

COVID-19 ja sellest põhjustatud sündroomid



Kalle Kisand
laborimediitsiini professor
TÜ kliinilise meditsiini
instituut, sisekliinik

SARS-CoV-2 pandeemia hakkab tasapisi unustusehõlma vajuma, kuid paljude inimeste jaoks pole see võimalik, kuna nad on endiselt haiged. Lühiajaline ja kerge sümptomitega COVID-19 võib mõne jaoks olla pikaajaliste sümptomitega kulgeva haigusseisundi, nn pika COVID-19 algus. Seda sündroomi võib põdeda hinnanguliselt umbes 65 miljonit inimest maailmas.

2019.–2020. aasta SARS-CoV-2 pandeemia oli suur väljakutse kogu ühiskonnale, sh meditsiinisüsteemile. Olukorda kompitseeris see, et informatsiooni infektsiooni kulu ja võimalike järelmite kohta oli väga vähe. Teaduspõhise informatsiooni saamiseks oli vaja käivitada vastavad uuringud kogu maailmas.

Alustasime ülikoolis COVID-19 uuringute planeerimisega praktiliselt kohe pandeemia alguses 2020. aasta kevadel. 2021. aastal käivitus teadusprojekt HOSPICOV: „Prognostiliste meetmete ning võimalike ravimeetodite väljatöötamine raskekujuliste COVID-19 haigusjuhtumite baasil“ (vastutav täitja prof Joel Starkopf), milles ka TÜ sisekliiniku (sh laborimediitsiini õppe-ooli) inimesed kaasa löid.

Projekti HOSPICOV rahastasid Sotsiaalministeerium ja Eesti Teadusagentuur RITA2 programmist „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ ning sellesse oli kaasatud ülikooli väga lai kompetents kliinilise meditsiini, epidemioloogia ja statistika,

immunoloogia, viroloogia ja geneetika alal. Oluliselt panustas uuringusse ka enamik Eesti haiglatest, kus COVID-19 patsiente raviti.

Projekti kirjeldati 2020. aastal Eestis haiglaravil olnud COVID-19 patsientide ravitulemusi ja selgitati välja halvema haiguskulu riskifaktorid. Analüüsiti ka haigete immuunvastust nii haiglas oleku ajal kui ka pärast seda ning püüti selgitada immuunvastuse kujunemise ja püsimise ajaline dünaamika Eesti kohordil. Uuriti ka raske infektsiooni kuluga seotud geneetilisi riskifaktoreid.

HOSPICOV raames tehtud tööde tulemusena saime päris hea ülevaate COVID-19 haiglaravi tulemustest Eestis, samuti immuunsuse kujunemisest ja immuunkaitse eripäradest Eesti haigetel. Selgus, et haiguse rasket ja üli-rasket kulgu soodustab eelkõige patsiendi vanus (riskiga tõuseb oluliselt üle 60aastastel) ja kaasuvad kroonilised haigused. See oli oodatav tulemus, kuid vajab siiski üle kontrollimist ka Eesti populatsioonis.

Raskete haigete tõttu oli haiglakoormuse tõus väga suur – esimese laine patsientidest vajas 13% hospitaliseerimist intensiivraviosakonda, kusjuures nende haiglas viibimine oli keskmiselt kolm korda pikem ja suremus viis korda suurem kui tavapärastel aktiivravi haigetel.

Huvitavad tulemused saadi ka immuunvastuse dünaamika uurimisel. Selgus, et infektsiooni raskesti põdenutel kestab rakuline immuunvastus pikemalt kui kergelt haigestunudel. See oli natuke ootamatu tulemus, sest ootuspärasem oleks seostada kerge haiguskuluga tugevamat immuunsüsteemi.

Leidsime ka, et sõltumata vanusest ja haiguskulu raskusest on koroonaviiruse vastane immuunvastus väga suure individide vahelise variatsiooniga – T-rakkude mälu võis kaduda juba mõne kuu möödudes peale ägedast infektsioonist paranemist, võis aga kesta ka kuni 12 kuud (pikemat ajaperioodi projektis lihtsalt ei uuritud). See on oluline tulemus, sest selgitab, miks mõned inimesed nakatuvad koroonaviirusesse kor-

duvalt, ka juba kolme kuu möödudes esmapõdemisest.

Saadud tulemused kinnitavad soovitud, et vaktsineerimine tõhusust doosiga on põhjendatud ka pärast COVID-19 põdemist, eriti nendel, kellel nakkus kulges kergelt või asümptomaatiliselt. Leidsime ka, et uuritavad, kellel pärast infektsiooni läbipõdemist esines madal kaitsvate antikehade tiiter, reageerisid väga hästi vaktsiinile. Pärast vaktsineerimist tõusis nende antikehade tase märkimisväärselt, jõudes järele kõrge antikehade tasemega uuritavate vastavatele kontsentratsioonidele.

Humoraalse immuunvastuse uurimiseks pandeemia alguses oli vaja välja arendada vastavad meetodid viirusspetsiifiliste antikehade täpseks kvantitatiivseks määramiseks, sest turul oli neid veel vähe ja kui oligi, siis suure nõudluse tõttu oli kättesaadavus kehv.

Olukorra kiireks lahendamiseks võtsid TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudi molekulaarpatoloogia uurimisgrupi teadlased eesotsas prof Pärt Petersoniga kasutusele uudse antikehade määramise testi, nn LIPSi (ingl *Luciferase Immunoprecipitation System*). Kaasa löi ka TÜK ühendlabori rahvas eesotsas Anu Tammega.

