lymfocytov.

Aj v prípade nového koronavírusu hrá imunitný systém a jeho funkcie kľúčovú úlohu pri samotnej infekcii, a to tak z hľadiska ochrany, dosiahnutia kontroly nad ochorením, ako aj z pohľadu rozvoja orgánových komplikácií. Viaceré práce analyzovali výsledky vybraných laboratórnych parametrov imunitného systému, pričom boli opísané významné odchýlky od normálnych

hodnôt aj rozdiely medzi pacientmi s miernym a so závažným priebehom⁽⁴³⁾. Hodnotenie imunitných parametrov môže pomôcť nielen lepšie pochopiť dynamiku imunitnej odpovede v priebehu infekcie a jej jednotlivých fáz, ale zároveň aj vybrať vhodný prognostický marker (príp. markery) nápomocný v predikcii priebehu ochorenia či očakávaných komplikácií. Pochopenie zmien a deteriorácie imunitných funkcií môže zároveň upriamiť pozornosť na nové možnosti terapeutickú intervencie či imunitnej podpory.

Recentná prehľadová práca sumarizovala imunitnú odpoveď aj nálezy v imunoprofile u pacientov so SARS-CoV-1, MERS či s inými vírusovými pneumóniami podobnými SARS-CoV-2⁽²⁶⁾. U väčšiny jedincov prebieha infekcia Covid-19 s miernymi príznakmi, a to najmä u detí. Pozorované rozdiely medzi deťmi a dospelými môžu súvisieť s viacerými špecifikami imunitného systému u detí a rozdielmi oproti dospelým a ľuďom v senu (obrázok 1)^(6,33,41). Navyše sa javí, že u detí mladších ako 12 rokov nedochádza k rozvoju pneumónie, a to bez ohľadu na nález v imunitnom systéme⁽³³⁾.

Obrázok 1. Možnosti vysvetľujúce miernejší priebeh infekcie Covid-19 u detí



Imunitná odpoveď na Covid-19

Imunitná odpoveď na Covid-19 pozostáva z dvoch fáz. Na začiatku infekcie, počas inkubačnej lehoty a v miernych štádiách ochorenia, reakcie špecifickej imunity sú potrebné na dosiahnutie kontroly nad vírusovou proliferáciou a elimináciou vírusu s prevenciou progresie ochorenia⁽⁴³⁾. Neskôr u časti pacientov (obvykle polymorbídni pacienti, starší vek, pravdepodobne s istým genetickým pozadím; (obrázok 2) sa rozvíja tzv. syndróm masívneho uvoľnenia cytokínov (cytokínová búrka, *cytokine release syndrome*), ktorý vedie k progresii ochorenia do závažného štádia s poškodením orgánov (najmä pľúc). Na základe toho je zrejmé, že na jednej strane je imunitný systém nevyhnutný na zvládnutie infekcie a jej ukončenie, na strane druhej je kľúčovým hráčom v rozvoji jej neskorých závažných následkov a orgánového poškodenia⁽⁴⁶⁾. Viacero autorov opísalo rozdiely medzi zdravými a infikovanými jedincami, medzi asymptomatickými či symptomatickými, miernymi a závažnými pacientmi vo vybraných imunitných a zápalových parametroch (tabuľka 1).

Obrázok 2. Rizikové faktory pre infekciu Covid-19 a jej komplikovaný priebeh



Tabuľka 1. Stručný prehľad základných nálezov v parametroch imunitného systému a zápalových markerov pri Covid-19

Parameter	Ref.
↓ lymfocyty	(14,19,21,22,31,32,34,37,48,49,51)
↑ neutrofilie	(37,47)
↓ eozinofily	(13,26,30,39,56)
↓ CD3 ⁺ T-lymfocyty, pomocné CD4 ⁺ T-lymfocyty, cytotoxické CD8 ⁺ T-lymfocyty	(28,31,32,33,49,53,54)
↓ pamäťové pomocné T-lymfocyty (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RO ⁺) a ↑ naivné pomocné T-lymfocyty (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺)	(39)
↑ cytotoxické T-lymfocyty (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD28 ⁺)	(8,39)
↑ cytotoxické T-lymfocyty (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ HLA-DR ⁺)	(45)
↓ regulačné T-lymfocyty (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127low ⁺)	(39)
↑ expresia NKG2A na NK bunkách a cytotoxických CD8 ⁺ T-lymfocytoch	(57)
↑ expresia markerov exhauscie (PD-1, TIM-3) na T-lymfocytoch	(13)
↑ IL-10 a IL-6	(39,48)
↑ IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 a TNF-α	(8,17)
↑ IL-2, IL-7, IP-10, MCP-1, MIP 1-α, TNF-α	(21)
↑ Th17 signatúra zápalu	(50)

