



IMMUNOPATOLOGIA I POWIKŁANIA PŁUCNE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM SARS-COV-2. CZY MOGĄ NAM POMÓC ROŚLINY?

Immunopathology and pulmonary complications
associated with SARS-CoV-2 virus infection.
Can plants help us?



Bogdan Hajduk¹, Barbara-Joanna Bałań², Marta Stelmasiak³, Sławomir Lewicki^{3, 4}

1. TS Klinika Przychodnia Diagnostyki i Terapii Chorób Serca, Płuc i Naczyń, Centrum Leczenia Przewlekłego, Polska
2. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych Alergologii i Immunologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
3. Katedra Medycyny, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Polska
4. Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt PAN, Polska

Barbara-Joanna Bałań – 0000-0001-6704-0806

Marta Stelmasiak – 0000-0002-4644-4147

Sławomir Lewicki – 0000-0002-0539-0680

Streszczenie: W czasie trwania pandemii wirusa SARS-CoV-2, która rozpoczęła się w 2019 r., zaobserwowano, że zdecydowana większość ludzi ma łagodny obraz kliniczny lub przechodzi chorobę COVID-19 całkowicie bezobjawowo. Jednak około 10% osób zakażonych wirusem będzie miało ciężki, potencjalnie śmiertelny przebieg kliniczny związany z hiperzapaleniem, uszkodzeniem śródbłonna naczyń, zmianami zakrzepowymi i uszkodzeniem płuc. Do oceny prognostycznej i rokowniczej przebiegu COVID-19 konieczne jest poznanie mechanizmów immunologicznych indukowanych po infekcji. Znajomość immunopatologii zakażenia jest niezbędna dla opracowania skutecznej terapii immunomodulującej. W pracy opisano wybrane immunomodulatory pochodzenia roślinnego, które mogą wykazywać działanie prewencyjne i łagodzące objawy choroby COVID-19.

Abstract: During the SARS-CoV-2 virus pandemic, which began in 2019, it has been observed that the vast majority of people have a mild clinical picture or asymptomatic COVID-19. However, approximately 10% of individuals infected with the virus will have a severe, potentially fatal clinical course associated with hyperinflammation, vascular endothelial damage, thrombotic complications and lung injury. To predict and make prognoses about course of COVID-19, it is necessary to understand the immunologic mechanisms induced after the infection. Knowledge of the infection immunopathology is essential for development of effective immunomodulatory therapy. The paper describes selected plant-derived immunomodulators that may exhibit preventive and soothing effects on COVID-19 disease symptoms.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, immunopatologia, uszkodzenie płuc, fitoimmunomodulatory.

Key words: lung damage, immunopathology, COVID-19, SARS-CoV-2, phytoimmunomodulators.

DOI 10.53301/lw/147770

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.12.2021

Zaakceptowano do druku: 28.03.2022

Autor do korespondencji:

Marta Stelmasiak
Katedra Medycyny, Wydział Nauk Medycznych i Nauk
o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny
im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu
e-mail: mjestelmasiak@gmail.com
tel.: 669346189

Wstęp

Pod koniec grudnia 2019 r. w Wuhan zidentyfikowano pierwszego pacjenta zakażonego wirusem SARS-CoV-2. Nowy koronawirus wywołujący chorobę COVID-19 okazał się wysoce zakaźny i w krótkim czasie rozprzestrzenił się, wywołując pandemię. Wirus okazał się zdolny do mutacji, co utrudnia opracowanie skutecznej terapii oraz profilaktyki szczepiennej zakażenia. Według klasyfikacji WHO wyróżnia się pięć wariantów SARS-CoV-2, należących do kategorii VOC (*Variants of Concern* – warianty wywołujące niepokój): Alfa, Beta, Gamma, Delta i Omikron

oraz kilka innych wariantów klasyfikowanych do dwóch niższych kategorii VOI (*Variants of Interest* – wariant wart zainteresowania) i VUM (*Variants Under Monitoring* – warianty pod obserwacją). Obecnie trwa piąta fala pandemii. Mimo opracowania kilku algorytmów leczenia nadal trwają badania nad nowymi możliwościami profilaktyki i terapii zakażenia.

Budowa SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) jest wirusem zawierającym jednoniciową cząstkę

RNA (ssRNA) i należącym do grupy betakoronawirusów. Prawdopodobnie pochodzi od wirusów zwierzęcych (nie-teropde, łuskowce) ponieważ wykazuje ponad 90% podobieństwo łańcucha nukleotydów, chociaż nie jest do końca jasne, w jaki sposób nastąpiło przeniesienie infekcji na człowieka. Wirus ten przenosi się drogą kropelkową, wywołuje chorobę ogólnoustrojową jaką jest COVID-19. U niektórych chorych wywołuje ciężkie zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), wymagający zastosowania wentylacji mechanicznej. Porównano także strukturę SARS-CoV-2 z SARS-CoV-1 i MERS (*Midle East respiratory syndrome* – bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej), gdzie podobieństwo wynosi odpowiednio ponad 70% i 50% [1, 2].