LIPS-testi eelis on see, et mõõdetakse antikeha seondumist SARS-CoV-2 valkudega looduslikult lähedasel kujul. Nimelt toodetakse testis kasutatav viirusvalk HEK293 rakkudes pNanoLuc vektori abil, millesse on kloonitud SARS-CoV-2 ogavalgu RBD (ingl *receptor-binding domain*) geenipiirkond. Meetod võimaldab toota natiivsele tekitajale omase konformatsiooniga viirusvalke (sellel juhul ogavalgu ühte peptiidi aminohapete järjestusega positsioonides 329-538), mistõttu mõõdetakse eelistatult just neid antikehi, mis võiksid blokeerida viiruse kinnitumise ACE-2 pinnavalgule.

LIPSil on veel üks hea omadus teadusuuringutes – nimelt võimaldab meetod operatiivselt muuta kasutatava viirusantigeeni koostist, kloonides vektorisse uue geenijärjestuse vastavalt uute viirusetüvede tekkimisele. See osutus eriti oluliseks koroonapandeemiaga

kaasas käimisel, sest praktiliselt kohe peale uue tüve ilmutumist ja selle geenijärjestuse avaldamist teadusajakirjades on võimalik toota vastavat antigeeni.

HOSPICOVİ projekti käigus arendati edasi ka võimekust määrata viirusvastaste antikehade olulist kvaliteedinäitajat – antikehade aviidsust. Nimelt ei ole immuunkaitstes oluline ainult antikehade hulk (kontsentratsioon vereseerumis), vaid ka nende seostumistugevus viiruse antigeenidega. Viimast iseloomustabki antikehade aviidsus.



Teaduskirjanduses avaldatu põhjal on pika COVIDi kestus küllalt varieeruv. Mõned inimesed saavad vaevustest lahti 2–3 kuuga, kuid hiljutised rahvusvahelised uuringud näitavad, et sümptomid võivad kesta ka aastaid.

Oma keerukuse tõttu ei ole antikehade aviidsuse määramine kliinilises tavapraktikas levinud. Nimelt baseerub meetod sellel, et elusa viirusega nakatatakse koekultuuris rakke ja uuritakse, kuidas viirusvastaseid antikehi sisaldava seerumi lisamine koekultuurile pärsib viiruse nakatumisvõimet. Selline afiinsuse määramine on kõige otsesem viis antikehade kvaliteedi määramiseks.

On ka kaudsemaid meetodeid nagu biokihi interferomeetria, kuid need ei ole antikehade bioloogilise efekti (blokeerimisvõime) hindamiseks nii täpsed.

Otsese aviidsuse mõõtmise teeb keeruliseks see, et koekultuuris tuleb kasvatada elusat viirust. Õnneks tulid meile vastu Veterinaar- ja Toiduamet labori inimesed, kelle pinnal projekti algusfaasis viiruse tootmine läbi viidi. Olulised teadlased meetodi arendamisel olid TÜ rakendusviroloogia professor Andres Merits ja viroloogia kaasprofessor Eva Žusinaite.

HOSPICOVİ käigus uuriti ka COVID-19 põdejate geneetilist tausta ja siin oli peamiseks panustajaks TÜ

genoomika instituudi epi- ja farmakogenoomika professor Lili Milani.

Selgus, et ka pärilikkusel on teatud roll COVID-19 väljakujunemisel. Nimelt kannab iga kümnes Eesti elanik geenivarianti rs10490770, mis tõstab oluliselt raske haiguskulu riski ja intensiivravi vajadust. Selle üksiku nukleotiidi polümorfismiga ehk snipiga (SNP, ingl *single nucleotide polymorphisms*) on sarnane seos leitud ka teistes populatsioonides. rs10490770 on tugevalt aheldunud teise geenivariandiga

rs35044562. Mõlemad SNP-d paiknevad kolmanda kromosoomi 50kb suuruses segmendis, mis Eesti juurtega geeniteadlase Svante Pääbo andmetel on tulnud meie genoomi neandertlastelt (taas võime tõdeda, kui väike on ja oli maailm!)¹.

Aga kauges minevikus sorimise kõrval on COVID-19 geneetilise riski avastamisel ka oluline tulevikku suunatud järeldus – põhimõtteliselt on võimalik üles leida kõrge(ma) geneetilise riskiga inimesed ja nende puhul on eriti oluline aktiivse koroonavastase immuunkaitse tekitamine vaktsineerimise kaudu.

Uurisime HOSPCOVİ projekti käigus ka ägeda koroonajärgset perioodi. Märkimisväärne on, et uuringusse kaasatud patsientidest ligi pooltel registreerisime kolm kuud peale infektsiooni vähemalt ühe pika nn COVIDiga (ingl *long COVID*) seotud sümptomi ja kuuendal kuul esines kaebusi ligi kahel kolmandikul uuritavatest.

Pikaajalised kaebused esinevad sagedamini neil, kel oli haiguse ägedas faasis

kopsupõletik või kes vajasis hapnikravi. Niinimetatud pikk COVID võib osutada tõsiseks probleemiks, mis koormab tervishoiusüsteemi ja avaldab olulist mõju tervisele ka peale pandeemia seljatamist nii Eestis kui kogu maailmas. Pika COVIDi avastamisega niiskus maailma teadusuuringute fookus suurel määral akuutse infektsiooni uurimiselt selle järgsete seisundite kirjeldamisele.