Zmeny zápalových parametrov

Covid-19 aktivuje imunitný systém prostredníctvom širokého spektra receptorov, pričom kľúčové sú pravdepodobne receptory skupiny Toll (TLR-4 a TLR-4). Väzba viriónu koronavírusu na bunky spúšťa vnútrobunkovú kaskádu, ktorej výsledkom je tvorba aktívneho interleukínu (IL) 1 β a IL-6. Tieto dva cytokíny predstavujú centrálnu prozápalovú molekulu vedúcu ku klasickým systémovým príznakom virózy (únava, myalgie, horúčka a o.) a zároveň spúšťajú široké spektrum ďalších imunitných reakcií s aktiváciou imunitných aj neimunitných buniek s rozvojom ostatných klinických príznakov ochorenia a progresiou orgánového poškodenia⁽¹⁰⁾.

U väčšiny pacientov s Covid-19 je typický nález **elevácie C-reaktívneho proteínu (CRP)** aj vysokosenzitívneho CRP, **pri obvykle negatívnom prokalcitoníne**. Najvyššie hodnoty sú typicky spojené so závažným priebehom ochorenia a sú prejavom už spomínanej cytokínovej búrky. U pacientov s ťažkým priebehom ochorenia bol opísaný aj nález zvýšenia ďalšieho širokého spektra cytokínov a chemokínov s prozápalovými funkciami – IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 a faktor- α nekrotizujúci tumory (TNF- α)⁽¹⁷⁾. Zaujímavým pozorovaním je cytokínový profil podobný ako u pacientov so sekundárnymi formami hemofagocytujúcej lymfocytózy – zvýšenie IL-2, IL-17, interferón- γ -inducibilného proteínu 10 (IP-10), monocytový chemotaktantový proteín 1 α (MCP-1 α), makrofágový zápalový proteín 1 α (MIP-1 α) či už spomínaný TNF- α (21). Medzi zomretými pacientmi predstavovali koncentrácie sérového feritínu a IL-6 významné asociované negatívne predikčné faktory⁽⁴¹⁾. Pri analýze dostupných dát detských pacientov s Covid-19 boli pozorované nižšie hodnoty zápalových markerov v porovnaní s dospelými a so seniormi⁽³³⁾.

Na základe týchto zistení je preto logické, že popri antiinfekčnej a ostatnej podpornej liečbe by pre časť pacientov mohla alternatívu predstavovať vyvážená imunosupresívna liečba (napr. s využitím monoklonálnych protilátok proti IL-1 či IL-6). Tá by modulovala cytokínovú búrku indukovanú vírusmi s následnou prevenciou ťažkého orgánového poškodenia typicky pozorovaného u najzávažnejších pacientov^(10,35).

Leukocyty a Covid-19

Prevažná väčšina štúdií a klinických pozorovaní udáva **lymfopéniu** u významnej časti pacientov s potvrdenou infekciou Covid-19^(14,19,21,22,31,32,34,37,48,49,51). Aj na základe toho **možno práve lymfopéniu považovať za charakteristickú črtu tejto infekcie s prognostickou aj diagnostickou hodnotou**⁽⁴⁾. Najväčší podiel lymfopenických pacientov nachádzame v štúdiu od Guan et al. (2020) – 83,2 %⁽¹⁸⁾. Pri porovnaní miernych a ťažkých foriem infekcie výraznejšia lymfopénia bola zaznamenaná najmä u závažných a kriticky chorých pacientov^(38,47). Táto skupina pacientov je preto typicky charakterizovaná **neutrofiliou**^(37,47). Lymfopénia bola pozorovaná aj v malej skupine pacientov s Covid-19 s koinfekciou sezónnej chrípky. Zaujímavé bolo, že priebeh ochorenia, laboratórne výsledky aj nálezy v zobrazovacích metódach boli u týchto pacientov podobné ako u pacientov s monoinfekciou Covid-19⁽¹⁴⁾. Proporcija lymfopenických pacientov je obzvlášť vysoká u starších jedincov v porovnaní s jedincami stredného či mladého veku⁽³¹⁾. V porovnaní s dospelými a so starými jedincami majú deti obvykle mierny priebeh ochorenia bez typického záhytu leukopénie a lymfopénie^(33,58). Akokoľvek, vzhľadom na relatívne malé zastúpenie detí v publikovaných kohortách jednoznačné závery nemožno stanoviť.

