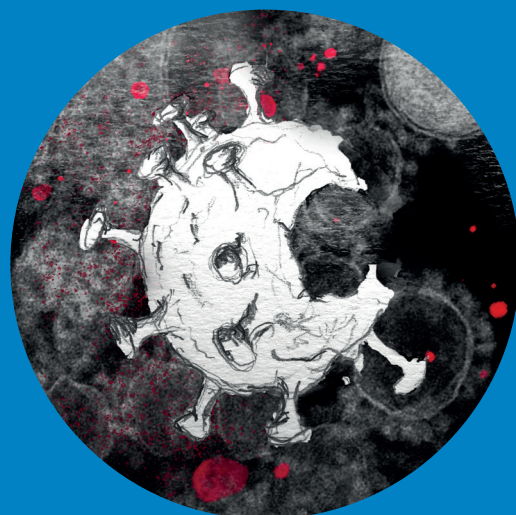


JOANNA JASTRZĘBSKA
BOLESŁAW T. KARWOWSKI

PANDEMIA WIRUSA SARS-COV-2 STO LAT PO PANDEMII WIRUSA AH1N1 – HISTORIA LUBI SIĘ POWTARZAĆ



JOANNA JASTRZĘBSKA* 
BOLESŁAW T. KARWOWSKI 

PANDEMIA WIRUSA SARS-COV-2 STO LAT PO PANDEMII WIRUSA AH1N1 – HISTORIA LUBI SIĘ POWTARZAĆ

SARS-COV-2 PANDEMIC ONE HUNDRED YEARS
AFTER THE AH1N1 VIRUS PANDEMIC
– HISTORY REPEATS ITSELF

Zakład Bromatologii, Katedra Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź,
joanna.jastrzebska.1@stud.umed.lodz.pl, boleslaw.karwowski@umed.lodz.pl

* joanna.jastrzebska.pharm@gmail.com

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikała, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska

REDAKCJA JĘZYKOWA I KOREKTA

Magdalena Kokosińska, Anna Sikorska

REDAKCJA ABSTRAKTU ANGIELSKIEGO

Katarzyna Kraska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

PANDEMIA WIRUSA SARS-COV-2 STO LAT PO PANDEMII WIRUSA AH1N1 – HISTORIA LUBI SIĘ POWTARZAĆ

Łódź 2022

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

978-83-67198-22-6

WYDANIE PIERWSZE



© 2022. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Spis treści

Wprowadzenie	10
1. Wirus SARS-CoV-2 – przyczyna pandemii.....	11
1.1. Czym są koronawirusy?	11
1.2. Gatunki ludzkich koronawirusów	12
1.3. Koronawirus SARS-CoV-2 – budowa.....	14
1.4. Warianty SARS-CoV-2	15
1.5. Porównanie wirusa SARS-CoV-2 z wirusem grypy.....	17
2. Epidemiologia wirusa SARS-CoV-2	20
2.1. Początki pandemii wirusa SARS-CoV-2 oraz jej przebieg w Polsce i na świecie	20
2.2. Drogi przenoszenia wirusa SARS-CoV-2.....	22
2.3. Obraz kliniczny zakażeń COVID-19	24
2.4. Pandemia COVID-19 vs. grypy hiszpanki	26
3. Wirus SARS-CoV-2 – modele przeciwdziałania.....	28
3.1. Zasady bezpieczeństwa i działania służb w pandemii	28
3.2. Środki ochrony osobistej personelu medycznego.....	29
3.3. Dieta oraz suplementy diety.....	32
3.4. Diagnostyka zakażeń.....	34
3.5. Farmakoterapia	37
3.5.1. Leki przeciwmalaryczne	37
3.5.2. Leki przeciwwirusowe	37
3.5.3. Leki przeciwzapalne	39
3.5.4. Leki hamujące krzepnięcie	39
3.5.5. Leki wspomagające	40
3.6. Szczepionki.....	40

4. Przyszłość SARS-CoV-2.....	45
4.1. Kiedy zakończy się pandemia i jak wpłynąć na ten proces?.....	45
4.2. Dlaczego szczepienia są ważne? Epidemie ospy prawdziwej, gruźlicy i polio.....	46
4.3. Ruchy antyszczepionkowe i inne czynniki wpływające na przedłużanie się pandemii	48
4.4. Czy wirus z nami zostanie?	51
Wnioski.....	52
Bibliografia	54

Streszczenie: Za początek pandemii COVID-19 przyjmuje się listopad 2019 r., a miejsce, w którym wykryto pierwszy przypadek zachorowania – miasto Wuhan w prowincji Hubei w Chinach. Nowy patogen w szybkim tempie opanował cały świat, stwarzając poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Wymusiło to opracowanie skutecznych modeli przeciwdziałania pandemii. W niniejszej publikacji przedstawiono sposoby zahamowania transmisji wirusa SARS-CoV-2, wykazano ich słuszność oraz przedstawiono, które działania są decydujące w ogólnoświatowej walce z pandemią. W celu lepszego zrozumienia problemu objaśniono przebieg pandemii COVID-19 w oparciu o model epidemii grypy sezonowej. Istotnie porównano również epidemiologię wirusa SARS-CoV-2 i spowodowanej przez niego pandemii do pandemii grypy hiszpanki z 1918 r. Zastosowanie przedstawionych modeli przeciwdziałania umotywowano poprzez krótkie przybliżenie historii wybranych epidemii, które w przeszłości dziesiątkowały ludzkość. W pracy wykazano, że najskuteczniejszym sposobem zatrzymania transmisji wirusa jest zaszczepienie przeciw COVID-19 minimum 55% populacji ludzkiej preparatami o skuteczności na poziomie minimalnym około 90%. Należy wziąć pod uwagę fakt, że przy niższej skuteczności, liczba osób zaszczepionych w populacji musi być wyższa. Istnieje ryzyko pojawiania się opornych na szczepionki mutacji wirusa, a co za tym idzie, ponowne rozprzestrzenienie się wirusa SARS-CoV-2. W tej sytuacji stosowanie dystansu społecznego, dezynfekcja i higiena rąk oraz noszenie masek ochronnych zasłaniających nos i usta są niezbędne. Ważną rolę odgrywa również szybkie wykrywanie osób zakażonych poprzez sprawne testowanie oraz ich izolacja od osób zdrowych. Istotną przeszkodę w walce z pandemią stanowią ruchy antyszczepionkowe, rozpowszechniające nieprawdziwe, pseudonaukowe informacje oraz wszechobecna dezinformacja. Na podstawie obecnie dostępnych badań przypuszcza się, że mimo masowych szczepień wirus SARS-CoV-2 nie ulegnie całkowitej eradykacji. W najbardziej optymistycznym wariantcie przewiduje się, że w najbliższych 5–10 latach wirulencja patogenu obniży się na tyle, iż będzie on zdolny jedynie do infekowania osobników młodocianych i/lub będzie powodował objawy zbliżone do przeziębień wśród wszystkich grup wiekowych.