Alustasime oma teadustegevust selles vallas muu maailmaga esirinnas, kui käivitasime 2020. aastal TÜ sisekliinikus uuringu „COVID-19 järgse seisundi (*long-COVID*) kujunemine, seda määravad kliinilised ja immunoloogilised tegurid“ (vastutav täitja Margus Lember). Selle temaga on seotud TÜK sisekliiniku nakkushaiguste osakonna juhataja dr Anne Kallaste doktoritöö.

Projekt algas varakult koroonainfektsiooni esimese laine ajal ja uuringusse võeti kokku 168 uuritavat, neist 123 koroonapatsienti ja 45 ülemiste hingamisteede infektsiooniga (ÜHI) patsienti, kes pöördusid TÜK või Lõuna-Eesti Haiglasse ajavahemikus märts 2020 kuni aprill 2021. Patsientide värbamise ja uurimise panustas Võrus oluliselt haigla ravijuht dr Agnes Aart.

Uuritavad kaasati projekti kolm kuud peale akuutse infektsiooni põdemist ja uuringu üks põhieesmärke oli uuritavate pikaaegne (kuni 3 aastane) jälgimine selgitamiseks välja pika COVIDi tekkega seotud olulisi aspekte – sündroomi sümptomaatikat ja mõju elukvaliteedile, aga ka võimalikke põhjuslikke seoseid immuunsüsteemi seisundiga.

Uuringu kontrollgrupiks olid ÜHI patsiendid, et hinnata koroonainfektsiooni erinevusi teistest, n-ö tavalistest hingamisteede viirusinfektsioonidest. See on väga vähe levinud uuringudisain, sest enamasti uuritakse võrdlusgrupina terveid inimesi. Loodame, et meie lähenemine annab täpsema pildi, milline on eri viirusinfektsioonide järgne immuunsüsteemi seisund ja mida mõjutab just koroonainfektsiooni põdemine.

Pika COVIDi uurimine pandeemia alguses oli küllaltki keeruline, sest sündroomi sümptomid ja levimus olid halvasti kirjeldatud. Teadusartiklites kasutati haigusseisundi erinevaid definitsioone, mistõttu tulemuste võrdlemine oli siis ja on ka praegu raske.

Kuna COVID-19 akuutperiood võib mõjutada ka pika COVIDi teket, siis pidasime oma uuringu oluliseks haiguse raskusastme täpset hindamist. Kasutasime selleks Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatud klassifikatsiooni, mis jaotab haiguskulu selle raskusastme järgi nelja alamkategoriasse: kerge (ingl *mild*), mõõdukas (ingl *moderate*), raske (ingl *severe*) ja kriitiline (ingl *critical*)².

Selgus, et meie uuritavatest 12% (15 isikut) põdesid infektsiooni läbi kergelt, 42 (34%) keskmise raskusega, 39-l (32%) kulges infektsioon ägedalt ja 27 (22%) sattusid intensiivravile eluohtliku ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) tõttu.



Pika COVIDi käes vaevlevatel inimestel võib esineda palju erinevaid kaebusi (neid on tänaseks kirjeldatud üle 200). Kõige sagedamini on haaratud respiratoorne süsteem, südame-veresoonkond, hüübimissüsteem ja närvisüsteem (sh kesknärvisüsteem), aga järjest rohkem kirjeldatakse ka gastro-intestinaalseid ja nefroloogilisi kaebusi.

Pandeemia alguses suutsime uurigusse võtta enamiku järjestikustest COVID-19 patsientidest, kellest üle kahe kolmandiku (79%) sattus oma kliinilise seisundi tõttu haiglasse. See oli ka oodatav tulemus, sest Eesti elanike karjaimmuunsus SARS-CoV-2 suhtes oli esimese pandeemia laine ajal veel väga madal.

Mäletatavasti võeti koroonavaktsiin laialdasemalt kasutusele alles 2021. aastal ja kõik meie uuritavad olid vaktsineerimata kuni 6. kuu uurimispunkti. Alates 6. kuni 12. kuu uurimispunkti vaktsineeriti 41% uuritavatest, mistõttu uuringu hilisemas faasis oli keerulisem eristada infektsiooni läbipõdemist ja vaktsiini toimet immuunsüsteemile.

Antikehade osas on see lihtsam, sest vaktsiinides kasutatakse valdavalt mRNA-d, mis kodeerib koroonaviiruse ogavalku. Loomulik infektsiooni läbipõdemine tekitab laiema antikehade spektri paljude viirusvalkude vastu (nt ka nukleokapsiidivastased antikehad), mida on põhimõtteliselt võimalik määrata.

Pahal lapsel mitu nime

Meie uurimisprojekti peamiseks fookuseks oli pika COVIDi uurimine. Pikk COVID, tuntud ka kui COVIDi järgne sündroom, viitab seisundile,

mille korral haigustunnused püsivad (või tekivad) peale ägeda infektsiooni lahenumist.

Terviseprobleemid võivad mõjutada inimesi nädalaid või isegi aastaid pärast esmast nakatumist. Mõnel juhul põhjustab sündroom tõsise elukvaliteedi languse, kusjuures selle avaldumine on väga heterogeenne – tõenäoliselt

on muutustest haaratud väga erinevad organsüsteemid.

Juba koroonapandeemia lühikese ajaloo jooksul on COVIDi-järgset seisundit nimetatud mitmel moel (pahal lapsel mitu nime). Terminit *long-COVID* kasutas esimest korda sotsiaalmeedias (mai 2020 Twitter) Itaaliast pärit Elisa Perego, et tähistada sümptomite püsimist nädalaid või kuid pärast SARS-CoV-2 nakatumist.