Parametre špecifickej celúlárnej imunity a Covid-19

Na základe súčasných vedomostí hrajú T-lymfocyty centrálnu úlohu pri odpovedi a obrane proti koronavírusom. Napriek tomu však detailnejšie analýzy laboratórnych parametrov tejto časti imunity nachádzame len v malej časti publikovaných prác. Z hľadiska zmien sú práve T-lymfocyty najčastejšie postihnuté a modifikované pri infekcii Covid-19^(39,49). V skupine 752 pacientov s Covid-19 autori porovnali namerané hodnoty základných populácií a subpopulácií T-lymfocytov (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) s normálnymi hodnotami pre čínsku populáciu. Počet CD3⁺ pod 900 bb./mm³, CD4⁺ pod 500 bb./mm³ a CD8⁺ pod 300 bb./mm³ identifikoval podskupinu jedincov s rizikom infekcie Covid-19. Významné rozdiely boli zaznamenané aj medzi miernymi a ťažkými/kriticky chorými pacientmi v počte CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytov. Zmeny v počte B-lymfocytov či NK buniek neboli pozorované⁽⁵²⁾. V niektorých prácach bol pokles CD8⁺ výraznejší v porovnaní so zmenami v počte CD4⁺ lymfocytov. Výraznejší pokles CD8⁺ T-lymfocytov bol pozorovaný najmä v spojitosti s pľúcny postihnutím a rozvojom pneumónie⁽³²⁾. Na druhej strane časť štúdií našla výraznejšie rozdiely v počtoch CD4⁺ pomocných T-lymfocytov⁽³⁹⁾. Detailnú analýzu T-bunkového kompartmentu priniesla štúdia so 452 pacientmi s Covid-19, z ktorých malo 286 závažnú formu ochorenia. Pacienti s ťažkým priebehom mali významne znížený počet celkových T-lymfocytov, najmä však pomocných CD4⁺ T-lymfocytov. Zastúpenie naivných T-buniek (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺) bolo zvýšené pri súčasnom znížení pamäťových foriem týchto buniek (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺), a to najmä u ťažkých pacientov. Podobne cytotoxické T-lymfocyty exprimujúce kostimulačnú molekulu CD28⁺ (CD3⁺CD8⁺CD28⁺, potrebné na zvládnutie vírusovej infekcie aj na aktiváciu pomocných T-lymfocytov) boli významne znížené pri závažných formách ochorenia. Pacienti s Covid-19 (celkovo ako aj so závažným priebehom) mali zároveň znížené zastúpenie aj regulačných foriem T-lymfocytov (CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127low⁺). Zmeny v expresii HLA-DR na pomocných aj cytotoxických T-lymfocytoch neboli zaznamenané⁽³⁹⁾. Absolútny počet CD4⁺ T-lymfocytov môže predpovedať trvanie vylučovania vírusovej RNA v stolici pacientov s Covid-19. Čím boli nižšie hodnoty CD4⁺ T-buniek, tým bola perzistencia vírusovej RNA v stolici dlhšia⁽²⁸⁾.

Iba malý počet štúdií analyzovalo aj funkčné zmeny lymfocytov. Qin et al. (2020) nepozorovali významnejšie zmeny vo funkciách napriek zníženým absolútnym počtom⁽³⁹⁾. Iná práca detailne študovala kinetiku imunitnej odpovede vo vzťahu ku klinickým príznakom či vírusovej náloži u jedného pacienta s miernym až stredným priebehom infekcie⁽⁴⁵⁾. Istý čas pred zlepšením klinických príznakov bol zaznamenaný vzostup B-lymfocytov produkujúcich protilátky, folikulárnych pomocných T-lymfocytov, aktivovaných CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytov aj špecifických IgG a IgM viažucich koronavírus. Rýchly vzostup koexpresie HLA-DR a CD38 na CD8⁺ T-lymfocytoch (CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺) bol tiež pozorovaný krátko pred zlepšením klinických príznakov. Tento typ buniek tvorí a uvoľňuje množstvo antimikrobiálnych pôsobkov (granzým A a B, perforín)⁽⁴⁵⁾. Zaujímavé pozorovanie priniesla aj analýza expresie NKG2A (inhibičný receptor) na povrchu NK buniek a CD8⁺ T-lymfocytov. U pacientov s Covid-19 viedla zvýšená expresia NKG2A k funkčnej inaktivite oboch populácií buniek. Počas rekonvalescencie došlo okrem zvýšenia celkových počtov CD8⁺ T-lymfocytov a NK buniek k poklesu expresie tejto inhibičnej molekuly na ich povrchu. To naznačuje, že pokles expresie tejto molekuly môže predznamenat'