Słowa kluczowe: pandemia, koronawirus, wirus SARS-CoV-2, przeciwdziałanie, szczepionki

Abstract: The COVID-19 pandemic began in November 2019 when the first case of the disease was identified in the city of Wuhan (Hubei province) in China. The new pathogen spread rapidly worldwide, posing a genuine threat to public health. Due to the situation, it was necessary to develop effective models for countering the pandemic. This paper presents ways to prevent transmission of the SARS-CoV-2 virus, demonstrates their validity, and shows what actions are decisive in the global fight against the pandemic. For a better understanding of the problem, the course of the COVID-19 pandemic is described based on the model of a seasonal flu epidemic. The epidemiology of the SARS-CoV-2 virus and its pandemic was also significantly compared to the Spanish flu pandemic of 1918. The implementation of the presented counteraction models was motivated by a brief overview of the history of selected epidemics that decimated humanity in the past. The study shows that the most effective way to stop the spread of the virus is to vaccinate at least 55% of the population against COVID-19 with preparations with a minimum efficacy level of approx. 90%. With lower effectiveness, the number of people vaccinated must be higher. There is a risk that new vaccine resistant mutations of the virus may emerge, and thus the SARS-CoV-2 virus will spread again. Social distancing, hand disinfection and hygiene, and wearing protective masks covering the nose and mouth are also essential. Rapid detection of infected people through efficient testing is crucial since in this way they can be isolated from healthy individuals. Anti-vaccination movements disseminating false, pseudo-scientific information and omnipresent misinformation constitute a serious obstacle in the fight against the pandemic. Based on the currently available studies, it may be assumed that despite mass vaccination, the SARS-CoV-2 virus will not be completely eradicated. It is expected to decline over the next 5–10 years. It is likely that the virus will only cause mild infections among children and/or a cold in all age groups.

Keywords: pandemia, coronavirus, SARS-CoV-2 virus, counteraction, vaccinations

Wykaz skrótów

ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2
AGP – aerosol generating procedures
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQL – acceptance quality limit
ARDS – acute respiratory distress syndrome
BFE – bacterial filtration efficiency
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
cDNA – complementary DNA
CE – Conformité Européenne
CFR – case fatality ratio
CLIA – Clinical Laboratory Improvement Amendments
COVID-19 – coronavirus disease 2019
CRP – C-reactive protein
DDM – dystans, dezynfekcja, maski
dPCR – digital polymerase chain reaction
DTP – diphtheria, tetanus, pertussis
ECDC – European Centre of Disease Prevention and Control
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay
EMA – European Medicines Agency
FDA – Food and Drug Administration
FFP – filtering facepiece
GKS – glikokortykosteroidy
HA – hemaglutynina
IFN – interferon
IFN- α – interferon alfa
IFN- β – interferon beta
IL-6 – interleukina 6
IL-17 – interleukina 17
ISC – International Council for Science
JCVI – Joint Committee on Vaccinations and Immunisation
LDH – lactate dehydrogenase
LFIA – lateral flow immunochromatographic assays
MERS – Middle East Respiratory Syndrome
MMR – measles, mumps, rubella
mRNA – messenger RNA
NA – neuraminidaza
NK – natural killer
NSP – nuclear shuttle protein
OECD – Organization for Economic Co-operation and Development
ORF – open reading frame
PHE – Public Health England
PPA – positive percent agreement
PZH – Państwowy Zakład Higieny
RBD – receptor binding domain
REMAP-CAP – Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia
RISC – RNA-induced silencing complex
RTG – rentgen
RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction
RT-qPCR – reverse transcription quantitative polymerase chain reaction

SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

ssRNA – single stranded RNA

TMPRSS2 – transmembrane serine protease 2

TNF- α – tumor necrosis factor alfa

TK – tomografia komputerowa

UNICEF – United Nations International Children’s Emergency Fund

USG – ultrasonografia

WHO – World Health Organization

Wprowadzenie

Choroby zakaźne są istotnym problemem wszystkich społeczeństw – bez względu na ich stopień zaawansowania technologicznego. Część chorób przybiera formę epidemiczną, co oznacza, że występują u ludzi w określonym czasie i na określonym terenie we wzmożonym stopniu. Jeszcze większe wyzwanie stanowią te choroby, które rozprzestrzeniają się w szybkim tempie na cały świat i rozwijają się w pandemię. Takie zjawiska towarzyszą ludzkości od zawsze. Z upływem czasu prawdopodobieństwo pojawienia się nowej choroby na dużą skalę stale rośnie. Jest to związane z pojawianiem się nowych patogenów oraz ze wzrostem światowej populacji. Do tego dochodzą wszechobecne podróże samolotowe między kontynentami, co znaczącym stopniu ułatwia rozprzestrzenianie się patogenów (Business Insider Polska, 2018). Aktualnym przykładem jest szerząca się w sposób niekontrolowany pandemia zakażeń wywoływanych wirusem SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).

Już w 2018 r. Bill Gates alarmował o tym, że w najbliższym czasie pojawi się nowy rodzaj grypy, podobny do tej z 1918 r., z tą jednak różnicą, że będzie się szybciej rozprzestrzeniał po świecie. Po raz pierwszy takie informacje podał do opinii publicznej na konferencji zorganizowanej przez Massachusetts Medical Society oraz czasopismo „New England Journal of Medicine”. Przedstawiona symulacja ukazała, że nowa choroba będzie miała swoje początki w Chinach, skąd będzie się szerzyła na dalsze obszary, tak jak to miało miejsce w przypadku epidemii SARS (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) i MERS (ang. *Middle East Respiratory Syndrome*). Wiadomo było, że ludzkość nie jest przygotowana na taką ewentualność. Ostrzegano rządy z całego świata, że muszą przygotować się na nową pandemię tak, jakby przygotowywały się na wojnę. Istotne było, aby opracować nowe, skuteczniejsze metody identyfikowania czynników chorobotwórczych, nowe leki, a także uniwersalne szczepionki (Business Insider Polska, 2018; Moll, 2018).

Przewidywaną w 2018 r. chorobą okazał się COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*), który jest wysoce zakaźną infekcją wywoływaną przez wirusa SARS-CoV-2. Manifestuje się głównie jako śródmiąższowe zapalenie płuc, które u części pacjentów prowadzi do rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej, a w skrajnych przypadkach – do zgonu. Pierwsze przypadki zachorowania na COVID-19 odnotowano w Wuhan (Chiny) pod koniec 2019 r. Początkowo chorobę nazywano zapaleniem płuc z Wuhan ze względu na obszar jej występowania i objawy. Wyniki sekwencjonowania genomu wykazały, że czynnikiem chorobotwórczym jest koronawirus (Wu i in., 2020). Chociaż pojawienie się nowej choroby wywołanej właśnie przez koronawirusa przewidywano już na początku marca 2019 r., nie podjęto wówczas żadnych działań zapobiegawczych o zasięgu międzynarodowym. W przeciwieństwie do epidemii SARS i MERS, patogen w krótkim czasie rozprzestrzenił się po całym świecie (Fan i in., 2019). Od 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) ogłosiła pandemię, patogen wywiera niszczący wpływ na ludzkość – powoduje miliony zgonów i przytłacza systemy opieki zdrowotnej wielu krajów. Jest to największy kryzys zdrowotny od czasów pandemii grypy hiszpanki z 1918 r., na który ludzkość również nie była przygotowana mimo wcześniejszych ostrzeżeń (Business Insider Polska, 2018).