Selgust COVID-19-ga seotud terminoloogiasse tõi Ühendkuningriigi rahvuslik tervishoiuinstituut, NICE (ingl *National Institute for Health and Care Excellence*), kes soovitas eristada kokkuleppeliselt COVID-19 infektsiooni kolme perioodi: 1) äge COVID-19 (sümptomid kestavad kuni 4 nädalat loetuna infektsiooni algusest), 2) kestva sümptomaatiline COVID-19, kui sümptomid kestavad kuni 12 nädalat (ingl *ongoing symptomatic COVID-19*), ja 3) COVID-19 järgne seisund ehk post-COVID, kui kaebused püsivad või on tekkinud rohkem kui 12 nädalat peale akuutse infektsiooni põdemist (ingl *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)*). WHO soovib seda kolmandat infektsioonifaasi nimetada mõistega *post-COVID-19 condition* (PCC) ehk koroonajärgne seisund.

Eestis kasutavad Tervisekassa ja perearstid PCC nimetusena „pikk COVID-19“ (lühemalt „pikk COVID“) ja selle diagnoosimise ajaliseks kriteeriumiks on haigusele iseloomulike kaebuste nagu kuiv köha, väsimus ja üldine kehv enesetunne esinemine vähemalt kolm kuud pärast akuutse SARS-CoV-2 infektsiooni põdemist. Selline definitsioon vastab pigem WHO poolt COVID-19 järgsele seisundile (PCC) sätestatud ajalisele kriteeriumile ja mitte otsesele tõlkele ehk *long-COVID*’ile.

Tervisekassa on 2022. aastal välja andnud kaks olulist dokumenti selle seisundi käsitlemiseks Eestis: „Pikk COVID patsiendijuhend“ ja „Pikk COVID esmatasandil käsitusjuhend“. Ka rahvusvahelises haiguste kvalifikatsioonis kasutatakse sündroomi koodina U09 ja U09.9 (ingl *Post COVID-19 condition, unspecified*), eristamata täp-

semalt, kas selle alla paigutatakse NICE soovitusi järgides kestva ja post-COVID-19 periood koos või ainult viimane.

Milline on WHO COVID-19 järgse seisundi (PCC) definitsioon?

WHO määratluse järgi on tegu PCCga, kui COVID-19 järgsed sümptomid esinevad rohkem kolm kuud pärast akuutse SARS-CoV-2 nakkuse põdemist, kaebused kestavad vähemalt kaks kuud ja neid ei saa seletada muude põhjustega (haigustega). Selle definitsiooni järgi töötamise teeb keeruliseks see, et õige diagnoosi tegemiseks tuleb välistada teised sarnaste sümptomitega haigused.

Lisaks sellele lubab definitsioon PCC välja panna ka juhtudel, kui akuutne COVID-19 on laboratoorselt kinnitatamata, st toetutakse vaid nakkuse epidemioloogilistele andmetele ja/või patsiendi kaebustele. Kui siia lisada, et PCC sümptomid pole väga spetsiifilised ja head laboratoorsed markerid diagnoosimiseks puuduvad, siis on arusaadav, et üle maailma on sündroomi diagnostikas sees suur lõtk.

Millised sümptomid seostuvad post-COVIDiga?

Pika COVIDi käes vaevlevatel inimestel võib esineda palju erinevaid kaebusi (neid on tänaseks kirjeldatud üle 200). Kõige sagedamini on haaratud respiratoorne süsteem, südame-veresoonkond, hingamissüsteem ja närvisüsteem (sh kesknärvisüsteem), aga järjest rohkem kirjeldatakse ka gastrointestinaalseid ja nefroloogilisi kaebusi.

Selline organsüsteemide mitmekesisus näib peegeldavat seda, et haiguslikest muutustest on haaratud väga erinevad koed. Enimlevinud kaebusteks on seletamatu kurnatus (asteenia) ja väsimus, mis ei kao ka puhates. Harvad pole ka kardiopulmonaalsed kaebused (õhupuudus, südamepekslemine, püsiv köha, füüsilise võimekuse langus), erinevad valusündroomid (pea-, liigese-, rindkere- ja lihaskasv), kognitiivsed häired (mälu probleemid, keskendumis-

raskused, depressioon, vaimse võimekuse langus), aga ka unehäired. Püsida võib akuutsele haigusele iseloomulik lõhna- ja maitsemeele kadu.

Harvemini (< 10%) esineb seedetrakti sümptomeid nagu kõhulahtisus ja teised soole peristaltika häired. Levinud kaebuseks on ka nn aju-udu – inimese mõtetegevus on hägune ja patsiendi kontsentratsioonivõime langeb. Teadusuuringutes on näidatud, et koroonajärgse aju-uduga kaasneb märkimisväärne mõõdetav kognitiivne defitsiit, mis võib kesta aasta või kauemgi³.

Patsientidel võib häiruda ka autonoomne närvisüsteem. Selle üheks tunnuseks on posturaalne ortostaatilise tahhükardia sündroom (POTS), mille korral inimesel pikali asendist püsti tõusmisel kiireneb oluliselt südamegevus. POTSiga kaasnevad südameklappimine ja vererõhu langus püsti tõusmisel, mis omakorda on seotud tasakaaluhäirete, pearingluse ja raske matel juhtudel ka teadvusehäiretega. POTSiga patsientidel võivad esineda valud rinnus ja südamepiirkonnas, hingeldus, füüsilise tegevuse talumatus, mõnikord ka bradükardia.