SARS-CoV-2 jest wirusem osłonkowym, a jego genom stanowi jednoniciowe RNA. Każdy wirion ma średnicę od 60-140 nm i jest otoczony wypustkami (*spikes*), których długość wynosi 9-12 nm. Długość genomu wirusa wynosi od 29867 do 29903 nukleotydów, co powoduje, iż jest on, podobnie jak w przypadku innych koronawirusów, jednym z największych wirusów RNA, zarówno pod względem długości genomu, jak i rozmiaru wirionu. Genom SARS-CoV-2 koduje białka niestrukturalne (*nonstructural proteins* – nsp, potrzebne do replikacji), strukturalne oraz pomocnicze (*accessory proteins*) [3].

Podobnie do innych koronawirusów SARS-CoV-2 ma cztery białka strukturalne:

- S (*spike*) – białko fuzyjne, czyli glikoproteina powierzchniowa, która jest odpowiedzialna za interakcję z receptorem na powierzchni komórek,
- E (*envelope*) – białko płaszczka, odpowiadające m.in. za formowanie wirionów,
- M (*membrane*) – białko błonowe, membranowe, czyli główne białko macierzy wirusa,
- N (*nucleocapsid*) – białko nukleokapsydu, które pełni funkcję ochronną dla dużej cząsteczki RNA, a także uczestniczy w modyfikacji procesów komórkowych oraz replikacji wirusa.

Mechanizmy fuzji komórkowej i replikacji

Cztery białka strukturalne wirusa SARS-CoV-2 – S, M, N i E – mają zasadnicze znaczenie w jego namnażaniu i zakaźności. Białko N stabilizuje RNA wirusa, a białka S, E i M wspólnie budują otoczkę wirusa. Ponadto białko S odpowiada za łączenie się wirusa z błoną komórkową komórki gospodarza i jest głównym immunogenem wirusa. Białko S znajduje się na powierzchni otoczki wirusowej i tworzy charakterystyczne kolce składające się z dwóch typów glikoprotein, które oznaczają się jako podjednostki S1 i S2 [4]. Podjednostka S1 pośredniczy w procesie wiązania z receptorem powierzchniowym komórki gospodarza a podjednostka S2 w fuzji z jej błoną komórkową. W procesie wnikania do komórek gospodarza wirus wykorzystuje białko S, którym przyłącza się do receptora ACE2 (konwertaza angiotensyny II – *angiotensin converting enzyme*). Receptory ACE2 rozmieszczone są głównie w płucach (pneumocyty 2 typu) a także w nosogardzieli, jelitach, układzie sercowo-naczyniowym, OUN. Rozkład ten decyduje o różnorodności objawów choroby. Wykazano eksperymentalnie, że wirus może namnażać się nie tylko w obrębie płuc, ale

również w komórkach nabłonka jelit (enterocytach), nerkach oraz naczyniach krwionośnych [5]. Zablockowanie ACE2 prowadzi do kumulacji angiotensyny II i zmniejszenia wytwarzania angiotensyny 1-7. Prawdopodobnie, wirus bezpośrednio przez kumulację angiotensyny II indukuje ekspresję TGF- β , która ma działanie profibrotyczne. Z kolei angiotensyna 1-7 ma działanie antyproliferacyjne i zapobiega uszkodzeniu płuc. Białko ACE2 nie jest jedynym receptorem, który wirus wykorzystuje do fuzji komórkowej [6]. Oprócz białka ACE2 istotnym czynnikiem patogenezy CoV-2 jest enzym – przebłonowa proteaza serynowa 2 (*transmembrane serine protease 2* – TMPRSS2), który obok ACE2 został przez naukowców uznany za kluczowy w procesie wnikania do komórek gospodarza. Proteaza TMPRSS2 aktywuje proces fuzji komórkowej z białkiem S wirusa SARS-CoV-2 oraz indukuje formację syncytium [7]. Sugeruje się, że blokowanie TMPRSS2 może być kluczową strategią leczenia pacjentów z COVID-19 [8, 9].

Wirus SARS-CoV-2 może kolonizować i atakować:

- układ oddechowy – powodując w ciężkich przypadkach ostre atypowe zapalenie płuc oraz ARDS,
- układ nerwowy – wywołując objawy neurologiczne, jak ból głowy, nudności, uczucie splotania, zaburzenia świadomości a w ciężkich przypadkach choroby naczyniowo-mózgowe. Wywołuje utratę węchu i smaku, co jest spowodowane atakowaniem receptorów węchowych i smakowych – to jeden z ważniejszych objawów diagnostycznych zakażenia,
- układ pokarmowy – powodując między innymi biegunkę i wymioty; badania wykazały obecność wirusa w kale,
- układ moczowy – wywołując powikłania, takie jak ostre uszkodzenie nerek; badania wykazały obecność wirusa w moczu pacjentów,
- układ krwionośny – uszkadza komórki śródbłonna naczyń, przyczyniając się do ostrej niewydolności krążenia i serca, wywołuje limfopenię oraz może powodować: małopłytkowość i leukocytozę z podwyższonym poziomem CRP i LDH; genom wirusa był znajdowany w mięśniu sercowym,
- wątrobę – badanie histopatologiczne narządów 11 zmarłych pacjentów z COVID-19 wykazało stłuszczenie wątroby u wszystkich pacjentów. Próbkę wątroby pacjentów wykazywały również przewlekłe przekrwienie, stwierdzono różne formy martwicy hepatocytów oraz proliferację guzkową.