Niezależnie od postępujących badań klinicznych prowadzących do lepszego zrozumienia nowego koronawirusa jego rozprzestrzenianie się stanowi poważny problem. Podobnie jak inne wirusy RNA, SARS-CoV-2 ulega genetycznej ewolucji, dzięki której może stawać się bardziej wirulentny i zakaźny. Uważa się, że SARS-CoV-2 jest efektem ewolucji koronawirusa zwierzęcego, który wytworzył zdolność do transmisji ze zwierząt na człowieka. Wiele krajów przeżywa kolejne fale wybuchów choroby, głównie z powodu postępujących mutacji. Pomimo ponadprzeciętnego tempa opracowywania szczepionek przeciwko COVID-19 i organizacji masowych szczepień pojawienie się nowych wariantów wzbudza wątpliwości, czy opracowane dotąd szczepionki będą wystarczająco skuteczne, a wysiłek podjęty w celu ich wytworzenia i podania – przyniesie oczekiwany efekt (Wang i in., 2020).

Pandemiczne rozmiary problemu, skomplikowany do przewidzenia przebieg choroby oraz złożoność patogenezы zakażenia wymuszają opracowanie skutecznych modeli przeciwdziałania wirusowi SARS-CoV-2. Pomimo trwającej ponad rok walki z nowym zagrożeniem ograniczenie jego transmisji nadal stanowi duże wyzwanie dla całego świata. Opracowanie odpowiednich modeli walki z pandemią ma zapewnić ochronę ludzi przed chorobą, związanymi z nią powikłaniami i zgonem,

zapobiec zapaściom systemów opieki zdrowotnej na świecie, ratować gospodarkę oraz zbudować drogę do wyczekiwanej przez wszystkich normalności.

Celem niniejszej pracy jest przyjrzenie się sposobom przeciwdziałania pandemii COVID-19, zasadności ich stosowania oraz wyjaśnienie, które działania są kluczowe dla zakończenia pandemii. Monografia pozwoli zrozumieć, dlaczego omawiane zachowania umożliwią powrót do stanu sprzed pandemii. Poruszono tu wiele wątków, które razem tworzą obraz postawionego problemu. Ukazane informacje przybliżą również przyszłość SARS-CoV-2: kiedy pandemia może się zakończyć oraz czy wirus ulegnie całkowitej eliminacji. Do analizy zagadnień wykorzystano głównie publikacje naukowe – książki i czasopisma, dobrym uzupełnieniem stały się źródła internetowe, takie jak serwisy informacyjne oraz portale o tematyce medycznej, popularnonaukowej i ogólnej.

1. Wirus SARS-CoV-2 – przyczyna pandemii

1.1. Czym są koronawirusy?

Koronawirusy występują powszechnie na całym świecie. Organizm człowieka atakuje m.in. podrodzina wirusów *Orthocoronavirinae* z bogatej rodziny *Coronaviridae*. Cechują się one obecnością osłonki, ikozaedralnego kapsydu i z dodatnio spolaryzowanego liniowego genomu o długości 26–32 kilobaz (Su i in., 2016). Nazwa tych wirusów związana jest z ich charakterystyczną budową i wywodzi się od łacińskiego słowa *corona*. W mikroskopii elektronowej zauważalne są małe struktury tworzące osłonkę wirusa i układające się na kształt swoistej korony o długich wypustkach.

Wspomnianymi strukturami są glikoproteiny kolca warunkujące wnikanie patogenów do komórek gospodarza. Średnica powyższych wirionów wynosi od 80 do 180 nm, co czyni te wirusy jednymi z największych znanych wirusów RNA. Główną rolę w replikacji odgrywają niekodujące regiony nici RNA, które rozciągają się wokół regionów kodujących. (Pyrć, 2015). Niekodujące RNA (ncRNA, ang. *non-coding RNA*) biorą udział w regulacji odpowiedzi przeciwwirusowej komórek gospodarza, a także odpowiadają za wewnątrzkomórkowe warunki do replikacji wirusów. Robią to poprzez regulację receptorów komórkowych niezbędnych dla inwazji wirusa oraz hamowanie tworzenia kompleksów wyciszających RISC (ang. *RNA-induced silencing complex*) w komórkach, które mogłyby wyciszać, a zatem degradować wirusowe RNA (Henziger i in., 2020).

Aktualna taksonomia pochodząca z 2018 r. dzieli podrodzinę *Orthocoronavirinae* na cztery rodzaje: *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* i *Deltacoronavirus*. Pozostała część *Orthocoronavirinae* pozostaje niesklasyfikowana. Zawiera ona gatunki koronawirusów infekujących głównie nietoperze, a także inne zwierzęta – ptaki, świnie, wielbłądy, koty, psy itd. Wirusy te są zdolne do wywoływania infekcji u ludzi (koronawirusy Alfa oraz Beta). Na podstawie różnic genetycznych oraz zdolności wykorzystywania receptorów komórkowych w obrębie rodzaju *Betacoronavirus* wyróżnia się podgrupy (linie) A, B, C oraz D. Koronawirusy człowieka najczęściej stanowią czynnik etiologiczny zakażeń chorób dolnych i górnych dróg oddechowych, układu pokarmowego (zapalenia żołądka oraz jelit), a także układu nerwowego. Rzadziej atakują inne narządy wewnętrzne. Gamma- i Delta-koronawirusy wywołują infekcje u różnych gatunków ptaków (Su i in., 2016; Pyrc, 2015; Zaki i in., 2012).

Historia infekcji wywołanych koronawirusami wśród ludzi sięga lat 60. XX wieku. Po raz pierwszy opisano wtedy dwa wirusy – HCoV-229E oraz HCoV-OC43 powodujące przeziębienie. Namnażanie na liniach komórkowych, różnicowanie antygenowe oraz mikroskopia elektronowa stanowiły główne metody identyfikacyjne. Przez wiele lat były to jedyne opisywane koronawirusy chorobotwórcze dla ludzi (Abramczuk i in., 2017). Początek XXI wieku przyniósł przełomowe odkrycia dzięki zastosowaniu nowych metod identyfikacji wirusów, takich jak RT-PCR (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*), dPCR (ang. *digital polymerase chain reaction*). Przed wybuchem epidemii SARS-CoV-1 (2002–2003) oraz MERS-CoV (2012) koronawirusy były powszechnie postrzegane jako dość łagodne patogeny powodujące infekcje dróg oddechowych. Uważano, że tylko jeden gatunek lub blisko spokrewnione ze sobą gatunki mogły być potencjalnie niebezpieczne. Popularną teorią było to, że większość znanych do początku XXI wieku koronawirusów to patogeny ptaków (głównie drobiu) i ssaków (świń). Okazało się jednak, że możliwa jest transmisja wirusa między odalonymi od siebie genetycznie gatunkami zwierząt. Obecnie uważa się, że głównym rezerwuarem

koronawirusów są nietoperze, które dają początek koronawirusom ludzkim. Koronawirusy infekują ludzi bez względu na płeć, wiek czy położenie geograficzne. Już we wczesnym dzieciństwie dochodzi do pierwszych zakażeń wirusowych człowieka znanych powszechnie jako przeziębienia. A kolejne infekcje towarzyszą nam na przestrzeni całego życia (Pyrć, 2015; Zaki i in., 2012).

1.2. Gatunki ludzkich koronawirusów

Obecnie znanych jest osiem różnych koronawirusów człowieka. Na całym świecie najczęściej występują Alfakoronawirusy: HCoV-229E i wywodzący się od niego HCoV-NL63, a także betakoronawirusy: HCoV-OC43, HCoV-HKU1 oraz trzy gatunki o dużym potencjale pandemicznym: SARS-CoV, MERS-CoV i najnowszy SARS-CoV-2 z 2019 r. (Dzieciatkowski, 2021).