dosiahnutie kontroly nad ochorením a zlepšenie klinického stavu a zároveň môže predstavovať možný terapeutický cieľ⁽⁵⁷⁾. Analýzu markerov exhauscie (vyčerpanosti) lymfocytov (molekula PD-1 a TIM-3) priniesla aj ďalšia štúdia, ktorá ukázala, že u pacientov s Covid-19 je zvýšená expresia týchto markerov na povrchu T-lymfocytov. Ich expresia rástla pri posune medzi asymptomatickým a symptomatickým štádiom infekcie⁽¹³⁾.

Imunoglobulíny a Covid-19

Prekvapivo, len v obmedzenom počte publikácií možno nájsť hodnoty imunoglobulínových izotypov (aj zložiek komplementu) v tejto skupine pacientov. Qui et al. (2020) nepozorovali žiadne rozdiely a zmeny v zastúpení jednotlivých izotypov imunoglobulínov (IgG, IgA, IgM) ani základných zložiek komplementu v tejto skupine pacientov. Neboli zaznamenané žiadne rozdiely ani medzi miernym a ťažkým priebehom ochorenia, hoci koncentrácie IgM boli nižšie v skupine ťažko chorých pacientov⁽³⁹⁾. Istý čas pred zlepšením klinického stavu bol zaznamenaný logický nárast vírus-špecifických IgG a IgM⁽⁴⁵⁾.

Covid-19 a imunodeficiencie

Pacienti s rôznymi formami imunodeficiencií (primárnymi či sekundárnymi) majú zvýšené riziko vzniku Covid-19 a jeho následných komplikácií, a to aj v súvislosti s možnou bakteriálnou superinfekciou. U pacientov s rôznymi formami najmä závažných imunodeficiencií je pri kontakte s pacientom s Covid-19 alebo pri prejavoch akútneho febrilného respiračného infektu (bez ohľadu na kontakt s rizikovou osobou) potrebné zrealizovať vyšetrenie na SARS-CoV-2. Obzvlášť rizikovými sú pacienti s T-bunkovými poruchami, atýmiou či ťažkými kombinovanými imunodeficienciami (SCID), ktorí by mali bezodkladne vyhľadať pomoc špecialistu pri príznakoch infektu. Pri podozrení na postihnutie dolných dýchacích ciest a pľúc je potrebné zrealizovať zobrazovacie vyšetrenie vzhľadom na odlišnosť klinického priebehu aj závažných infekcií u týchto pacientov. Pri podozrení na závažné formy vrodených porúch imunity je potrebné bezodkladne pokračovať v diagnostickom algoritme aj ostatných terapeutických intervenciách pri dodržaní prísnych hygienických opatrení aj izolácie pacienta.

Pacienti na pravidelnej substitučnej liečbe imunoglobulínmi musia v nej pokračovať, pričom, ak má pacient primerané koncentrácie IgG v krvi (minimálne > 5 g/l, optimálne > 7 g/l), nie je indikované zvyšovanie dávky či skrátenie intervalov, keďže

používané prípravky vyrobené z darcovskej plazmy neobsahujú špecifické protilátky proti SARS-CoV-2. Podobne je potrebné pokračovať v ďalšej chronickej liečbe, ktorú títo pacienti užívajú z dôvodu základného ochorenia aj pridružených komplikácií (antibiotická profylaxia, rastové faktory, imunosupresívna liečba a pod.). **Preferovanou modalitou substitúcie imunoglobulínov je domáca subkutánna aplikácia bez nutnosti návštevy zdravotníckeho zariadenia** či stacionára. Pacienti liečení intravenóznymi prípravkami môžu byť v tomto období reedukovaní a prestavení na domácu podkožnú aplikáciu imunoglobulínov. Pri akejkolvek zmene stavu, najmä pri podozrení na rozvoj infekcie je potrebné bezodkladne kontaktovať svojho ošetrojúceho imunológa^(20,42).