Uszkodzenie płuc

Infekcja wirusem jest niespecyficzna i może przebiegać bezobjawowo lub z łagodnymi objawami, a pierwotnym szlakiem zakażenia jest najczęściej układ oddechowy. Czynniki kolonizacji nie są jednak do końca poznane. Charakterystyczne objawy różnią się w zależności od wariantu wirusa, jednak najczęściej są to: objawy grypopodobne, wysoka gorączka, bóle kostno-stawowe, zmniejszenie koncentracji, wymioty, biegunki, utrata węchu, smaku, kaszel, gorączka, duszność, spadek saturacji krwi. W przypadku wariantu delta charakterystyczne są zaburzenia słuchu [12].

Okres inkubacji, czyli czas od zakażenia wirusem do momentu wystąpienia choroby, wynosi do 14 dni.

Po wniknięciu wirusa do komórek następuje uwolnienie mediatorów zapalnych, a proces ten, przy znacznym nasileniu, został określony jako burza cytokinowa. Działanie cytokin wywołuje objawy ogólne i miejscowe. W skrajnych przypadkach SARS-CoV-2 może doprowadzić do infekcji ogólnoustrojowej (wiremii i sepsy). Na terenie płuc pojawiają się kolejno następujące zmiany:

- zwiększenie przepuszczalności bariery włośniczkowo-pęcherzykowej prowadzące w krańcowy nasileniu do obrzęku płuc i ostrej niewydolności oddychania,
- uszkodzenie pęcherzyków płucnych – złuszczenie uszkodzonych pneumocytów i tworzenie się błon szklistych,
- zaawansowane zmiany zapalne,
- procesy naprawcze mogące powodować zmianę architektury śródmiąższu i jego włóknienie, czego wynikiem jest upośledzenie dyfuzji gazów przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową.

Równoległe do opisywanych zmian dochodzi do zakrzepicy w drobnych naczyniach płucnych. Zmniejszenie produkcji angiotensyny 1-7, silna reakcja zapalna (tzw. burza cytokinowa), uszkodzenie śródbłonna, być może przytłumienie fibrylizy, a także prawdopodobnie bezpośrednie działanie wirusa na składowe układy hemostazy zwiększają potencjał trombogenny i prowadzą do zakrzepicy – głównie w drobnych naczyniach płucnych – zarówno tętnicznych, jak i żylnych. Zakrzepica może rozwijać się także w innych lokalizacjach, co w dalszej fazie choroby może prowadzić do uszkodzeń narządowych [10].

Parametry hemostazy przypominają zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation – DIC*), chociaż przy zmianach głównie w mikrokrążeniu płucnym proponowane są określenia: płucna koagulopatia wewnątrznaczyniowa lub koagulopatia w przebiegu COVID-19 (*COVID-19 associated coagulopathy – CAC*). Zakrzepcy występują również w naczyniach żylnych i tętnicznych innych narządów, co może prowadzić do ich uszkodzenia. Obserwuje się także, częstsze niż w innych infekcjach, występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. U części chorych zmiany zapalne obejmują również oskrzela, niekiedy opłucną [11].

Molekularne i immunologiczne podstawy powyższych uszkodzeń opisano poniżej.

Powikłania COVID-19

Większość pacjentów po przechorowaniu COVID-19 wraca do zdrowia i normalnej aktywności. W części przypadków (około 10%), zwłaszcza tych z ciężkim przebiegiem infekcji, objawy kliniczne choroby mogą się utrzymywać przez wiele tygodni a nawet miesięcy. Po przebyciu zakażenia pacjenci często uskarżają się na powikłania, takie jak: zaburzenia koncentracji, określane jako mgła covidowa, zapalenie serca, tachykardię, osłabienie, wzrost ciśnienia tętniczego, zapalenie naczyń. W niewielkim odsetku, niejasne jest obecnie jak dużym, dochodzi do trwałych następstw choroby. Utrzymywanie się objawów po chorobie najczęściej dotyczy starszych osób i/lub z chorobami współistniejącymi. Jednak nawet u młodych osób, wcześniej zdrowych

i początkowo bezobjawowych lub z łagodnym przebiegiem COVID-19, mogą się pojawić późne lub długotrwałe objawy [13].

Objawy COVID-19 ustępują zwykle po 2-6 tygodniach, a na ten czas ma wpływ m.in. ciężkość przebiegu choroby. Wydłużony powrót do zdrowia może mieć związek z przedłużającą się wiremią, ponownym zakażeniem, znaczną reakcją zapalną, nadkażeniem bakteryjnym. Wg WHO w 10-15% przypadków COVID-19 ma przebieg ciężki, w 5% – krytyczny a śmiertelność wynosi ok. 2-3% (CFR – *case fatality rate*, czyli liczba zgonów na zarejestrowane przypadki zachorowania). W badaniu przeprowadzonym na 143 pacjentach leczonych szpitalnie – po dwóch miesiącach od choroby prawie połowa z nich zgłaszała ograniczenie tolerancji wysiłku [14].

