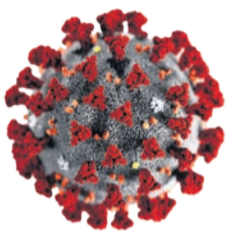


# Znanstveni pogled Mitovi i istine o koronavirusu

## Prvi cjelovit pregled znanstvenih radova iz cijelog svijeta o virusu SARS-CoV-2



Prof. dr. sc.  
Dragan  
Primorac



Prošireni tekst prof. Primorca, uz još 10 stručnih eseja o pandemiji, možete pročitati u knjizi "Hrvatska u doba korone" koja izlazi uz Večernji list u nedjelju 22. ožujka

U trenutku pisanja ovog teksta, prema podacima američke bolnice John Hopkins, u svijetu su 182.424 oboljela od bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2. Dosad je ukupan broj umrlih 7155, a 79.433 osoba potpuno se oporavilo i smatraju se zdravima. U Hrvatskoj je broj oboljelih od COVID-19 65, dok su četiri osobe potpuno oporavljene napustile zdravstvene institucije u kojima su liječene.

### Epidemije iz prošlosti

Čitajući sjajnu knjigu "SARS: How a global epidemic was stopped", objavljenu neposredno nakon što je epidemija SARS-a (teški akutni respiratorni sindrom) 2003. godine pobijedena, postalo mi je jasno da povijest vezana uz koronavirus ponavlja, doduše ovaj put na još kompleksniji i nepredvidljiviji način. Epidemija koja je započela 16. 11. 2002. trajala je cijelu 2003. godinu, a tek koncem 2004. nije bilo registriranih novih slučajeva, bila je uzrokovana virusom SARS-CoV i bila je prva epidemija nastala u doba globalizacije. No ova bolest 21. stoljeća nije se pobijedila u to doba sofisticiranom medicinom, već se pobijedila mjerama koje su se provodile još u 19. stoljeću, prvenstveno evidencijom i praćenjem oboljelih, ali i svih onih koji su s njima bili u kontaktu te mjerama izolacije i karantene. Te mjere snažno su zaustavile širenje infekcije i u konačnici je epidemija savladana. No dvije su goleme razlike između tadašnje epidemije uzrokovane virusom SARS-CoV i današnjeg COVID-19 uzrokovanog virusom SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV prema svim spoznajama koje imamo nije se prenosio od asimptomatskih, ali inficiranih osoba, što je izgleda u suprotnosti sa širenjem virusa SARS-CoV-2. Druga je razlika vezana uz puteve transmisije. Putevi prijenosa virusa SARS-CoV-2 još uvijek nisu do kraja razjašnjeni, a pretpostavka je da se virus uglavnom prenosi kapljičnim putem pri kihanju i kašljanju, kao i indirektno putem kontaminiranih ruku ili putem izlučevina oboljele osobe, jer virus može preživjeti nekoliko sati (neki radovi ističu i dana) na raznim površinama. Za virus SARS-CoV jasno je da se prenosi primarno od osobe do osobe, direktnim kontaktom (uglavnom kapljični prijenos), a najintenzivniji period transmisije je, što je i očekivano, tijekom drugog tjedna kad postoji vrhunac ekskrecije virusa u raznim izlučevinama. Osnovne lekcije koje smo naučili u vrijeme epidemije SARS-a mogu se svesti u nekoliko rečenica: transparentnost i dostupnost

točnih informacija ključ je uspjeha, države koje imaju snažno javno zdravstvo daleko se bolje nose s epidemijama, uvođenje drastičnih mjera u suzbijanju širenja infekcija je nužnost, mediji (posebice elektronički) imaju ključnu ulogu u pravovremenom i točnom informiranju javnosti, međunarodna suradnja ključna je za zaustavljanje ili usporavanje širenja epidemije, posebna pozornost mora se usmeriti prema sprečavanju širenja infekcija u bolnicama i izvan bolnica itd.

### Koronavirus

Koronavirus je jedan od glavnih patogenih odgovornih za nastanak respiratornih infekcija. Uz rinovirus glavni je uzročnik prehlada. Šest je poznatih koronavirusa koje uzrokuju bolest u ljudi. Tako virusi SARS-CoV i MERS-CoV izazivaju tzv. teški akutni respiratorni sindrom (SARS), dok četiri druga koronavirusa koja dovode do oboljenja u ljudi (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) dovode do blagih infekcija gornjeg respiratornog trakta. Ranija istraživanja utvrdila su da serumska protutijela počinju rasti tjedan dana nakon infekcije koronavirusom, postižu vrh za dva tjedna te dugo postoje i štite osobe u reinfekciji od težih oblika bolesti. Vjeruje se da u dobi od 30 godina više od 75% osoba ima protutijela na koronavirus HCoV-OC43 i HCoV-229E.