Koronawirus HCoV-229E został wyizolowany i namnożony w 1966 r. przez Dorothy Hamre i Johna J. Procknowa na drodze pasażowania tego wirusa w hodowli tkankowej komórek pochodzących z dróg oddechowych studentów medycyny z objawami przeziębienia. Drugi wirus, HCoV-OC43, namnażany dzięki hodowlom organowym (stąd skrót „OC” w nazwie), został wyizolowany na początku lat 70. przez Kennetha McIntosha. Pod koniec lat 60. XX w. badania nad koronawirusami z hodowli komórkowych oraz organowych prowadził David Tyrrell. Wyizolowane wirusy obserwował przy pomocy mikroskopu elektronowego. Charakteryzowały się bardzo podobną morfologią, przypominały koronę, dlatego nazwano je koronawirusami (Smith, 2021). Nazwa ta została oficjalnie zaakceptowana w 1968 r.

Kolejne ludzkie koronawirusy wykryto w latach 2004 i 2005 dzięki zastosowaniu nowoczesnych metod biologii molekularnej. Podczas intensywnych badań po wybuchu pandemii SARS w 2003 r. zidentyfikowano koronawirusy: mHCoV-NL63 oraz HCoV-HKU1. Wirus HCoV-NL63 opisano po zainicjowaniu w Holandii pierwszego przypadku dziecka z zapaleniem oskrzelików płucnych wywołanym przez tego wirusa. HCoV-HKU1 zidentyfikowano w Hong Kongu u osoby dorosłej chorej na zapalenie płuc (Dzieciatkowski, 2021).

Wirusy HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 oraz HCoV-HKU1 najczęściej powodują grypopodobne zakażenia, z czego około 2–10% pacjentów wymaga hospitalizacji (Zaki i in., 2012). Czynniki etiologiczne większości zakażeń dróg oddechowych nie jest znany, dlatego trudno oszacować, jak często występują infekcje wywołane przez konkretne koronawirusy. Dostępne dane odnoszą się najczęściej do pacjentów, u których nastąpiła konieczność hospitalizacji z powodu ciężkiego przebiegu choroby. Uważa się, iż HCoV-229E i HCoV-OC43 są odpowiedzialne za 5–30% zakażeń dróg oddechowych człowieka, a HCoV-NL63 – za 2–3,6%. Wirus HCoV-HKU1 występuje w 0,3% przypadków ostrych infekcji dróg oddechowych (Business Insider Polska, 2020).

Bardzo istotnym z epidemiologicznego punktu widzenia jest wirus SARS-CoV-1. Wywołuje zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS). Wirus ten jest wysoce patogenny – śmiertelność z jego powodu początkowo wahała się w zakresie 20–45%, a ostatecznie wynosi ok. 10%. Wirus atakuje ludzi, a także szczury, małpy, psy czy koty. Pierwszymi gospodarzami były nietoperze, od których następnie zakaziły się cywety palmowe (gatunek drapieżnego ssaka zamieszkującego Indie, Filipiny oraz południowe Chiny) stanowiące popularne danie kuchni chińskiej. Bliski kontakt tych zwierząt z ludźmi spowodował transmisję wirusa na człowieka. Obecność SARS-CoV-1 po raz pierwszy stwierdzono u 45-letniego mężczyzny na terenie południowych Chin w mieście Foshan (prowincja Guangdong) w listopadzie 2002 r. Rosnąca liczba przypadków przerodziła się w epidemię. Oficjalny raport o wybuchu atypowego zapalenia płuc ogłosiła Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) 11 lutego 2003 r. Epidemia dotarła na teren Honkongu w lutym 2003 r. W krótkim czasie patogen dotarł do Wietnamu, Singapuru, a nawet Kanady. Łącznie dotknął 37 krajów, w których zanotowano 8273 zachorowań, z czego 775 to przypadki śmiertelne. Transmisja wirusa odbywała się głównie drogą kropelkową. Patogen został zidentyfikowany w wydzielinach dróg oddechowych, łzach, kale oraz moczu (Pyrć, 2015; Zaki i in., 2012; Abramczuk i in., 2017).

Choroba wywoływana przez wirusa SARS-CoV-1 ma bardzo ciężki przebieg. Okres inkubacji wynosi od 2 do 10 dni, po tym czasie pojawiają się objawy grypopodobne: wysoka gorączka – powyżej 38°C, ból głowy, mięśni, dreszcze, obniżone samopoczucie. Po upływie 48–72h dochodzi suchy

kaszel, duszności, a dalej hipoksemia. W końcowej fazie u ok. 20% pacjentów rozwija się zespół ciężkiej niewydolności oddechowej, który wymaga wentylacji mechanicznej, a w skrajnych przypadkach prowadzi do śmierci. Najczęściej umierają osoby starsze z chorobami współistniejącymi oraz pracownicy personelu medycznego narażeni na ciągły kontakt z wirusem. U dzieci przebieg jest łagodniejszy i rzadziej odnotowuje się przypadki zachorowań (Pyrć, 2015; Zaki i in., 2012; Abramczuk i in., 2017).

Większość chorych miała styczność ze zwierzętami. Przebadano te gatunki zwierząt, które są najpopularniejsze w Chinach (m.in. łaskuny chińskie, jenoty, nietoperze) oraz takie, które są elementem kuchni chińskiej. Bardzo podobny wariant wirusa wykryto na targu zwierzęcym w Shenzhen. Dzięki genetycznej analizie izolatów pobranych od zainfekowanych ludzi i cywet palmowych wykazano, że wirus SARS-CoV-1 pojawił się w populacji ludzkiej w wyniku transmisji zoonotycznej. Kolejne badania pozwoliły na wykrycie ok. 60 gatunków koronawirusów, w tym wirusa podobnego do SARS-CoV-1. Rekombinacja podjednostek S1 i S2 genu białka kolca umożliwiła pojawienie się SARS-CoV-1 wśród ludzi.

5 lipca 2003 r. WHO ogłosiło eradykację wirusa. Stało się tak dzięki wdrożeniu odpowiedniego leczenia chorych, ich izolacji i w dużej mierze dzięki sezonowości koronawirusa (Pyrć, 2015; Zaki i in., 2012). Państwowy Zakład Higieny definiuje sezonowość jako „powtarzające się w kolejnych latach zmiany występujące w zapadalności lub w rozpowszechnieniu innych zjawisk w przeciągu jednego roku” (Zieliński i Poznańska, 2013).