Następstwa płucne w przebiegu COVID-19

Jak już wspomniano, COVID-19 jest chorobą ogólnoustrojową, ale o losie chorych decydują głównie zmiany w płucach. Radiologiczne badania obrazowe pozwalają na ocenę rozległości i zaawansowania zmian w płucach. Należy podkreślić, że podstawowym badaniem wykorzystywanym rutynowo do tej oceny jest RTG klatki piersiowej. Badanie TK klatki piersiowej powinno być zarezerwowane do przypadków utrzymywania się przewlekłych dolegliwości ze strony układu oddechowego i/lub długo-trwałe zaawansowanych zmian w miąższu i/lub naczyniach płucnych. W spektrum zmian płucnych w przebiegu COVID-19 możemy wyróżnić:

- prawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej lub z niewielkimi zmianami przy przebiegu bezobjawowym,
- cechy atypowego, śródmiąższowego zapalenia płuc u pacjentów bez niewydolności oddychania,
- cechy atypowego, śródmiąższowego zapalenia płuc, bardziej nasilone o różnym stopniu zaawansowania, prowadzące do niewydolności oddechowej a w krańcowej postaci do ARDS,
- dodatkowe zmiany wynikające z koinfekcji bakteryjnych, zająć opłucnej czy zatorowości płucnej. Przy rozległym zapaleniu płuc niekiedy występuje odma opłucnowa.

Oceniając zaburzenia czynnościowe płuc zwraca się uwagę, że najczęstszym zaburzeniem jest zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenku węgla TLco – stwierdzone u około 40% chorych. Zaburzenie to ulega poprawie w okresie do 12 miesięcy po chorobie. Z kolei najczęstszym zaburzeniem mechaniki oddychania jest restrykcja (około 15%), prawie dwa razy rzadziej stwierdza się obturację (około 7%), ponadto stwierdza się zmiany w obrazie radiologicznym płuc [15].

Podstawowym objawem upośledzonej dyfuzji gazów w płucach, a także mikrozakrzepicy naczyń płucnych, jest pojawienie się duszności. Przy zmianach niewielkich lub średnio nasilonych może to być tylko duszność przy większych wysiłkach. Wraz ze zwiększeniem rozległości zmian w płucach ograniczenie tolerancji wysiłku jest coraz większe, aż w końcu dochodzi do duszności spoczynkowej, w skrajnie ciężkich przypadkach przebiegających z niewydolnością oddychania. U części chorych pojawiają się objawy związane ze stanem zapal-

nym oskrzeli. Mogą występować od początku choroby i z różnym nasileniem utrzymywać się przez wiele tygodni czy miesięcy albo pojawiać się w późniejszym okresie. Możemy je podzielić na:

- przewlekające się zapalenie oskrzeli – kaszel suchy i/lub połączony z wykrztuszaniem śluzowej lub śluzowo-ropnej wydzieliny głównie rano; zmniejszenie tolerancji wysiłku,
- objawy wynikające z nadreaktywności oskrzeli i bronchoobturacji – suchy kaszel, często przez całą dobę z nasileniem się w godzinach nocnych, świsty, napadowa duszność spoczynkowa, duszność wysiłkowa połączona ze świstami i/lub suchym kaszlem,
- kombinacja powyższych objawów.

Przewlekające się zapalenie oskrzeli częściej pojawia się u osób palących papierosy albo mających takie epizody po wcześniejszych infekcjach. Objawy astmatyczne mogą pojawić się po raz pierwszy w życiu, bądź występowały wcześniej epizodycznie lub przez dłuższy czas. U pacjentów z przewlekłymi chorobami oskrzeli (POChP, astma oskrzelowa) może dojść do nasilenia ich dolegliwości. Rzadziej występują bóle w obrębie klatki piersiowej, a część z nich ma charakter opłucnowy [16].

Immunopatologia

Zarówno swoista, jak i nieswoista odpowiedź immunologiczna odgrywają istotną rolę w infekcji SARS-CoV-2. Pierwsza faza infekcji wirusa, związana z jego replikacją, powoduje bezpośrednie uszkodzenie tkanek w wyniku namnażania i uwalniania wirusa. Wzorce molekularne uszkodzenia komórek (*damage-associated molecular pattern* – DAMP) oraz wzorce molekularne patogenów (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP) uwalniane z zainfekowanych komórek powodują aktywację odpowiedzi immunologicznej związanej z rekrutacją limfocytów T, B, monocytów i neutrofilii [17]. Towarzyszy temu uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak: czynnik martwicy nowotworu- α (*tumor necrosis factor alpha* – TNF α), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), interleukiny 1, 2, 6, 7, 8, 12 (*interleukins* – IL), białkowy chemoatraktant monocytów typ 1 (*monocyte chemotactic protein* – MCP1), białko zapalne makrofagów typ 1 alfa (*macrophage inflammatory protein* – MIP) i interferon- γ (*interferon* – IFN). Nadmierne wydzielanie tych cytokin może prowadzić do burzy cytokinowej, która jest wysoce niebezpieczna dla organizmu i jest charakterystyczna dla ciężkiego przebiegu COVID-19 [18]. Wirus może także unikać nadzoru immunologicznego w organizmie [19] poprzez wytwarzanie protein mogących tłumić odpowiedź przeciwwirusową w organizmie gospodarza np. białka niestrukturalne (*non-structural proteins* – nsp), aktywując inflamasom np. białko otwartej ramki odczytu typ 3a (*open reading frame* – orf) lub wytwarzając białka będące antagonistami INF typu I np. białka otwartej ramki odczytu typ 6 i 9b (Orf6, Orf9b). Taki schemat działania widoczny jest głównie w skąpoobjawowym lub bezobjawowym przebiegu COVID-19, w których to nie obserwuje się zmian w płucach charakterystycznych dla ciężkiego przebiegu tej choroby.