POTS on hea tunnus pika COVIDi uurimiseks, sest seda saab objektiivsete meetoditega mõõta. Niinimetatud vaese mehe testiks on lamamisasendist püsti tõusmine ja selle järel südamelöögisageduse jälgimine 10–15 minuti jooksul.

Täpsem (ja ohutum) on nn kaldlaua ehk TILT-test, kus patsient seotakse ohutusrihmadega kaldlaua külge ja laua tõstmisega horisontaalasendist vertikaalseks jälgitakse vererõhu ja südamelöögisageduse muutust.

Kui pikalt COVIDi-järgne sündroom kestab?

Teaduskirjanduses avaldatu põhjal on pika COVIDi kestus küllalt varieeruv. Mõned inimesed saavad vaevustest lahti 2–3 kuuga, kuid hiljutised rahvusvahelised uuringud näitavad, et sümptomid võivad kesta ka aastaid.

Tuleb rõhutada, et post-COVID ei ole tõenäoliselt „tavaline“ raske infektsiooni (nt gripi) järgne asteenia või

intensiivravi järgne sündroom, nn PICS (ingl *post-intensive care syndrome*), vaid haigus võib välja areneda ka kerget läbi põetud koroonainfektsiooni järel, põhjustades pikaajalisi terviseprobleeme ja mõjutades oluliselt inimese elukvaliteeti. Pikka COVIDisse võivad jääda ka lapsed, kellel ägeda infektsiooni sümptomid on enamasti tagasihoidlikud.

väga suures ulatuses, nullist (selle täielik puudumine?) kuni 93%ni. Maa ilma keskmiseks peetakse 40% levimust. Mõningane suurem levimus esineb hospitaliseeritud patsientidel võrreldes ambulatoorsetega (50–70% vs. 10–30%)⁴.

Kahel kolmandikul pika COVIDi haigetest esinevad kaebused vähemalt pool aastat ja harv ei ole ka rohkem

susega seotud sidekoehaigused⁵. Samas ei ole kolmandikul pika COVIDi haigetest ühtegi üldnimetatud kroonilist seisundit.

Huvitaval kombel tõuseb riskifaktori ka kõrge vererõhk. Ka meie uurimus oli hüpertooniatõbi kõige sagedasemaks kaasuvaks haiguseks pika COVIDi patsientidel.

Küllalt keeruline on öelda, kui tugev riskifaktor on koroonainfektsiooni raskem läbipõdemine, sest kirjanduses on väga vastukäivaid andmeid. Meie oma uuringus leidsime, et 6. kuul olid pikaajalised kaebused sagedamini neil, kel oli haiguse ägedas faasis kopsupõletik ja kes vajasis hapnikravi. Ootuspärane oleks, et ka varasemad kaebused 3. kuul seostuvad ägeda infektsiooni raskusastmega, kuid huvitaval kombel sellist seost me oma uuritavate juures ei leidnud.

Aktiivselt uuritakse ka geneetilisi riskifaktoreid (põgusalt on sellest üldpool juttu) ja oluline on rõhutada, et koroonavaktsineerimine vähendab oluliselt pika COVIDi riski. Võimalik, et see seos tuleneb ägeda infektsiooni pehmemast kulust vaktsineeritudel. Nais-sugu seostatakse raskema pika COVIDi kuluga (rohkem kui kolm kaebust), kuid see ei pruugi olla haiguse omapära, vaid tervisekäitumuslik seos – naised jälgivad oma tervist hoolikamalt ja pöörduvad sagedamini arsti poole.

Huvitavaks ja mõnevõrra ootamatuks tulemuseks on pika COVIDi harvem esinemine immuunkomprimeeritud lastel⁶ – immuunsüsteemi häireteta laste rühmas esines see 60,0%, kuid immuunkompromiteeritud lastel vaid 35,7% esimese 12 nädala jooksul pärast nakatumist. Peale 12 nädalat kaebuste sagedus langes (vastavalt 34,6% ja 11,4%).

Enne koroonat normaalse immuunsüsteemiga lapsed kaebasid sagedamini väsimuse, vähenenud koormustaluvuse ja keskendumisraskuste üle. Samal ajal esines nõrgenenud immuunpuudulikkusega patsientidel veidi rohkem seedetrakti kaebusi. Sellest uuringust tuleb selgelt välja, et oluline on täpselt defineerida, millise koroonainfektsiooni

 Üldiselt peetakse pika COVIDi riskifaktoriteks vanust (50+), naissugu (sõltumata vanusest) ja kaasuvaid kroonilisi haigusi nagu suhkurdiabeet, kroonilised kopsuhaigused ja autoimmuunsusega seotud sidekoehaigused⁵. Samas ei ole kolmandikul pika COVIDi haigetest ühtegi üldnimetatud kroonilist seisundit.

Kirjanduses rõhutatakse pika COVID-19 sümptomite suurt varieeruvust, st võimalik on väga erinev kombinatsioon kaebustest ja nende raskusastmetest. Püstitatud on hüpoteese, et kaebuste erinevad kombinatsioonid võiksid peegeldada erinevusi pika COVIDi patogeneesis. Seetõttu püütakse sümptomeid grupeerides defineerida haiguse erinevaid alavorme ehk nn endotüüpe, kuid see tegevus on alles väga algusjärgus. Loodetakse, et selline endotüüpiseerimine aitab paremini välja töötada personaalsemaid ja põhjuslikumaid raviskeeme tulevikus.