Dekadę później, w kwietniu 2012 r., w szpitalu publicznym Zarqua w Jordanii u 11 pacjentów oraz u 10 osób z personelu medycznego rozpoznano wirusa MERS-CoV, który odpowiada za Bliskowschodni Zespół Niewydolności Oddechowej. Liczba zgonów powodowanych przez infekcje wirusem MERS-CoV jest kilkakrotnie wyższa niż w przypadku SARS-CoV-1 i wynosi ok. 40%. W większości dotyczy osób powyżej 60. roku życia. We wrześniu 2012 r. w Arabii Saudyjskiej u pierwszego zdiagnozowanego pacjenta rozwinęło się ostre zapalenie płuc, następnie doszło do zapalenia nerek i finalnie – zgonu. Obraz kliniczny był podobny do obserwowanego wcześniej przy epidemii SARS-CoV-1. Chorzy przyjmowani do szpitala cierpieli z powodu gorączki, dreszczy, bólu głowy, nieproduktywnego kaszlu, duszności, bólu mięśni, a ponadto bólu gardła, nudności, biegunki i bólu brzucha. Większość opisywanych objawów dotyczyła pacjentów przyjętych do szpitala w stanie krytycznym. Materiał genetyczny wirusa był możliwy do wykrycia w wydzielinie dróg oddechowych, w surowicy, moczu i kale. Ciężki przebieg choroby występował zwykle u osób z chorobami współistniejącymi. Z biegiem czasu wirus ulegał propagacji na coraz dalsze tereny (Zjednoczone Emiraty Arabskie, Katar, Oman, Kuwejt, Liban, Jemen, Iran), aż dotarł do Europy, Azji, Afryki oraz Ameryki Północnej. Większość zachorowań była spowodowana kontaktem Europejczyków z chorymi z Bliskiego Wschodu. Ponad 85% przypadków obserwowano w krajach Półwyspu Arabskiego (głównie Arabia Saudyjska). Badania wykazały podobieństwo MERS-CoV do SARS-CoV-1 oraz to, że pierwotnymi gospodarzami i głównym źródłem zakażenia również są nietoperze. W przypadku wirusa MERS pośrednikiem między nietoperzem a człowiekiem był wielbłąd jednogarbną (dromader), o czym świadczą badania krwi wielbłądów, w której wykryto przeciwciała charakterystyczne dla tego wirusa. W Jordanii, jak i innych krajach arabskich, głównym źródłem mleka – obok kóz i bydła – są wielbłądy. Większość dromaderów na Bliskim Wschodzie, w Azji i Afryce jest seropozytywna dla MERS-CoV. Obecnie nadal obserwuje się przypadki zachorowań, jednak Europejski Komitet powołany na zlecenie WHO w sprawie zachorowań na MERS wyklucza pandemię tym wirusem. Należy jednak stale monitorować zachowanie koronawirusów w celu uniknięcia ich niekontrolowanego rozprzestrzeniania. Zarówno wirus SARS-CoV-1, jak i MERS-CoV zaliczają się do wirusów o wysokim potencjale pandemicznym, dlatego przypadki zachorowań wymagają zgłoszenia do WHO. Okres ich inkubacji może wynosić nawet 14 dni (Pyrć, 2015; Rnas i in., 2020; Zaki i in., 2012; Nguyen i in., 2020).

Dostępne obecnie techniki serologiczne pozwoliły ustalić, że w klimacie umiarkowanym infekcje dróg oddechowych spowodowane koronawirusami stwierdza się znacznie częściej zimą oraz wiosną niż latem i jesienią. Infekcje wywołane przez koronawirusy stanowią nawet 35% wszystkich infekcji dróg oddechowych (Kahn i McIntosh, 2005).

W 2019 r. odnotowano pierwsze przypadki zachorowań spowodowanych wirusem SARS-CoV-2 (wirus wywołujący zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej). Z biegiem czasu doszło do rozwoju infekcji i sytuację określono jako pandemiczną. Nagłe pojawienie się wirusa całkowicie zdominowało otaczającą nas rzeczywistość, istotnie wpłynęło na wszystkie gałęzie życia społecznego, gospodarki, a co najważniejsze – medycyny. Do pierwszej izolacji wirusa SARS-CoV-2 wykorzystano komórki nabłonka dróg oddechowych pozyskane od zakażonych pacjentów. Badania wykazały, że nowy wirus jest genetycznie bardzo podobny do ludzkich wirusów wywołujących choroby SARS oraz MERS. Genom wirusa SARS-CoV-2 jest w 50% identyczny z genomem wirusa MERS-CoV i w 79% – z SARS-CoV-1, natomiast SARS-CoV-2 jest bliższy koronawirusom nietoperzy niż SARS-CoV-1. Homologia z genomami dwóch koronawirusów pochodzących od nietoperzy (Bat-CoV ZC45 i Bat-CoV ZXC21) wynosi 88%, natomiast aż 96,2% – z genomem Bat-CoV RaTG13 zakażającego podkowca pośredniego (gatunek nietoperza), co wskazuje na bardzo bliskie pokrewieństwo (Abramczuk i in., 2017).

1.3. Koronawirus SARS-CoV-2 – budowa

Podobnie jak poprzednio opisane koronawirusy SARS-CoV-2 jest wirusem osłonkowym. Jego genom stanowi jednoniciowe RNA – kwas rybonukleinowy (ssRNA, ang. *single stranded RNA*) o dodatniej polarności, na który składa się ok. 30 000 nukleotydów. Pojedynczy wirion ma kulisty kształt o średnicy od 60 do 140 nm. Jest to jeden z największych wirusów RNA pod względem rozmiaru wirionu i długości genomu. Nukleokapsyd składa się z dwuwarstwowej lipidowej osłonki o symetrii helikalnej. Na powierzchni osłonki znajdują się glikoproteiny, które tworzą wypustki, tzw. kolce (Haque i in., 2020).

Genom wirusa SARS-CoV-2 koduje funkcjonalne białka niestrukturalne, białka strukturalne i pomocnicze. Szacuje się, że 60% genomu stanowią geny ORF1a i ORF1b (ang. *open reading frame*), które są odpowiedzialne za kodowanie ok. 16 białek niestrukturalnych uczestniczących w replikacji wirusa. Pozostałe 40% to geny kodujące białka strukturalne oraz pomocnicze. Do białek strukturalnych zaliczamy glikoproteinę powierzchniową (S), glikoproteinę osłonkową (E), glikoproteinę błonową/membranową (M) oraz białko nukleokapsydu (N). Białko N jest jednym z głównych białek wirusowych, pełni funkcję ochronną RNA, a także uczestniczy w procesie replikacji wirusa. Białko M (ang. *membrane*) jest głównym elementem budulcowym macierzy wirusa. Białko E (ang. *envelope*) poprzez tworzenie osłonki wirusa odpowiada m.in. za formowanie wirionów (Haque i in., 2020).

Glikoproteina S (nazywana też kolcem) wystaje ponad powierzchnię kapsydu. Jest białkiem transbłonowym obecnym w budowie wszystkich koronawirusów (Huang i in., 2020). Odgrywa najważniejszą rolę w łączeniu się wirusa z komórką gospodarza i podczas jej penetracji/infekowania stanowi „klucz do komórki”. Całe białko S zbudowane jest z krótkiego ogona wewnątrzkomórkowego, kotwicy transbłonowej i dużej ektodomeny złożonej z podjednostek S1 i S2 (Haque i in., 2020). Pierwsza z nich zawiera RBD (ang. *receptor-binding domain*) – domenę wiążącą receptor, którym jest enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2, ang. *angiotensin converting enzyme 2*). Domena RBD (ang. *receptor-binding domain*) pozwala na łączenie się z komórką gospodarza. ACE2 mieści się głównie na powierzchni komórek pęcherzyków płucnych typu II, nabłonka jamy ustnej, przełyku, jelita krętego, mięśnia sercowego, kanalików proksymalnych nerek oraz nabłonka dróg moczowych. Komórki nabłonka pęcherzykowego (pneumocyty typu II) są głównymi komórkami, do których wirus SARS-CoV-2 wykazuje tropizm (Xu i in., 2020). Gdy podjednostka S1 zwiąże się z receptorem komórki gospodarza, podjednostka S2 umożliwi zbliżanie białek membranowych M wirusa oraz błony komórkowej.