Indukcja burzy cytokin

Odpowiedź organizmu na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wykazuje pewne podobieństwa do odpowiedzi na zakażenie wirusem grypy. Wykazano podwyższenie liczby komórek wydzielających swoiste przeciwciała ASC, limfocytów pomocniczych grudkowych TFH, aktywowanych limfocytów CD4+ i CD8+ wraz z przeciwciałami IgM i IgG wiążącymi koronawirusa SARS-CoV-2. Schemat odpowiedzi immunologicznej może być przydatny przy prognozowaniu przebiegu choroby, opracowaniu szczepionki lub leków łagodzących przebieg choroby [20].

W innych badaniach wykazano, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 wywołuje w organizmie aktywację limfocytów T CD4+, które następnie różnicują się w komórki limfocytów Th1 i wydzielają czynnik GM-CSF. Cytokiny te indukują powstawanie prozapalnych monocytów CD14+CD16+ z wysoką ekspresją cytokin IL-6, co przyspiesza rozwój zapalenia płuc i odgrywa rolę w zwiększeniu ryzyka śmiertelności. Mając na uwadze, że u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 zaobserwowano dużą liczbę nacieków zapalnych w płucach, naukowcy sugerują, że wspomniane wcześniej nieprawidłowe patogenezy komórki Th1 i monocyty zapalne mogą dostać się w ogromnej liczbie do krążenia płucnego i odgrywać szkodliwą rolę immunologiczną, prowadząc do zaburzeń czynności płuc a nawet śmierci klinicznej. Z tego powodu autorzy badania sugerują, że przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw GM-CSF lub IL-6 mogą skutecznie blokować burzę cytokinową i stanowić obiecującą terapię pacjentów z ostrym przebiegiem COVID-19 [21].

Główną przyczyną śmierci u pacjentów w przebiegu COVID-19 jest zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Jednym z głównych mechanizmów występujących w ARDS jest niekontrolowana, systemowa odpowiedź zapalna w postaci burzy cytokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β itp.) oraz chemokiny (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10), co prowadzi w konsekwencji do uszkodzenia śródbłonna naczyń. Uszkodzenie śródbłonna w drogach oddechowych prowadzi do niewydolności oddechowej, zaś uszkodzenie śródbłonna w układzie krwionośnym może być przyczyną zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, co prowadzi do niewydolności wielu organów a w konsekwencji do śmierci [22].

Oslabienie układu odpornościowego

Wirus SARS-CoV-2 infekuje limfocyty typu T, B i komórki NK oraz inicjuje lub promuje apoptozę limfocytów, co jest obserwowane w leukogramie jako limfopenia. Wyjaśnia to, dlaczego u pacjentów zainfekowanych SARS-CoV-2 po fazie prozapalnej następuje etap supresji immunologicznej, który jest związany z trwałym i znaczącym zmniejszeniem liczby limfocytów obwodowych, głównie typu T CD4 i CD8. Zmniejszenie liczby limfocytów T w przebiegu COVID-19 jest silnie skorelowane ze zwiększonym stanem zapalnym. U chorych z ostrym przebiegiem choroby obserwuje się również znaczne zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych [23] odpowiedzialnych za wyciszenie reakcji układu immunologicznego. Zmniejszeniu liczby limfocytów może towarzyszyć również osłabienie ich funkcji, co zostało wykazane w pracach

Cossarizza i inni 2020 [24] oraz Diao i inni 2020 [25]. Do tej pory nie jest znany mechanizm, w którym zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wpływa na liczebność limfocytów. Wiadomo, że limfocyty nie wykazują ekspresji ACE2, więc nie mogą być w ten sposób zakażone [26]. Określenie potencjalnego mechanizmu dostarcza badanie Xiong i inni, wykonane na popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, w których wykryto zmiany w ekspresji genów związanych z apoptozą i szlakami sygnałowymi P53, co sugeruje, że spadek liczby komórek jednojądrzastych krwi obwodowej może być spowodowany wzrostem programowanej śmierci komórki [27].

Schemat badań kontrolnych

Z własnych obserwacji wynika, że u większości chorych z COVID-19 zmiany płucne ustępują po 3-6 miesiącach, chociaż nie zawsze koreluje to z poprawą stanu czynnościowego płuc.