Imunointervenčná liečba ako možnosť manažmentu Covid-19

Terapeutický prístup u pacientov s Covid-19 pozostáva z kombinácie liekov a postupov zameraných na jednotlivé aspekty infekcie Covid-19 (**tabuľka 2**). Väčšina protokolov spočíva v kombinácii **antivirotík** (najmä oseltamivir, ganciklovir, lipinavir/ritonavir, umifenovir, fevipiravir, prípadne experimentálny liek remdesivir), **antimalarík** (chlorochín, hydroxychlorochín) a **azalidových antibiotík** (azitromycín)⁽¹¹⁾. Popri tomto prístupe je zvažovaná aj možnosť použitia **anticytokínových monoklonálnych protilátok** (napr. anti-IL1R - anakinra, anti-IL-1 - kanakinumab alebo anti-IL6R - tocilizumab) či **JAK inhibítorov** (napr. fedratinib), najmä vzhľadom na asociovanú cytokínovú búrku s dominanciou tvorby prozápalových molekúl^(10,45,50). Tieto terapeutické možnosti by mali byť určené predovšetkým pre stredne ťažké a ťažké formy infekcie vyžadujúce hospitalizáciu.

Vzhľadom na pozorované zmeny v imunitnom systéme pri Covid-19 aj známych mechanizmoch účinku viacerých imunomodulancií možno predpokladať istý efekt (preventívny aj liečebný) niektorých dostupných prípravkov. Možný efekt môže mať napr. aplikácia **zinku**, keďže viaceré práce naznačili jeho efekt pri koronavírusových infekciách. Zinok *in vitro* inhibuje RNA-polymerázovú aktivitu aj replikáciu viriónu koronavírusu⁽⁴⁴⁾. Katióny zinku preukázali aj schopnosť inhibovať proteázu vírusu SARS-CoV-1⁽²⁴⁾. **Biologicky aktívne polysacharidy** (napr. β-glukány) predstavujú jednu z najskúmamejších skupín prírodných imunomodulancií s pluripotentnými biologickými účinkami. Vybrané molekuly pôsobia protizápalovo, inhibujú tvorbu prozápalových cytokínov a predchádzajú poškodeniu

Tabuľka 2. Súčasný terapeutický prístup v liečbe infekcie Covid-19 vrátane možných doplňujúcich postupov zo skupiny imunomodulancií

Používané lieky v klinických štúdiách a pozorovaniach	
Antivirotiká	lopinavir/ritonavir; umifenovir; fevipiravir; oseltamivir; ganciklovir; remdesivir
Antimalariká	chlorochínfosfát, hydroxychlorochín
Azalidy	azitromycín
Iné	plazma od vyliečených pacientov
Prípravky s perspektívou použitia v manažmente (liečba, prevencia)	
Cielená imunointervenčná liečba	Monoklonálne protilátky blokujúce IL-1 (anakinra, kanakinumab) Monoklonálne protilátky blokujúce IL-6 (tocilizumab) JAK inhibítory (napr. fedratinib)
Prírodné a syntetické imunomodulanciá	Zinok Biologicky aktívne polysacharidy (β-glukány) Vitamíny (vitamín D, prípadne vitamín C) Fytofarmaká (<i>Pelargonium sidoides</i> a i.) Syntetické imunomodulátory (inozín pranobex, azoximér bromid) Tradičná čínska medicína

Tabuľka 3. Návrh základných vyšetrení imunoprofilu u pacientov s Covid-19 a ich význam/interpretácia