### Virus SARS-CoV-2

Genom virusa SARS-CoV-2 je građen od jednolančane (pozitivne) molekule ribonukleinske kiseline (RNA) i sadrži 29 903 nukleotida (1). Nakon pojave prvih oboljelih u Wuhanu, znanstveni časopis The Lancet objavio je rezultate analize genoma virusa izdvojenih iz prvih 9 analiziranih pacijenata u kojima je utvrđeno podudaranje sekvencija virusa SARS-CoV-2 među obrađenim pacijentima u postotku većem od 99,98%, što sugerira da se navedeni virus zapravo tek nedavno infiltrirao u ljudsku populaciju, i to najvjerojatnije s jedne lokacije (2). Uz pomoć posebnog glikoproteina koji podsjeća na šiljak (engl. spikes) te izlazi na površinu virusa SARS-CoV-2, omogućuje se njegovo vezanje na stanice, i to uglavnom respiratornog sustava, gdje virus uspješno koristi stanične strukture s ciljem proizvodnje nove generacije virusa. U međuvremenu je niz znanstvenika pokazao da su tzv. ACE2 (angiotenzin-konvertirajući enzim) receptori važni za ulazak virusa u stanicu. Upravo ta spoznaja dovela je do prijedloga mogućeg terapijskog pristupa u liječenju oboljelih od COVID-19.

Sličnu osobinu vezanja za ACE2 receptore pokazivao je i virus SARS-CoV tijekom infekcije 2002. godine, no 10-20 puta slabije nego što to čini SARS-CoV-2, čime se tumači daleko brže širenje potonjeg.

### Brzina širenja infekcije

Budući da je SARS-CoV2 novi virus i da populacija s njim nije bila u ranijem kontaktu, organizam ne može stvoriti protutijela i neutralizirati virus. U slučaju da se ne provode rigorozne mjere, virus će se širiti eksponencijalno. Statistika je neumoljiva, svaki zaraženi virusom SARS-CoV-2 inficirat će dvije nove osobe, a svakih šest dana broj inficiranih će se udvostručiti (3).

### SARS-CoV-2 i njegov prijenos

Od 2003. godine bili smo pogođeni trima velikim epidemijama koronavirusa tako da su naša znanja o mogućim putevima prijenosa (aerosolom, dodirnom, s površine na kojoj je prisutan virus...) uglavnom vezana uz iskustva s drugim virusima iz obitelji koronavirusa. Iako se spominje da su životinje (šišmiši, zmije, ljuskavci) mogući rezervoar virusa SARS-CoV-2, i dalje nitko sa sigurnošću ne može reći koja je životinja bila izvorom ovog virusa. Članak objavljen u časopisu The Lancet koji ističe da je osam od devet prvooboljelih u Kini posjetilo Huanan, tržnicu morskih proizvoda u Wuhanu, a da deveti pacijent nikada nije bio na tržnici, što sugerira da se prijenos virusa odvijao nama nepoznatim putem ili da je izvor infekcije bilo neko drugo mjesto, a ne ta tržnica kao što se prvobitno tvrdilo. Kad je prije desetak dana jedan od vodećih svjetskih autoriteta iz područja virologije prof. Anthony Fauci, direktor američkog Nacionalnog instituta za alergije i infektivne bolesti, izjavio da virus mogu prenijeti asimptomatske osobe, doživio je kritiku. Međutim, danas je spoznaja da asimptomatska osoba može širiti infekciju postala ključna u prevenciji širenja epidemije.