Sposób postępowania uzależniony jest od ciężkości przebiegu choroby (stanu początkowego i utrzymywania się objawów odległych) oraz rozległości zmian płucnych. Przy przebiegu lekkim, u pacjentów bez dolegliwości i bez zmian płucnych, postępowanie diagnostyczno-lecnicze może zostać zakończone. Co prawda zalecenia nie nakładają obowiązku laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia przy lekkim przebiegu choroby, jednak pacjenci często wykonują testy we własnym zakresie, bądź z obowiązku epidemiologicznego, np. celem skrócenia kwarantanny. W tej grupie chorych nie podejmuje się leczenia innego niż objawowe (m.in. przeciwbólowe, przeciwgorączkowe). Przy utrzymywaniu się dolegliwości w tej grupie chorych, a także u pacjentów z zapaleniem płuc i lekkim oraz umiarkowanie-ciężkim przebiegiem klinicznym, wskazana jest kontrola najpóźniej po trzech miesiącach. Powinna polegać na przeprowadzeniu badania przedmiotowego i podmiotowego oraz wykonaniu radiogramu klatki piersiowej. U pacjentów po zatorowości płucnej konieczna jest ocena wyników początkowego leczenia i utrzymujących się czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz sprawdzenie wskazań do dalszego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. W przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem zapalenia płuc – leczonych szpitalnie – zaleca się wstępną ocenę po 4-6 tygodniach po opuszczeniu szpitala, a po około trzech miesiącach kontrolę opisaną powyżej. Przy stwierdzeniu istotnych nieprawidłowości i utrzymywaniu się dolegliwości ze strony układu oddechowego po tym okresie, wskazana jest ocena czynności płuc i poszerzenie diagnostyki. W zależności od uzyskanych wyników należy rozważyć skierowanie pacjentów do placówek zajmujących się chorobami śródmiąższowymi płuc lub nadciśnieniem płucnym [28].

Leczenie zakażenia SARS-CoV-2. Czy mogą nam pomóc rośliny?

Pandemia SARS-CoV-2 spowodowała, że świat nauki zaczął poszukiwać substancji, które zmniejszałyby narażenie na zakażenie, a w przypadku wystąpienia objawów chorobowych zmniejszały ich nasilenie i skutecznie broniły przed ostrym przebiegiem COVID-19 (związanym z wystąpieniem burzy cytokinowej) i poważnym uszkodzeniem płuc. W początkowej fazie pandemii testowane

były różnego typu preparaty, zarówno farmakologiczne, jak i te pochodzenia naturalnego. Początkowo najlepszym wyborem wydawały się leki przeciwwirusowe, takie jak: remdesiwir, lopinawir, rytonawir lub fawipirawir [29]. Testowano również m.in. antybiotyki (aztromycynę), leki przeciwmalaryczne (chlorochina i hydrochlorochina) [30]. W Polsce dwie terapie zakażeń SARS-CoV-2 zyskały popularność: pierwsza związana z lekiem stosowanym w leczeniu stwardnienia rozsianego – amantadyną [31] oraz terapia z wykorzystaniem osocza ozdrowieńców [32]. W przebiegu dwóch lat pandemii udało się określić skuteczność działania wielu preparatów, które w dużym stopniu są w stanie zmniejszać powikłania kliniczne wywołane zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Należą do nich leki przeciwwirusowe (remdesiwir, paxlovid), leki na bazie przeciwciał monoklonalnych (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, tixagevimab/cilgavimab) czy inhibitor kinaz janusowych (*Janus-activated kinases* – JAK) (Olumiant) [33].

Większość preparatów o udowodnionym działaniu klinicznym w terapii zakażenia SARS-CoV-2 jest dosyć dobrze opisana w literaturze w Polsce (m.in. wytyczne Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Medycyny Rodzinnej, Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych lub Agencji Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji). W niniejszej pracy chcielibyśmy podjąć temat mniej opisany a związany z możliwością zastosowania w terapii zakażenia SARS-CoV-2 związków pochodzenia roślinnego.

W medycynie tradycyjnej istnieje wiele roślin, których aktywne biologicznie składniki wpływają na procesy wnikiwania, replikacji wirusa w komórkach gospodarza lub stymulują układ immunologiczny do skutecznej odpowiedzi na zakażenie. Poniżej przedstawiono dwa gatunki roślin, które ze względu na skład substancji biologicznie aktywnych oraz ich przeciwwirusowe działanie mogłyby być stosowane w każdym etapie COVID-19. Należą do nich rośliny z gatunku jeżówka (*Echinacea*) oraz różeniec (*Rhodiola*).