Vyšetrenie	Pozorované zmeny	Poznámka
Krvný obraz a diferenciálny leukogram	Záchyt leukopénie, lymfopénie, eozinopénie, neutrofilie, zmeny počtu trombocytov	Diagnostická hodnota, prognostická hodnota – závažnosť stavu, zmena v klinickom stave, nástup zlepšenia
Koncentrácia imunoglobulínov IgG, IgA, IgM	Záchyt hypogamaglobulinémie (najmä pokles IgG)	Riziko bakteriovej superinfekcie, indikácia na substitúciu imunoglobulínov
Koncentrácia zložiek komplementu	C3, C4, CH50	Aktivácia komplementu a poškodenie endotelu, progresia zhoršenia a pľúcneho poškodenia
Prietoková cytometria v periférnej krvi	Základné populácie a subpopulácie lymfocytov a NK bunky (CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD19 ⁺ , CD16 ⁺ CD56 ⁺)	Prognóza, riziko závažného priebehu
Aktivačné markery na povrchu lymfocytov	HLA-DR ⁺ , CD38 ⁺	Hodnotenie aktivácie imunitného systému

pľúc v zvieracom modeli^(4,7) a zároveň obnovujú nerovnováhu v cytokínovej sieti podporou tvorby protizápalových a regulačných substancií⁽⁹⁾. Medzi ďalšie významné mechanizmy účinku β -glukánov v protivírusovej obrane patrí podpora funkcie NK buniek a modulačné účinky na T-lymfocyty^(3,5,23). Aj nedávna štúdia potvrdila pozitívne účinky v liečbe infekcie herpes simplex⁽⁴⁶⁾. Možný účinok α -glukánov je tiež uvádzaný v literatúre⁽¹²⁾. Aj niektoré **fytofarmaká** (napr. extrakt z *Pelargonium sidoides*) vykazovali pozitívny inhibičný efekt na proliferáciu koronavírusu⁽³⁶⁾. Inú alternatívu predstavujú **syntetické imunomodulanciá** zamerané na moduláciu celúľarnej imunity či cytokínovej siete (napr. inozín pranobex, azoximér bromid). Inozín pranobex vykazoval v nedávnej štúdii klinický efekt proti spektru respiračných vírusov⁽²⁾. Niektorí autori zvažovali aj možnosť vybraných prípravkov čínskej tradičnej medicíny^(22,55).

Záver a perspektívy

Imunitná odpoveď na nový koronavírus SARS-CoV-2 spočíva predovšetkým v odpovedi T-lymfocytov a tvorbe širokého spektra prozápalových cytokínov. Analýza lymfocytových populácií a subpopulácií by mohla byť nápomocná ako včasný skrining rizikového priebehu ochorenia s rozvojom komplikácií a orgánového poškodenia. Zníženie počtov CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytov, zvýšená tvorba širokého spektra prozápalových cytokínov a chemokínov aj zníženie funkcie regulačných

T-lymfocytov prispieva k excesívnej zápalovej odpovedi (tzv. cytokínová búrka) so stratou kontroly nad poškodzujúcou imunitnou odpoveďou a rozvojom orgánového poškodenia (napr. pľúc). Okrem spektra laboratórnych abnormalít asociovaných s nepriaznivou prognózou a priebehom ochorenia (zníženie albumínu, zvýšenie aminotransferáz, laktátdehydrogenázy, bilirubínu, kreatinínu, kardiálneho troponínu, D-dimérov, CRP, IL-6)⁽²⁹⁾ je potrebné venovať pozornosť vybraným imunitným parametrom (**tabuľka 3**). Leukopénia, lymfopénia a eozinopénia aj iné ukazovatele špecifickej celúľarnej imunity by mali byť pravidelne kontrolované s cieľom monitoringu ochorenia a predpovede zhoršenia príznakov a rozvoja kritického stavu. Skorá identifikácia imunitného fenotypu asociovaného s progresiou ochorenia a komplikáciami by mohla byť nápomocná nielen na identifikáciu týchto pacientov, ale aj na korekciu terapeutickéj stratégie.

Záver

- Imunitný systém hrá kľúčovú úlohu v obrane proti novému koronavírusu, ale aj v následnom rozvoji orgánového poškodenia.
- Súčasťou imunitnej odpovede je zapojenie ramena nešpecifickej aj špecifickej imunity, pričom pri progresii ochorenia nastáva tzv. syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokínová búrka).



Imunoglukan[®] P4H ACUTE!