Studija objavljena u znanstvenom časopisu Annals of Internal Medicine analizirala je 181 pacijenata oboljelog od ovog virusa te pokazala da 95% ispitanika prve simptome pokazuje već peti dan nakon infekcije, no valja naglasiti kako razdoblje inkubacije u prosjeku traje od 1 do 14 dana, a kod nekih je zabilježeno i razdoblje inkubacije od gotovo mjesec dana (4, 5). Vezano uz produljenu inkubaciju, otvorile su se brojne rasprave, a najčešći se spominje da se ne radi o produljenoj inkubaciji, već o kontaktu s inficiranim, no asimptomatskim osobama, što je prikrilo pravi



trenutak inficiranja virusom. U svakom slučaju, rezultati nedvojbeno daju potporu uvođenju 14-dnevne karantene za sve za koje se sumnja da su bili u kontaktu s virusom tj. zaraženim osobama. Istodobno, Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) upozorava da je mogućnost širenja virusa brža s osobama koje su pokazale simptome bolesti u odnosu na one asimptomatske (6, 7).

### SARS-CoV-2 i tijek bolesti

Klinička prezentacija pacijenata zaraženih virusom SARS-COV-2 raznolika je, a simptomi koji se mogu pojaviti uključuju: temperaturu, osjećaj slabosti, suhi kašalj, bol u mišićima, dispneja (otežano disanje), dok su nešto rjeđi simptomi: proljev i mučnina, glavobolja, hemoptiza (iskašljavanje krvi), produktivni kašalj i bol u prsima (4, 8). Međutim, oko 80%





REUTERS

1. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3> / 2. Lu, R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395 (10224):565-574. / 3. Luks H, Topf J, Weiss E, Swanson S, Vartabedian B, Dzulic S, Shipley N, Levi E. A COVID-19 coronavirus update from concerned physicians. *KevinMD.com* March 14, 2020. / 4. He, F., Deng, Y., & Li, W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? [epub ahead of print] *Journal of Medical Virology* 2020. doi:10.1002/jmv.25766 / 5. Gai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412> / 6. Lauer SA et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10; [e-pub]. (<https://doi.org/10.7326/M20-0504>) / 7. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* Ann Intern Med. 2020. DOI: 10.7326/M20-0504 / 8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 07, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585 / 9. COVID-19 Clinical Guidance for the cardiovascular care team. *American College of Cardiology. ACC Clinical Bulletin: COVID-19 Clinical Guidance for the CV Care Team*. March 6, 2020. / 10. 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. / 11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 395(10223):507-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) / 12. Hui H, Zhang Y, Yang X, Wang X, He B, Li L, Li H, Tian J, Chen Y. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027052v1> / 13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> / 14. Griffoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann R, Peters B, Sette A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.002 / 15. ECDC technical report. Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases - When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation?

inficiranih virusom SARS-COV-2 brzo se oporavi od bolesti pokazujući minimalne znakove upale, uglavnom slične običnoj prehladi. Ukupna smrtnost od COVID-19 ostaje i dalje oko 2,3% i varira pa je tako smrtnost u Južnoj Koreji oko 0,5%, dok je u Iranu 2,7% (3). Smrtnost izazvana virusom koji je 2002./2003. godine zahvatio više od 8000 pacijenata kretala se oko 10%, dok je smrtnost izazvana virusom MERS-CoV koji se 2012. s Bliskog istoka proširio na Kinu bila veća od 35% (4).

### Posebno ugrožene skupine

Prema dostupnim podacima, morbiditet i mortalitet posebno su veliki u populaciji 70-79 godina gdje mortalitet iznosi 8,0%, dok je u oboljelih starijih od 80 godina oko 14,8%. Chinese Centers for Disease Control na osnovi je vlastitih rezultata ukazao da osobe koje prethodno

imaju neko od kroničnih oboljenja imaju daleko veću šansu oboljeti od COVID-19 te da je kod njih smrtnost znatno viša od ranije navedene ukupne smrtnosti koja je 2,3%. Tako je u pacijenata zaraženih s COVID-19 koji boluju od karcinoma smrtnost 5,6%, smrtnost kod pacijenata s povišenim tlakom 6,0%, kod pacijenata s dijabetesom 7,3%, dok je najviša smrtnost kod osoba koje boluju od kardiovaskularnih bolesti i iznosi 10,5% (9).

Na tragu su navedenih rezultata i podaci objavljeni u časopisu JAMA gdje je obrađeno 138 hospitaliziranih pacijenata oboljelih od COVID-19 s pneumonijom. U članku se ističe da je 46,4% svih bolesnika u podlozi imalo jednu kroničnu bolest poput hipertenzije (31,2%), šećerne bolesti (10,1%), kardiovaskularnih bolesti (14,5%) ili karcinoma (7,2%). Osim toga, utvrđeno je da je velik postotak oboljelih koji su za-

htijevali liječenje na intenzivnoj njezi imalo neku kroničnu bolest, najčešće šećernu bolest, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti itd. Od 138 pacijenata s pneumonijom, njih 26,1% završilo u intenzivnoj skrbi, prvenstveno zbog akutnog respiratornog sindroma, aritmije i šoka (8).