Milline on post-COVID-19 levimus?

Pika COVIDi levimust on raske täpselt hinnata, sest üle maailma kasutatakse erinevaid definitsioone ja haiguse sümptomid on väga varieeruvad ning vähe spetsiifilised. Seetõttu kõiguvad andmed pika COVIDi levimuse kohta

kui aastapikkune anamnees. Haigusest ei päästa 100% ka vaktsineerimine, kuid levimus vaktsineeritud hulgas on võrdlemisi madal – 10–12%. On viiteid, et pika COVIDi levimus väheneb seoses koroonatüvede leebemaks muutumisega. Kokkuvõtlikult võib öelda, et pika COVIDi mõju tervisele on pikaajaline ja see võib avaldada tervishoiusüsteemile märkimisväärset koormust.

Millised on pika COVIDi riskifaktorid?

Selle üle alles vaieldakse, sest erinevad uuringud on andnud varieeruvaid seoseid. Ilmselt kummitab ka siin see, et sündroomi defineeritakse erinevalt ja muude põhjuste (haiguste) välja lülitamine on keeruline.

Üldiselt peetakse pika COVIDi riskifaktoriteks vanust (50+), naissugu (sõltumata vanusest) ja kaasuvaid kroonilisi haigusi nagu suhkurdiabeet, kroonilised kopsuhaigused ja autoimmuun-

perioodist jutt käib. Sümptomid kuni 12 nädalat peale ägedat infektsiooni vastavad NICE klassifikatsiooni järgi kestvale sümptomaatilisele COVID-19-le ja kui sümptomid püsivad peale 12 nädalat, siis on tegemist COVID-19 järgse seisundi ehk post-COVIDiga.

Ilmselt vajab pika COVIDi patogeneesi selgitamine eri vanusegruppides ja erinevate kaasuvate haigustega isikutel palju enamaid teaduspõhiseid andmeid, mille loomisele loodame ka oma projektidega kaasa aidata.

Millised diagnostilised võimalused on pika COVIDi diagnoosimiseks?

Nagu ikka, algab diagnostika korraliku anamneesi võtmisest. Kuna pika COVIDiga seostatud kaebusi on üle 200 võimaliku ja enamik neist on haigusele vähespetsiifilised, siis on kaebuste detailne hindamine ja pika COVIDiga sidumine küllalt töömahukas.

Kui me oma projekti alustasime, siis puudusid veel spetsiaalsed küsimustikud pika COVIDiga haigete uurimiseks. Meie alustasime 25 küsimusega ja kahjuks ei hinnanud me täpsemalt kaebuse tõsidust (raskusastet). Täna on Birminghami ülikoolis loodud põhjalik ja valideeritud pika COVIDi küsimustik – SBQ™-LC (ingl *Symptom Burden Questionnaire™ for Long COVID*), kuid selle kasutamine nõuab litsentsi saamist.

Küsimustik koosneb 17 eraldi skaalast, millest 16 mõõdavad erinevate seotud sümptomite esinemist erinevates organsüsteemides ja kvantitatiivse näitajana ka nende tõsidust, 17. skaala hindab kaebuste mõju igapäevaelule⁷. Skaalade nimetused on: 1) hingamine (7 küsimust); 2) valu (4 küsimust); 3) vereringe (5 küsimust); 4) väsimus (4 küsimust); 5) mälu, mõtlemine ja suhtlemine (10 küsimust); 6) liikumine (3 küsimust); 7) magamine ja uni (4 küsimust); 8) kõrv, nina ja kurk (14 küsimust); 9) magu ja seedimine (8 küsimust); 10) lihased ja liigesed (9 küsimust); 11) vaimne tervis ja heaolu (9 küsimust); 12) nahk ja juuksed (8 küsimust); 13) silmad ja nägemine (10 küsimust); 14–15) reproduktiiv-

tiivtervis (mees/naine) (3/7 küsimust); 16) muud sümptomid (18 küsimust); 17) mõju igapäevaelule (8 küsimust). Kokku on küsimustikus 131 küsimust, kasutatakse jah/ei vastusevariante, aga ka neljapallist süsteemi sümptomi tõsiduse kvantitatiivseks hindamiseks.

Pikale COVIDile puuduvad spetsiifilised diagnostilised testid, mis muudab selle seisundi tuvastamise keeruliseks. Pika COVIDi teke võib olla seotud erinevate patofüsioloogiliste radadega, sealhulgas viiruse persisteerimisega organismis, immuunsuse düsregulatsiooniga, hüübimissüsteemi ja endoteeli düsfunktsiooniga, inimese mikrobioomi muutustega. Neid protsesse peegeldavad biomarkerid nagu süsteemse põletiku markerid, viiruse RNA ja mikrobioota muutused on aktiivse uurimise all lootusega leida sobivaid markereid pika COVIDi diagnoosimiseks ja kulu prognoosimiseks.



Läbimurret loodetakse saavutada „oomika“ valdkonda kuuluvate meetoditega, näiteks proteoomika (ehk valkude koosluse) analüüsiga, kus uuritakse kümneid ja isegi sadu verevalke samaaegselt ühes proovis.