- výživové doplnky pre deti a dospelých
- pre krátkodobé použitie a intenzívnu podporu imunitného systému, prispievajú k zníženiu vyčerpania a únavy
- **Imunoglukan P4H[®] ACUTE!** vo forme kapsúl obsahuje prírodný Imunoglukan[®], vitamín C a zinok
- **Imunoglukan P4H[®] ACUTE! KIDS** v tekutej forme obsahuje prírodný Imunoglukan[®], kombináciu piatich rastlinných výťažkov, vitamín C a zinok

- Štandardným nálezom v imunitnom profile u pacientov s Covid-19 je lymfopénia, eozinopénia, elevácia markerov zápalu a postihnutie špecifickej celularnej imunity (celkové T-lymfocyty, pomocné a cytotoxické T-lymfocyty).
- Pravidelné vyšetovanie vybraných parametrov imunitného systému by malo byť štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s Covid-19 s následnou korekciou terapeutickú stratégiu aj z hľadiska prognózy pacientov vo vzťahu k zmene klinických príznakov infekcie.
- Pacienti s vrodenými poruchami imunity pokračujú vo svojej pravidelnej liečbe (imunoglobulíny, antibiotická profylaxia,

rastové faktory a pod.), pričom preferovanou formou substitúcie imunoglobulínov je domáca subkutánna aplikácia.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: jesenak@gmail.com

Literatúra

1. BEDERLI, A., KEREM, M., PASAOGLU, H., et al. Beta-glucan attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute lung injury in an experimental model of sepsis. *Shock*, 27, 2007, p. 397-401.
2. BERAN, J., SALAPOVA, E., SPAJDEL, M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis*, 16, 2016, p. 648.
3. BERGENDIOVA, K., TIBENSKA, E., MAJTAN, J. Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *Eur J Appl Physiol*, 111, 2011, p. 2033-40.
4. BERMEJO-MARTIN, J.F., ALMANSA, R., MENENDEZ, R., et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Infect*, 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.029.
5. BOBOVAK, M., KUNIAKOVA, R., GABRIZ, J., MAJTAN, J. Effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*, 35, 2010, p. 755-762.
6. BRODIN, P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*, 2020; doi: 10.1111/apa.15271.
7. CAO, Y., SUN, Y., ZOU, S., et al. Yeast β -glucan suppresses the chronic inflammation and improves the microenvironment in adipose tissue of ob/ob mice. *J Agric Food Chem*, 66, 2008, p. 621-629.
8. CHEN, G., WU, D., GUO, W., et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Diseases 2019. *J Clin Invest*, 2020, doi: 10.1172/JCI137244.
9. CHEN, Y., DONG, L., WENG, D., et al. 1,3- β -glucan affects the balance of Th1/Th2 cytokines by promoting secretion of anti-inflammatory cytokines *in vitro*. *Mol Med Rep*, 8, 2013, p. 708-712.
10. CONTI, P., RONCONI, G., CRAFFA, A., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, doi: 10.23812/CONTI-E.
11. CUNNINGHAM, A.C., GOH, H.P., KOH, D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Critical Care*, 24, 2020, p. 91.
12. DIPIERRO, F., BERTUCCIOLI, A., CAVECCCHIA, I. Possible therapeutic role of a highly standardized mixture of active compounds derived from cultured *Lentinula edodes myceli* (AHCC) in patients infected with 2019 novel coronavirus. *Minerv Gastroenterol Dietolog*, 2020, doi: 10.23736/S1121-421X.20.02697-5.
13. DIAO, B., WANG, C., TAN, Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus diseases 2019 (COVID-19). *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.18.20024364.
14. DING, Q., LU, P., FAN, Y., et al. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25781.
15. DU, Y., TU, L., ZHU, P., et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
16. FAVALLI, E.G., INGEGNOLI, F., DE LUCIA, O., et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*, 2020, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
17. GONG, J., DONG, H., XIA, Q., et al. Correlation analysis between diseases severity and inflammation related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.25.20025643.
18. GUAN, W., NI, Z., HU, Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
19. HAN, R., HUANG, L., JIANG, H., et al. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR. Am J Roentgenol*, 2020, doi: 10.2214/AJR.20.22961.
20. HRUBIŠKO, M., JESEŇÁK, M., KOŠTURIÁK, R., PRUŽINEC, P. Odporúčanie SSAKI a poradného zboru hlavného odborníka pre klinickú imunológiu a alergológiu MZ SR k aktuálnej situácii v súvislosti s epidémiou Covid-19. 2020. <http://www.ssaki.eu/?p=3684083>
21. HUANG, C., WANG, Y., LI, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 2020, p. 497-506.
22. HUANG, Y., TU, M., WANG, S., et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Trav Med Infect Dis*, 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101606.
23. JESEŇÁK, M., MAJTAN, J., RENNEROVA, Z., et al. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol*, 15, 2013, p. 395-399.
24. LEE, C.C., KUO, C.J., HSU, M.F., et al. Structural basis of mercury- and zinc-conjugated complexes as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors. *FEBS Letters*, 581, 2007, p. 5454-5458.
25. LI, R., HOU, Y., HUANG, J., et al. Lianhuaqingwe exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-COV-2). *Pharmacol Res*, 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104761.
26. LI, Y.X., WU, W., YANG, T., et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 59, 2020, p. E003.
27. LIN, L., LU, L., CAO, W., et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microb Infect*, 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
28. LING, Y., XU, S.B., LIN, Y.X., et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *China Med J (Engl.)*, 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000774.
29. LIPPI, G., PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*, 2020, doi: 10.1515/ccclm.2020-0198.
30. LIU, F., XU, A., ZHANG, Y., et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophils may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Inf Dis*, 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
31. LIU, K., CHEN, Y., LIN, R., et al. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*, 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
32. LIU, X., YANG, Y., ZHANG, C., et al. L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral load and lung injury. *Sci China Life Sci*, 63, 2020, p. 363-374.
33. LUDVIGSSON, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 2020, doi: 10.1111/apa.15270.
34. LUPIA, T., SCABINI, S., PINNA, S.M., et al. 2019-novel coronavirus outbreak: a new challenge. *J Glob Antimicrob Res*, 2020, doi: 10.1016/j.gar.2020.02.021.
35. MEHTA, P., MCAULEY, D.F., BROWN, M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
36. MICHAELIS, M., DOERR, H.W., CINATL, J. Investigation of the influence of EPS® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*, 18, 2011, p. 384-386.
37. MO, P., XING, Y., XIAO, Y., et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa270.
38. PENG, Y.D., MENG, K., GUAN, H.Q., et al. Cheng LX, Huang K, Zeng QT. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 48, 2020, E004.
39. QIN, C., ZHOU, L., HU, Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa248.
40. RUAN, Q., YANG, K., WANG, W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
41. SALMAN, S., SALEM, M.L. Routine childhood immunization may protect against COVID-19. *Med Hypothes*, 140, 2020, p. 109689.