Drugim receptorem jest TMPRSS 2 – transmembranowa proteaza serynowa (ang. *transmembrane serine protease 2*) odpowiedzialna za rozszczepienie białka spike i aktywację procesu fuzji osłonki wirusa z błoną komórkową gospodarza (Huang i in., 2020). To pozwala patogenowi na wniknięcie do cytoplazmy komórki na drodze endocytozy i uwolnienie swojego materiału genetycznego. TMPRSS 2 pełni rolę głównej proteazy ułatwiającej wejście wirusom do komórki gospodarza.

Zarówno wirus SARS-CoV-1, jak i SARS-CoV-2 wykorzystują enzym ACE2 jako receptor powierzchniowy komórki, natomiast wirus SARS-CoV-2 wykazuje ponad 10-krotnie większe powinowactwo do tego enzymu (Nguyen i in., 2020). Receptorem dla MERS-CoV na powierzchni komórek nabłonka oskrzeli oraz pneumocytów typu II jest enzym – dipeptydylopeptydaza 4 (DPP4) (Nishiura, Ejima i Mizumoto, 2014). Niemieckie Centrum Badań nad Naczelnymi wykazało, że SARS-CoV-2 zawiera w białku S miejsca rozpoznawalne przez furynę (proteazę), która tnie to białko w miejscach S1/S2. Możliwe, że właśnie dzięki temu SARS-CoV-2 rozprzestrzenia się szybciej niż inne koronawirusy. Kolejnym mechanizmem infekowania jest łączenie się komórek zaatakowanych przez wirusa z komórkami zdrowymi. Pozwala to na rozprzestrzenianie się wirusa bez opuszczania światła komórek. Do obydwu tych mechanizmów niezbędne jest sfragmentowane białko kolca w celu wytworzenia opisanych wcześniej podjednostek S1 i S2 (Nauka w Polsce, 2020a).

Wszystkie wirusy, w tym SARS-CoV-2, posiadają dużą zdolność do mutacji, co z kolei przekłada się na ich ewolucję i ewentualnie zwiększoną zakaźność i patogenność. Grupa koronawirusów mająca ten sam odziedziczony zestaw charakterystycznych mutacji nazywana jest wariantem. Analiza genomowa wirusa pokazuje, że mutacje zachodzą w kilku rejonach genomu: ORF1a, ORF1b, ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8, ORF10 oraz w genach kodujących białka S, M, E i N. Największą liczbą mutacji wyróżniają się białka niestrukturalne Nsp1, Nsp2, Nsp3, Nsp12 i Nsp15 (ang. *nuclear shuttle protein*) – w obrębie ORF1a/b, a także gen kodujący białko spike oraz gen ORF8. Ważnymi aspektami w funkcjonowaniu białek są hydrofobowość oraz ładunek reszt aminokwasowych (Dzieciatkowski, 2021). Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze są mutacje genu kodującego białko S, ponieważ szczepionki mRNA składają się z informacyjnego kwasu rybonukleinowego – mRNA kodującego właśnie białko S kolca wirusa SARS-CoV-2. W komórce jest syntetyzowane białko S, które jest następnie prezentowane na powierzchni komórki i rozpoznawane przez komórki układu odpornościowego. Takie mutacje mogą powodować łatwiejsze zakażenie gospodarzy oraz zmniejszanie skuteczności szczepionek. Zidentyfikowana na przełomie stycznia i lutego 2020 r. substytucja D614G w obrębie białka S jest obecnie najbardziej rozpowszechnioną na świecie – zastąpiła pierwotny wariant wirusa. Zwiększyła się zdolność do replikacji tego wirusa, a co za tym idzie – jego zakaźność, ale objawy choroby nie są nasilone (Corum i Zimmer, 2021).

1.4. Warianty SARS-CoV-2

Na podstawie mutacji zachodzących w genomie wirusa, wyodrębniono warianty wirusa SARS-CoV-2. Obecnie najistotniejsze z nich to: wariant brytyjski, wariant z RPA oraz warianty brazylijski i hiszpański. Wariant brytyjski określa się jako VOC 202012/0 albo B.1.1.7, albo 501Y.V1. Po raz pierwszy został zidentyfikowany na początku października 2020 r. w próbce pobranej niespełna miesiąc wcześniej, 20 września, w hrabstwie Kent w południowo-wschodniej Anglii. Szybkie wykrycie wariantu było możliwe dzięki sekwencjonowaniu genomów przy wykorzystaniu testu PCR o nazwie TaqPathCOVID-19 firmy ThermoFisher (Thorn, 2020). W wariacie zaobserwowano 23 mutacje, z czego 8 dotyczy białka kolca. Najważniejsze z nich to:

- N501Y, która sprawia, że wirus silniej przylega do komórek gospodarza, natomiast nie powoduje odporności na szczepionki,
- P681H, która może zoptymalizować tworzenie białka kolca w komórkach,
- delecje H69/V70 i Y144/145, które zmieniają kształt białka S i mogą pomóc wirusowi w uniknięciu działania przeciwciał (Xu i in., 2020; Reardon, 2021).

Odmiana brytyjska w szybkim tempie przedostała się do innych krajów, w tym do Polski. Agencja wykonawcza brytyjskiego Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej (PHE, ang. Public Health England) szacuje, że infekcyjność wariantu B.1.1.7 jest od 30% do 50% wyższa w porównaniu z innymi wariantami wirusa SARS-CoV-2 (niektóre źródła podają, że infekcyjność sięga 70%). Niezależne raporty London School of Hygiene & Tropical Medicine oraz Imperial College London wykazały, że jest on również bardziej śmiertelny (Mazurek, 2021). Jego śmiertelność jest 1,3–1,4 razy większa od pierwotnej wersji SARS-CoV-2. Wariant brytyjski częściej jest przyczyną kaszlu, bólu gardła, zmęczenia oraz bólu mięśni. Lokalizacja mutacji N501Y prawdopodobnie nie wpływa na większość miejsc

wiązania neutralizujących przeciwciał. Firmy Pfizer, Moderna oraz Novavax na podstawie przeprowadzonych badań zgodnie twierdzą, że ich szczepionki działają przeciwko wariantowi brytyjskiemu (Xu i in., 2020; Nguyen i in., 2020).

Wariant z Republiki Południowej Afryki (RPA), czyli 501Y.V2 (lub B.1.351), podobnie jak brytyjski, zidentyfikowano 8 października 2020 r., a w jego materiale genetycznym zaobserwowano 21 mutacji. Dziewięć z nich dotyczy białka S. Mutacje N501Y i K417N umożliwiają wirusowi silniejsze wiązanie się z komórkami ludzkimi, a mutacja E484K może zwiększać odporność wirusa na przeciwciała. Nie wykazano, aby wariant ten cechował się wyższą śmiertelnością czy odpowiadał za ciężki przebieg choroby pomimo wyższej zakaźności. Badania z użyciem surowicy pobranej od ozdrowieńców wskazują, że wariant 501Y.V2 może być bardziej odporny na terapie z zastosowaniem przeciwciał, co przypuszczalnie jest wynikiem mutacji E484K. Wyniki badań przeprowadzonych przez firmy Pfizer i Moderna dowodzą o nieco zmniejszonej skuteczności ich szczepionek wobec tego wariantu, Johnson & Johnson podaje natomiast, że skuteczność preparatu wektorowego jednodawkowego może ulec zmniejszeniu z 66% do 57%, z kolei firma Novavax poinformowała o zmniejszeniu skuteczności z 89% aż do 49,4% (Xu i in., 2020; Nguyen i in., 2020).