Studija koja objavljena u časopisu *New England Journal of Medicine* obradila je 1099 pacijenata te je još jednom potvrdila iznimno važnu ulogu nekog kroničnog oboljenja u oboljelih od COVID-19. Naime, 173 pacijenta imala su tešku kliničku sliku, a od njih 23,7% imalo je hipertenziju, 16,2% šećernu bolest, 5,8% koronarnu srčanu bolest i 2,3% cerebrovaskularnu bolest (10).

Sljedeća (retrospektivna) publikacija objavljena u časopisu *The Lancet* obradila je 99 oboljelih od COVID-19 koji su razvili upalu pluća, prosječne životne dobi 55,5 godina. Svi su oboljeli bili povezani s tržnicom morskih proizvoda Huanan (5). I ova studija ističe da je barem jedna od kroničnih bolesti bila prisutna u 50% oboljelih od COVID-19. Što se simptoma u oboljelih od COVID-19 tiče, autori ističu da je 83% oboljelih imalo povišenu temperaturu, 82% kašalj, kratkoću daha 31%, mišićnu bol 11%, znakove konfuzije je pokazivalo 9%, glavobolju je imalo 8%, grlobolju 5%, curenje nosa 4%, bol u prsima 2%, proljev 2% dok je mučninu i povraćanje imao 1% oboljelih. Ipak, više od 90% oboljelih istodobno je imalo više simptoma. Nakon radiološke obrade utvrđeno je da je 75% oboljelih imalo obostranu upalu pluća, 14% višestruka zasjenjenja na plućima oblika mlječnog stakla („multiple mottling and ground-glass opacity“), dok je 1% imalo pneumotoraks – prodor zraka u prostor prsne šupljine (između listova pleure ili dvoslojne opne koja dijeli pluća od stijenke prsnog koša). Autori ističu da je 17 oboljelih razvilo teški akutni respiratorni sindrom, a 11 ih je u kratkom vremenu razvilo višeorgansko zatajenje koje je dovelo do smrtnog ishoda (11).

### Višeorganska bolest

Uz respiratorne simptome, utvrđeno je postojanje višeorganske zahvaćenosti uključujući deficijenciju stanične imunosti, aktivacije koagulacije, oštećenja miokarda te oštećenja jetre i bubrega (5, 9). Rad u *Lancetu* ističe da je terapija kisikom bila potrebna u 76% slučajeva, a neinvazivna mehanička ventilacija koristeći masku u 13% slučajeva, dok je invazivna mehanička ventilacija bila potrebna u 4% slučajeva. S druge strane, kontinuirana bubrežna nadomjeska terapija (CRRT) tijekom koje se metodom izvantjelesne cirkulacije nadomješta oštećena funkcija bubrega tijekom 24 sata bila je potrebna u 9% oboljelih, dok je u kod 3% bila potrebna izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO). U ukupno 71% oboljelih uvedena je antibiotska terapija zbog bakterijske superinfekcije, u 15% terapija protiv gljivičnih infekcija, a u 75% antivirusna terapija. Glukokortikoidi su uvedeni u 19% slučajeva, dok su intravenozni imunoglobulini ordinirani u 27% slučajeva (11). Kod oboljelih koji su razvili i upalu pluća u 52% slučajeva bila je povišena sedimentacija, u 63% serumski feritin, a u 86% i C-reaktivni protein. Ostali nalazi krvne slike su pokazivali šarolikost, od sniženih vrijednosti leukocita (9% oboljelih), povišenih vrijednosti leukocita (24% pacijenata), 38% pacijenata imalo je povišene vrijednosti neutrofila, niz pacijenata pokazivao je znakove oštećenja jetre s povišenjem vrijednosti tipičnih jetrenih enzima. Konstantni nalazi ipak govore u prilog da su limfociti u teže oboljelih niži u odnosu na one s blažom kliničkom slikom. Povišene vrijednosti troponina, koje sugeriraju oštećenje miokarda, znatno su više kod teže oboljelih, a primijećeno je i znatno povišenje CRP u tih bolesnika što sugerira pojavnost akutne upale. U radu u kojem su autori analizirali 41 oboljelog, ističu da su povišene vrijednosti troponina, ubrzan rad srca (tahikardija), niska