42. SHAKER, M.S., OPPENHEIMER, J., GRAYSON, M., et al. COVID-19: Pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, doi: 10.1016/j.jaip.2020. 03. 012.
43. SHI, Y., WANG, Y., SHAO, C., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*, 2020, doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
44. TE VELTHUIS, A.J.W., VAN DEN WORM, S.H.E., SIMS, A.C., et al. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arbovirus RNA polymerase activity *in vitro* and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathogens*, 6, 2010, e1001176.
45. THEVARAJAN, I., NGUYEN, T.H.O., KOUTSAKOS, M., et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
46. URBANCIKOVA, I., HUDACKOVA, D., MAJTAN, J., et al. Efficacy of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in the management of herpes simplex virus type 1 infection. *Evidence Based Compl Altern Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/8562309.
47. WAN, S., YIANG, Y., FANG, W., et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in Northeast Congqing. *J Med Virol*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25783.
48. WANG, L., HE, W., YU, X., et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*, 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020. 03. 019.
49. WU, C., CHEN, X., CAI, Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
50. WU, D., YANG, X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAKs inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020. 03. 005.
51. WU, Z., MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
52. YANG, W., CAO, Q., QIN, L., et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*, 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020. 02. 016.
53. YAO, X.H., LI, T.Y., HE, Z.C., et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 49, 2020, p. E009.
54. ZENG, Q., LI, Y.Z., HUANG, G., et al. Mortality of COVID-19 is associated with cellular immune function compared to immune function in Chinese Han population. *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020. 03. 08.20031229.
55. ZHANG, D.H., WU, K.I., ZHANG, X., et al. *In silico* screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J Integr Med*, 18, 2020, p. 152-158.
56. ZHANG, J.J., DONG, X., CAO, Y.Y., et al. Clinical characteristics of 140 patient infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020, doi: 10.1111/all.14328.
57. ZHENG, M., GAO, Y., WANG, G., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 2020, doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
58. ZHOU, Y., YANG, G.D., FENG, K., et al. Clinical features and chest CT findings of coronavirus diseases 2019 in infants and young children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 22, 2020, p. 215-220.