W Brazylii, zarówno u mieszkańców kraju głównie w Manaus (stan Amazonas), jak i u japońskich turystów zidentyfikowano wariant o kilku nazwach: P.1 lub B.1.1.248 albo 501Y.V3. Po raz pierwszy został on wykryty 4 grudnia 2020 r., natomiast badania sekwencjonowania wykazały, że miał on swoje początki już w lipcu tego roku. W jego genomie obserwuje się 17 mutacji, w tym 10 białka kolca. Do kluczowych mutacji w tym białku zalicza się: N501Y, K417T oraz E484K powodujące podobne konsekwencje jak przy opisanych wcześniej wariantach. Tylko do października 2020 r. tą odmianą zostało zakażone 76% populacji Brazylii. Od stycznia 2021 r. nastąpił gwałtowny wzrost częstości hospitalizacji z powodu COVID-19, co może wynikać z zaniku odporności lub świadczyć o tym, że wcześniejsze przechorowanie nie daje odporności na wariant 501Y.V3. Można się spodziewać istotnie słabszej odpowiedzi immunologicznej niż na pierwotny wariant SARS-CoV-2. Ze względu na małą ilość danych trudno ocenić zmiany dotyczące rozprzestrzeniania się wirusa i jego śmiertelności (Xu i in., 2020; Nguyen i in., 2020; Nishiura, Ejima i Mizumoto, 2014).

Wszystkie trzy opisane wyżej warianty wirusa SARS-CoV-2 są wysoce infekcyjne i budzą niepokój, co więcej – podejrzewa się, że obecne szczepionki mogą wykazywać mniejszą skuteczność w ich kierunku. Wszystkie charakteryzuje specyficzny dla siebie układ mutacji sensownych (skutkują pojedynczymi zmianami w układzie aminokwasów poszczególnych białek wirusowych). Szczepionki mRNA (ang. *messenger RNA*) oraz wektorowe nie uwzględniają tych mutacji w genie kodującym białko S (Abdelrahman, Li i Wang., 2020). Podejrzewa się, że niespecyficzna mutacja N501Y, która pojawiła się we wszystkich trzech wariantach, może być kluczowa i prawdopodobnie zwiększa zdolność do ścisłego wiązania się z receptorem na powierzchni komórek gospodarza (Dzięciakowski, 2021).

Wariant 20A.EU1, po raz pierwszy zidentyfikowany w czerwcu 2020 r. w Hiszpanii, również zawiera mutację A222V w wirusowym białku spike. W genomie tego wirusa znaleziono łącznie sześć mutacji. Przeprowadzone testy laboratoryjne wykazały, że ludzkie przeciwciała były nieco mniej skuteczne w neutralizowaniu wirusów z mutacją A222V. W ciągu kilku miesięcy wariant hiszpański stał się dominującym w Europie, szerzył się m.in. w Szwajcarii, Irlandii, Wielkiej Brytanii, Norwegii, na Łotwie, w Holandii, Francji. Szacuje się, że wariant ten stanowił ok. 40% wszystkich występujących wtedy wariantów. Obecnie nie jest do końca jasne, czy rozprzestrzenienie się on z powodu większej zakaźności czy też wysokiej zachorowalności w Hiszpanii i jednoczesnego przemieszczania się turystów. Wariant hiszpański nie wykazuje większej wirulencji w porównaniu z pierwotną wersją wirusa SARS-CoV-2 (Nguyen i in., 2020).

Od marca 2021 r. z dużym niepokojem obserwowano duży wzrost zachorowań (momentami nawet ok. 400 tys. przypadków dziennie) i umieralności w Indiach (Worldometers.info, 2022b) za sprawą tamtejszego wariantu B.1.617, czyli tzw. indyjskiego. W wariantcie tym zaobserwowano dwie dominujące mutacje: E484Q oraz L452R. Pierwsza z nich może powodować odporność wirusa na wytworzone wcześniej przeciwciała. Szacuje się, że obecnie dostępne szczepionki wykazują w tym przypadku niższą skuteczność (mp.pl – Szczepienia, 2021). Wariant indyjski po raz pierwszy pojawił

się w październiku 2020 r., jest wysoce zakaźny i obecnie stanowi najpopularniejszą odmianę SARS-CoV-2 w Indiach (Corum i Zimmer, 2021; Lovelace, 2021).

Warto podsumować najbardziej kluczowe mutacje materiału genetycznego kodującego białka S oraz ich wpływ na charakterystykę wirusa, a także odniesienie do potencjału chorobowego:

- D614G – pojawiła się we wschodnich Chinach na samym początku pandemii, a następnie szybko rozprzestrzeniła się na całym świecie i wyparła pierwotną postać wirusa SARS-CoV-2. Mutacja ta powoduje, że koronawirus jest bardziej zakaźny, ale nie powoduje cięższego przebiegu.
- N501Y – jest obecna w wariantach brytyjskim, południowoafrykańskim oraz brazylijskim. Znajduje się w pobliżu wierzchołka kolca, przez co zmienia kształt białka, aby lepiej dopasowywało się do ludzkich komórek.
- E484K – obecna w wariantach afrykańskim oraz brazylijskim w pobliżu wierzchołka białka kolca. Może pomóc w unikaniu odpowiedzi humoralnej.

Zebrane dane budzą niepokój w środowisku medycznym i naukowcach. Natomiast obserwacje mutacji dają podstawę do stwierdzenia, że nawet jeśli szczepionki nie będą zapewniały pełnej ochrony przed nowymi wariantami wirusa, to będą chronić przed ciężkim przebiegiem COVID-19 i w konsekwencji – przed powikłaniami. W ograniczaniu liczby zakażeń najistotniejsze jest zapobieganie im poprzez szczepienia, ważną rolę odgrywa też przestrzeganie panujących obostrzeń i zdroworozsądkowych zachowań higienicznych. Należy zachować dystans społeczny, stosować dezynfekcję dłoni oraz nosić maski ochronne (Naczelna Izba Lekarska, 2021).

Do tej pory nie zaobserwowano żadnych mutacji w obrębie genu kodującego białko M, natomiast w obrębie reszty genomu zidentyfikowano delecje, które przyczyniają się do przesunięcia lub zmiany ramki odczytu. Może to rzutować na trzeciorzędową strukturę białek, co z kolei może się wiązać z wpływem delecji na strukturę i funkcjonowanie białek kapsydu wirusowego. Modyfikacje te mogą istotnie oddziaływać na wirulencję oraz patogenność choroby COVID-19, a co za tym idzie – na odpowiedź immunologiczną gospodarza (Haque i in., 2020).

1.5. Porównanie wirusa SARS-CoV-2 z wirusem grypy

Choroba COVID-19 często jest porównywana do grypy sezonowej. Do tej pory epidemie grypy uznawano za odpowiednie do wykorzystania jako model epidemii COVID-19, ponieważ są to choroby układu oddechowego o podobnych sposobach przenoszenia. Istnieją jednak kluczowe różnice pomiędzy wirusem SARS-CoV-2 oraz wirusem grypy typu A. W celu dokładnego porównania obydwu patogenów należy wziąć pod uwagę ich budowę i systematykę oraz cechy epidemiologiczne, takie jak charakterystyka przenoszenia, nasilenie choroby czy wskaźniki śmiertelności.