Jeżówka (*Echinacea*) – jest rośliną należącą do gatunku z rodziny astrowatych. Istnieją trzy gatunki *Echinacea* posiadające właściwości lecznicze, należą do nich: *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida* oraz *Echinacea angustifolia*. Preparaty na bazie *Echinacea* przyczyniają się do skrócenia częstości występowania różnego rodzaju infekcji oraz przeziębień. Dzieje się to za sprawą występujących w niej składników aktywnych, polisacharydów, alkaloidów, pochodnych kwasu kawowego oraz proteoglikanów, które wykazują właściwości immunomodulujące, przeciwwirusowe, antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne [34]. Polisacharydy, a zwłaszcza arabinogalakty, aktywują makrofagi i działają cytotoksycznie przeciwko komórkom nowotworowym [35, 36]. Składniki aktywne występujące w *Echinacea* wykazują również działanie przeciwutleniające. W przypadku wirusów grypy badania wykazały, że rozpoczęcie przyjmowania jeżówki zaraz po wystąpieniu pierwszych objawów chorobowych znacznie skraca czas rekonwalescencji i łagodzi przebieg kliniczny choroby. Badania potwierdziły przeciwwirusowe działanie jeżówki w zakażeniach wywołanych wirusami grypy: H5N1, H1N1 oraz H7N7. W przypadku wirusa SARS-CoV-2 sugeruje się użycie jeżówki na różnych etapach

choroby. W działaniu profilaktycznym jeżówka, ze względu na zawartość kaemperolu i kwercetyny oraz kwasu kawowego, ma działanie blokujące wobec receptorów wykorzystywanych przez wirusa do wnikania do komórki [37, 38]. Do tej pory nie wykazano bezpośrednich właściwości przeciwwirusowych wyciągów z jeżówki purpurowej w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2. Suplementacja tą rośliną może być jednak skuteczną bronią w leczeniu COVID-19 poprzez bezpośredni wpływ na poziom wydzielanych cytokin. Wykazano bowiem, że suplementacja jeżówką powoduje zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych (głównie IL-1, -6 -8 i TNF- α), które są kluczowymi cytokinami występującej w trakcie ciężkiego przebiegu COVID burzy cytokinowej [39]. Jednocześnie, w niektórych badaniach osób suplementowanych jeżówką, zauważono zwiększenie stężenia przeciwzapalnych cytokin: IL-10 i TGF- β wykazujących silne działanie immunosupresyjne [40].

Różeniec – rodzaj *Rhodiola* (rodzina *Crassulaceae*) składa się z ponad 200 gatunków, z których ponad 20 wykazuje właściwości lecznicze. Rośliny z tego rodzaju są stosowane w tradycyjnej medycynie w Azji i Europie, jako leki tonizujące, adaptogenne, przeciwdepresyjne i przeciwzapalne. Ekstrakty z tych roślin wykazują także korzystne działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i immunomodulacyjne [41, 42]. Ekstrakty z roślin *Rhodiola* suplementowane przez 7 dni zmniejszają rozmiar infekcji u myszy, które zostały zakażone *Pseudomonas aeruginosa*. Obserwowano u tych myszy istotne zwiększenie liczby leukocytów we krwi oraz zwiększenie ich aktywności metabolicznej [43]. Ekstrakty z roślin rodzaju *Rhodiola* wykazują również bezpośrednie działanie przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne w stosunku do wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) i *Mycobacterium tuberculosis* [44, 45]. Obecnie opracowywanych jest kilka nowych terapii klinicznych opierających się na zdolnościach wyciągów z roślin gatunków *Rhodiola* do stymulowania układu odpornościowego. Podobnie jak w przypadku jeżówki pozytywne działanie ekstraktów z różenia może być wielokierunkowe. W ekstraktach z *Rhodioli* zawarte są kaemperol i kwercetyna, które – jak wspomniano wcześniej – mogą blokować przyłączanie się wirusa do komórek. Nie ma do tej pory informacji, czy ekstrakty z różenia mogą bezpośrednio wpływać na namnażanie się wirusa SARS-CoV-2, jednakże, tak jak jeżówka, mogą wpływać na sekrecję cytokin pro- i przeciwzapalnych. W 2021 r. Wang i wsp. w analizie ścieżek *in silico* wykazali, że bioaktywne polifenole (głównie kwercetyna) obecne w ekstrakcie z *Rhodiola crenulata*, są silnie powiązane z odpowiedzią przeciwzapalną i powinny zmniejszać sekrecję cytokin prozapalnych, takich jak: IL-6, IL-1B i TNF- α [46]. Także inny polifenol – salidrozyd – istotnie zmniejszał stężenie cytokin prozapalnych: IL-6, TNF- α , MCP-1, STAT-3 and NF- κ -B2 [47, 48]

Piśmiennictwo

- Holmes E, Goldstein C, Rasmussen S. A, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, 2021
- Wang H, Li X, Li T, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2., *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2020; 1-7
- Zeng W, Liu G, Ma H, et al. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and*