Meie oma uuringus ei leidnud ühtegi rutiinset kliinilist biomarkerit, mis ennustaks või aitaks diagnoosida pikka COVIDit. Ägedale koroonainfektsioonile iseloomulik põletikumarkeerite (CRP, PCT, IL-6, leukogrammi muutused) või hüübimisnäitajate (nt D-dimeerid, trombotsütopeenia) muutused ei olnud Eesti pika COVIDiga haigetel iseloomulikud.

Läbimurret loodetakse saavutada „oomika“ valdkonda kuuluvate meetoditega, näiteks proteoomika (ehk valkude koosluse) analüüsiga, kus uuritakse kümneid ja isegi sadu verevalke samaaegselt ühes proovis. Meie oleme

oma uuringus kasutanud Rootsi biotehnoloogiaettevõtte Olink Proteomics proteoomika platvormi „Olink® Target 96 panels“ tsütokiinide määramiseks vereplasmas. Esimesed tulemused on paljulubavad, kuid andmete analüüs alles käib.

Miks pikk COVID tekib ehk milline on selle sündroomi patogenees?

Alustada tuleb ausast ülestunnistusest, et kindlalt me seda ei tea. Välja on pakutud mitmeid hüpoteese, kuid ükski neist pole veel täielikult tõestatud. Võimalik on ka see, et erinevate endotüüpide puhul on tegemist mõnevõrra erineva tekkemehhanismiga.

Pika COVIDi uurimine on viidanud mitmetele mehhanismidele, mis seletavad selle seisundi patogeneesi. Nende hulka kuuluvad viiruse mõju mikrobiootale ja viroomile, SARS-CoV-2

viiruse või tema ehituslike komponentide (nt RNA) persisteerumine erinevates kudedes, immuunsüsteemi düsregulatsioon (nt autoimmuunsuse teke), latentsete viiruste, näiteks inimese herpesviiruse 6 (HHV-6) ja Epstein-Barri viiruse (EBV) reaktiveerumine, endoteeli funktsionaalsed kõrvalekalded ja mikrovaskulaarne vere hüübimine (hüperkoagulopaatia) ning püsiv auto- noomse närvisüsteemi düsfunktsionaalsus.

Mitmed mainitud hüpoteetilised mehhanismid võivad viia immuunsüsteemi kroonilise aktiveerumiseni. Näiteks on COVID-19 patsientidel pärast

haiglast väljakirjutamist täheldatud pikaajalisi (kuni 6 kuud) muutusi nii T- kui ka B-lümfotsüütide põhifunktsioonides ning nende CD8+ ja CD4+ T-rakkude subpopulatsioonides.

Herpesviiruste (HHV-6 ja EBV) reaktiveerumine ja nende dUTPase tootmine võivad stimuleerida nii rakulist kui ka humoraalset immuunsust, hõlmates Th1 ja Th17 rakkude hüperaktiveerimist ning põhjustades muutusi nende alamhulkades. Püsiv SARS-CoV-2 antigeenide esinemine organismis võib põhjustada otsest dendriitrakkude (DC) aktiveerimist ning nakatunud koe rakkude apoptoosi, mis omakorda viib pika COVIDiga seostatud autoimmuunsuseni.

mRNA poolväärtusaeg raku sees on tavaliselt lühike, mõõdetuna minutites kuni tundides. mRNA pikaajast püsimist pika COVIDiga patsientidel on raske seletada ja võimalik on hüpotees, et SARS-CoV-2 jääb viirusena organismi püsima.

Praegu puuduvad selged tõendid aktiivsest viiruse replikatsioonist, ehkki avatud küsimus on, kas eri kudedes (kopsudes, ajus ja südames) püsiv viirusantigeen võib indutseerida põletikulisid reaktsioone.

Võimalikuks peetakse ka seda, et püsiv *spike*-antigeeni olemasolu võib käivitada ristreaktsioone oma kudedega (nn antigeeni mimikri) ja olla sel moel autoimmuunsuse vallandajaks.

Hiljutises uuringus leiti, et pika COVIDi patsientide vereseerumis on kõrgeenenud komplemendi süsteemi aktiivsus⁸. Faktor Ba, iC3b, C5a ja membraani atakeeriva kompleksi teke ennustas pika COVIDi esinemist 79% täpsusega. Uuring näitas, et pikk COVID on seotud immuunsüsteemi põletikuga, mis põhjustab nende komplementvalkude düsregulatsiooni.

Valgud nagu C3, C4 ja C5 on immuunsüsteemi olulised osad, kuna nad värbavad põletiku koldesse fagotsüüte, rakke, mis ründavad ja neelavad baktereid ja viirusi nakkuse kohas, et hävitada patogeene nagu SARS-CoV-2. Pika COVIDi korral jäävad need valgud krooniliselt kõrgeks, viida-

tes kõrgeenenud põletikureaktsioonidele ja immuunsüsteemi püsivale düsregulatsioonile.

Pika COVIDi teke võib olla seotud hormonaalse düsregulatsiooniga, sh stressireaktsiooni muutustega. Nimelt leiti ühes hiljutises uuringus, et pika COVIDi patsientidel on madalam serotoniini ja kortisooli tase võrreldes COVID-19 patsientidega, kes taastusid haigusest täielikult⁹.

Uuringu tulemusel välistati ka hüpotees, et ägeda infektsiooni ajal kasutatavad glükokortikoidid võiks olla selle häire põhjustajateks. Leiti, et infektsiooni ägedas faasis kasutatavad glükokortikoidid mõjutavad endogeense kortisooli taset vahetult peale akuutset infektsiooni, kuid mitte post-COVID-19 perioodis. Seega ei saa pika COVIDi aegset kortisooli langust seostada ravist tingitud neeru- ja südameprobleemidega.