gustoća epikardijalnog masnog tkiva (mjereći CT-om) primijećeni u oboljelih od COVID-19 koji imaju težu kliničku sliku ili su u kritičnom stanju (12). Nedavno objavljena multicentrična studija koja je analizirala razloge smrti 68 umrlih od infekcije utvrdila je da je njih 53% umrlo zbog zatajenja pluća, 7% zbog zatajenja srčanog mišića, a 33% zbog kombinacije obaju događaja (13). Druga studija koja je analizirala 41 oboljelog, posebno prateći stanje epikardijalnog masnog tkiva kompjuteriziranom tomografijom, vrijednosti srčanog troponina (unutarstanični protein bitan za regulaciju mišićne kontrakcije) te srčane frekvencije, jasno ukazuje da je u oboljelih s blagim i umjerenim kliničkim simptomima oštećenje srca vrlo rijetko, dok je vrlo često u onih s teškom kliničkom slikom te je stoga važno u tih pacijenata poseban naglasak staviti na liječenje srčanih komplikacija. Jedna od komplikacija je pojavnost aritmija, posebice atrijske fibrilacije kao i povišene frekvencije rada srca sve do 160 otkucaja u minuti (12).

### Razvoj cjepiva

Razvoj učinkovitog cjepiva je dugotrajan proces o kojem najbolje svjedoči podatak da 17 godina nakon pojave SARS-a i MERS-a ono još nije proizvedeno. Ipak, činjenica je da svijet nikada kao do sada nije bio ujedinjen u stvaranju učinkovitog cjepiva, a vodstvo američkog Nacionalnog instituta za alergiju i infektivne bolesti najavilo je da će cjepivo biti gotovo za nešto više od godinu dana. U međuvremenu znanstvenici su već započeli bioinformatičkim metodama analizirati određene regije virusa SARS-CoV koji ima sličnu sekvenciju virusu SARS-CoV-2, s ciljem pronalaska tzv. epitopa koji koje će stimulirati stanični i humoralni imunitet (14).

### Kriteriji izliječenosti

Različite zemlje i ekspertne grupe donijele su smjernice kojima se određuje izliječenost pacijenta. Prema smjernicama Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti pacijent se smatra izliječenim ako zadovoljava sljedeće kriterije: izostanak povišene tjelesne temperature najmanje 3 dana zaredom, znatno poboljšana respiratorna funkcija u pacijenata koji su razvili sliku respiratornog zatajenja, znakovi smanjenja upalnog infiltrata na CT-u i dva uzastopno negativna nalaza PCR SARS-CoV-2 laboratorijskog testa uzeta u razmaku od dva dana (15). Nakon otpusta predlaže se da pacijenti ostanu 14 dana u kućnoj izolaciji sa što manje kontakta (15).

### Prevenција vezana uz širenje virusa

Jedina prevencija koju danas poznajemo jest vezana uz mjere higijene koje uključuju temeljito pranje ruku, izbjegavanje dodirivanja usta, očiju i nosa neopranim rukama, izbjegavanje kontakta s osobama koje su oboljele od respiratornih infekcija, što manje rukovanja, izbjegavanje putovanja posebice u krajeve koji su epicentri epidemija, izbjegavanje javnih okupljanja... Posebno je važno da sve osobe koje imaju naznake respiratorne infekcije izbjegavaju kontakte s drugima što bi i inače trebao biti obrazac ponašanja. Iznimno učinkovitim mjerom pokazalo se zadržavanje u kućnim izolacijama svih onih za koje epidemiološka služba utvrdi da je to potrebno.

### Prave (provjerene) informacije

Svi moraju shvatiti da se u ovoj fazi zaraza ne može spriječiti, no može se usporiti i tu je odgovornost svih nas. Svaki mjesec usporavanja golemi je dobitak i nikako se ne smije dogoditi eksponencijalno širenje infekcije jer nijedan zdravstveni sustav to ne može izdržati. Nažalost, Italija je najbolji primjer navedenog. Hrvatska je mobilizirana na svim razinama. Zdravstveno osoblje još jednom pokazuje golemu posvećenost i žrtvu u zaustavljanju širenja virusa, a odgovorni za sada pravovremeno obavještavaju javnost o svim mjerama. ●