- biophysical research communications*, 2020; 527 (3), 618-623
- Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal K. E, et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell*, 2020; 183 (3), 739-751
- Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, 2020; 181 (4), 905-913
- Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020; 117 (21), 11727-11734
- Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature communications*, 2020; 11 (1), 1-12
- Harrison C, Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nature biotechnology*, 2020; 38 (4), 379-381
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2), 271-280
- Iba T, Levy J. H, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020; 18 (9), 2103-2109
- Becker R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020; 1
- Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2: what do we know? *Ear, Nose & Throat Journal*, 2020
- Weiss P, Murdoch D. R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet*, 2020; 395 (10229), 1014-1015.
- Wang D, Li R, Wang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC infectious diseases*, 2020; 20 (1), 1-9
- Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology*, 2021; 211746
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 2020; 92 (10), 1915-1921
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*, 2021
- Pedersen S.F, Ho Y.C, SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*, 2020; 130 (5): 2202-2205
- Issa E, Merhi G, Panossian B, et al. SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis. *Msystems*, 2020; 5 (3), e00266-20
- Thevarajan I, Nguyen T. H, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature medicine*, 2020; 26 (4), 453-455
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 2020; 7 (6), 998-1002
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020; 10 (2), 102-8
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020; 71 (15): 762-768
- Cossarizza A, Gibellini L, De Biasi S, et al. Handling and processing of blood specimens from patients with COVID-19 for safe studies on cell phenotype and cytokine storm.

- Cytometry Part A*, 2020; 97 (7), 668-673
25. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 2020; 11, 827
 26. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 2020; 395 (10235): 1517-15
 27. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 2020; 9 (1), 761-770
 28. Piotrowski W. J, Barczyk A, Chciałowski A, et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2-Statement of Polish Respiratory Society and Polish Society of Allergology on the treatment of pulmonary complications in patients after SARS-CoV-2 infection. *Alergologia Polska*, 2021; 8 (3)
 29. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines; National Institutes of Health (US): Bethesda (MD), 2021
 30. Rouamba T, Barry H, Ouédraogo E, et al. Safety of Chloroquine or Hydroxychloroquine Plus Azithromycin for the Treatment of COVID-19 Patients in Burkina Faso: An Observational Prospective Cohort Study. *Ther Clin Risk Manag*, 2021; 17, 1187-1198
 31. Bodnar W, Aranda-Abreu G, Slabon-Willand M, et al. The Efficacy of Amantadine Hydrochloride in the Treatment of COVID-19 – a Single-Center Observation Study. *Pol Merkur Lekarski*, 49, 389-393
 32. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Zarębska-Michaluk D, et al. Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19-Experience from Poland: A Multicenter Study. *J Clin Med*, 2020; 10, E28
 33. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-under-evaluation>
 34. Barnes J, Anderson L. A, Gibbons S, Phillipson J. D, Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2005; 57 (8), 929-954
 35. Melchart D, Clemm C, Weber B, et al. Polysaccharides isolated from *Echinacea purpurea* herba cell cultures to counteract undesired effects of chemotherapy – a pilot study. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2002; 16 (2), 138-142
 36. Luettig B, Steinmüller C, Gifford G. E, et al. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1989; 81 (9), 669-675
 37. Berretta A. A, Silveira M. A. D, Capcha J. M. C, De Jong D. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020; 110622
 38. Coelho J, Barros L, Dias M. I, et al. *Echinacea purpurea* (L.) Moench: chemical characterization and bioactivity of its extracts and fractions. *Pharmaceuticals*, 2020; 13 (6), 125
 39. Aucoin M, Cooley K, Saunders P. R, et al. The effect of *Echinacea* spp. on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review. *Advances in integrative medicine*, 2020; 7 (4), 203-217
 40. Dapas B, Dall'Acqua S, Bulla R, Immunomodulation mediated by a herbal syrup containing a standardized Echinacea root extract: a pilot study in healthy human subjects on cytokine gene expression. *Phytomedicine*, 2014; 21 (11): 1406-10
 41. Mishra K. P, Ganju L, Singh S. B. Anti-cellular and immunomodulatory potential of aqueous extract of *Rhodiola imbricata* rhizome. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 34 (3), 513-518
 42. Cui J. L, Guo T. T, Ren Z. X, et al. Diversity and antioxidant activity of culturable endophytic fungi from alpine plants of *Rhodiola crenulata*, *R. angusta*, and *R. sachalinensis*. *PLoS one*, 2015; 10 (3), e0118204
 43. Bany J, Zdanowska D, Skopińska-Różewska E, Sommer E, et al. Experimental immunology The effect of *Rhodiola rosea* extracts on the bacterial infection in mice. *Central European Journal of Immunology*, 2009; 34 (1), 35-37
 44. Zuo G, Li Z, Chen L, Xu X. Activity of compounds from Chinese herbal medicine *Rhodiola kirilowii* (Regel) Maxim against HCV NS3 serine protease. *Antiviral research*, 2007; 76 (1), 86-92
 45. Wong Y. C, Zhao M, Zong Y. Y, et al. Chemical constituents and anti-tuberculosis activity of root of *Rhodiola kirilowii*. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, 2008; 33 (13), 1561-1565
 46. Wang L, Wang Y, Yang W, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on mechanisms of Tibetan Hongjingtian (*Rhodiola crenulata*) in the treatment of COVID-*Journal of medical microbiology*, 2021; 70 (7)
 47. Yin L, Ouyang D, Lin L, et al. Salidroside regulates imbalance of Th17/Treg and promotes ischemic tolerance by targeting STAT-3 in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Archives of Medical Science: AMS*, 2021; 17 (2), 523
 48. Li R, Guo Y, Zhang Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF-κB and MAPK signaling pathways. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20 (5), 1103