Kokkuvõtteks

Teemat kokku võttes tuleb tõdeda, et haiguse sümptomite tuvastamine ja klassifitseerimine on oluline samm COVIDi-järgsete sündroomide mõistmiseks ja ravistrateegiate väljatöötamiseks. Biomeditsiinilised uuringud on teinud märkimisväärsed edusamme erinevate patofüsioloogiliste muutuste ja riskitegurite tuvastamisel.

Kuid palju on veel teha, sest riburada avastatakse järjest uusi pika COVIDiga seotud mehhanisme. Praegused diagnostilised ja ravivõimalused on ebapiisavad, seega on vaja kliinilisi uuringuid, mis keskenduvad juhtivatele hüpoteesidele. Loodame oma teadusuuringutega jõudu mööda kaasa aidata nende globaalsete probleemide lahendamisele. 🧠

Kasutatud kirjandus

1. H. Zeberg, S. Pääbo. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals, *Nature* 587(7835) (2020) 610-612.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, 2020.
3. A. Hampshire, A. Azor, C. Atchison, W. Trender, P. J. Hellyer, V. Giunchiglia, M. Husain, G. S. Cooke, E. Cooper, A. Lound, C. A. Donnelly, M. Chadeau-Hyam, H. Ward, P. Elliott. Cognition and Memory after Covid-19

in a Large Community Sample, *N Engl J Med* 390(9) (2024) 806-818.

4. F. Ceban, S. Ling, L. M. W. Lui, Y. Lee, H. Gill, K. M. Teopiz, N. B. Rodrigues, M. Subramaniapillai, J. D. Di Vincenzo, B. Cao, K. Lin, R. B. Mansur, R. C. Ho, J. D. Rosenblatt, K. W. Miskowiak, M. Vinberg, V. Maletic, R. S. McIntyre. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis, *Brain Behav Immun* 101 (2022) 93-135.
5. Y. Su, D. Yuan, D. G. Chen, R. H. Ng, K. Wang, J. Choi, S. Li, S. Hong, R. Zhang, J. Xie, S. A. Kornilov, K. Scherler, A. J. Pavlovitch-Bedzyk, S. Dong, C. Lausted, I. Lee, S. Fallen, C. L. Dai, P. Baloni, B. Smith, V. R. Duvvuri, K. G. Anderson, J. Li, F. Yang, C. J. Duncombe, D. J. McCulloch, C. Rostomily, P. Troisch, J. Zhou, S. Mackay, Q. DeGottardi, D. H. May, R. Taniguchi, R. M. Gittelman, M. Klinger, T. M. Snyder, R. Roper, G. Wojciechowska, K. Murray, R. Edmark, S. Evans, L. Jones, Y. Zhou, L. Rowen, R. Liu, W. Chour, H. A. Algren, W. R. Berrington, J. A. Wallick, R. A. Cochran, M. E. Micikas, T. Wrin, C. J. Petropoulos, H. R. Cole, T. D. Fischer, W. Wei, D. S. B. Hoon, N. D. Price, N. Subramanian, J. A. Hill, J. Hadlock, A. T. Magis, A. Ribas, L. L. Lanier, S. D. Boyd, J. A. Bluestone, H. Chu, L. Hood, R. Gottardo, P. D. Greenberg, M. M. Davis, J. D. Goldman, J. R. Heath, I-S. C-B. Unit. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae, *Cell* 185(5) (2022) 881-895.e20.
6. K. Kuczborska, P. Buda, J. Książczyk, Long-COVID in immunocompromised children, *Eur J Pediatr* 181(9) (2022) 3501-3509.
7. S. E. Hughes, S. Haroon, A. Subramanian, C. McMullan, O. L. Aiyegbusi, G. M. Turner, L. Jackson, E. H. Davies, C. Frost, G. McNamara, G. Price, K. Matthews, J. Camaradou, J. Ormerod, A. Walker, M. J. Calvert. Development and validation of the symptom burden questionnaire for long covid (SBQ-LC): Rasch analysis, *BMJ* 377 (2022) e070230.
8. K. Baillie, H. E. Davies, S. B. K. Keat, K. Ladell, K. L. Miners, S. A. Jones, E. Mellou, E. J. M. Toonen, D. A. Price, B. P. Morgan, W. M. Zelek. Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID, *Med* 5(3) (2024) 239-253.e5.
9. J. Klein, J. Wood, J. R. Jaycox, R. M. Dhodapkar, P. Lu, J. R. Gehlhausen, A. Tabachnikova, K. Greene, L. Tabacof, A. A. Malik, V. Silva Monteiro, J. Silva, K. Kamath, M. Zhang, A. Dhal, I. M. Ott, G. Valle, M. Peña-Hernández, T. Mao, B. Bhattacharjee, T. Takahashi, C. Lucas, E. Song, D. McCarthy, E. Breyman, J. Tosto-Mancuso, Y. Dai, E. Perotti, K. Akduman, T. J. Tzeng, L. Xu, A. C. Geraghty, M. Monje, I. Yildirim, J. Shon, R. Medzhitov, D. Lutchmansingh, J. D. Possick, N. Kaminski, S. B. Omer, H. M. Krumholz, L. Guan, C. S. Dela Cruz, D. van Dijk, A. M. Ring, D. Putrino, A. Iwasaki. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling, *Nature* 623(7985) (2023) 139-148.