Wirus grypy wykazuje odmienną budowę niż SARS-CoV-2: wiriony mają kształt kuli o średnicy między 80 a 120 nm, choć szczepy laboratoryjne może charakteryzować duży polimorfizm (formy wydłużone, nitkowate). Otacza je podwójna osłonka lipidowa zawierająca białko błonowe M2 oraz dwie glikoproteiny: hemaglutynina (HA) i neuraminidaza (NA), tworzące na powierzchni wypustki. Nukleokapsyd otacza warstwa białka błonowego M1. Hemaglutynina łączy się z receptorem dla kwasu sialowego na powierzchni komórki gospodarza. Materiał genetyczny stanowi jednoniciowe RNA o polarności ujemnej zbudowane z ośmiu segmentów (Abdelrahman, Li i Wang., 2020).

Systematyka porównywanych wirusów również jest inna – wirus grypy jest zaklasyfikowany do niewielkiej rodziny ortomyksowirusów, do której zaliczono cztery jego typy: A, B, C oraz D. Typ A dzieli się na podtypy A/H1N1, A/H2N3/, A/H2N2 i inne (Stefańska, Dzieciatkowski i Młynarczyk, 2012). PZH informuje, że „od sezonu epidemicznego 2009/2010 w Polsce potwierdzamy zachorowania wywołane zakażeniem spowodowanym przez wirus grypy podtypu: A/H1N1/, A/H1N1/pdm09, A/H3N2/ i typ B. Od sezonu epidemicznego 2010/2011 odnotowujemy również infekcje wywołane różnymi wariantami mieszanego zakażenia tzw. koinfekcje nie tylko dwóch różnych szczepów wirusa grypy, ale również wirusa grypy z wirusami grypopodobnymi. Zakażenia wirusami grypy typu C mają zwykle charakter bezobjawowy, natomiast wirus grypy typu D wywołuje zakażenia u bydła” (Brydak, 2022). Grypa jest ostrą chorobą zakaźną, która występuje sezonowo, cechuje się wysoką zachoro-

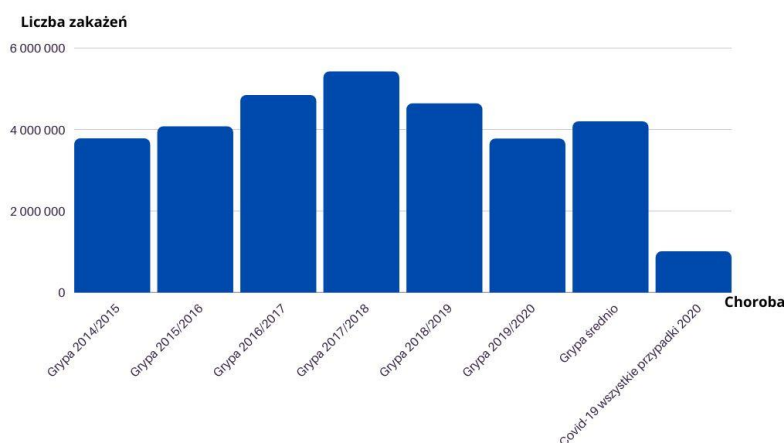
walnością i śmiertelnością na całym świecie. Grypą sezonową nazywamy serię zachorowań występujących corocznie w okresie epidemicznym, spowodowanych przez wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu przez wirus grypy B. Wirus grypy A charakteryzuje się dużą częstością mutacji, która powoduje ryzyko zachorowania każdego roku i sprawia, że corocznie należy aktualizować skład szczepionek. Zarówno w Polsce, jak i na całej półkuli północnej sezon grypy obejmuje okres od jesieni do wczesnej wiosny (październik – kwiecień). Wirus grypy nie atakuje tylko przy spadku temperatury. Na półkuli południowej najwięcej zakażeń przypada na okres od wiosny do późnego lata (Abdelrahman, Li i Wang, 2020).

Kolejną z różnic jest szybkość transmisji. COVID-19 rozprzestrzenia się wolniej niż grypa, która posiada krótszy średni okres inkubacji (czas od zakażenia do pojawienia się objawów). WHO szacuje, że dla SARS-CoV-2 okres utajony wynosi 5–6 dni, podczas gdy dla wirusa grypy okres ten wynosi 3 dni. Ponadto transmisja wirusa grypy odbywa się na 3–5 dni przed wystąpieniem objawów choroby, w przypadku COVID-19 zajmuje to 1–2 dni. Ważne jest też, kto przenosi wirusa. Dzieci są ważnymi elementami łańcucha epidemicznego grypy w społeczności. W przypadku COVID-19 najmłodszy zakażają się od dorosłych, ale są przeważnie mniej dotknięci chorobą. Odsetek osób w wieku 0–19 lat zagrożonych chorobą jest dość niski (World Health Organization, 2021).

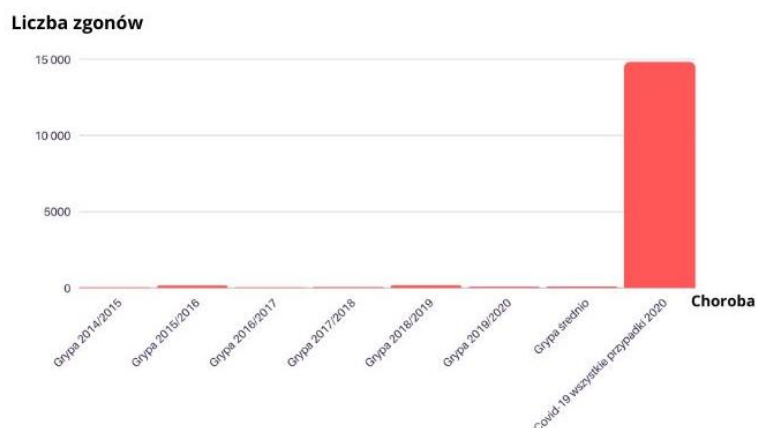
Chociaż zakres objawów dla obydwu chorób jest podobny, infekcje te różnią się przebiegiem ciężkiej postaci. Przy COVID-19 obserwuje się 80% zakażeń łagodnych lub bezobjawowych, 15% – to zakażenia ciężkie wymagające tlenu, a 5% – to zakażenia krytyczne wymagające wentylacji. Ciężki przebieg jest częstszy niż w przypadku grypy – tam pojawia się u 3% chorych (World Health Organization, 2021).

Grupę ryzyka dla COVID-19 i grypy stanowią pacjenci z chorobami współistniejącymi, szczególnie z cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem, oraz osoby starsze. Hospitalizowani pacjenci z COVID-19 byli bardziej narażeni na wystąpienie niewydolności oddechowej, zatorowości płucnej, udarów krwotocznych i wstrząsu septycznego. Pacjenci hospitalizowani z powodu grypy mieli stwierdzoną wcześniej niewydolność serca, chorobę naczyń obwodowych, przewlekłą chorobę układu oddechowego, marskość wątroby oraz anemię (Brydak, 2022; World Health Organization, 2021).

Zgodnie z danymi PZH w Polsce śmiertelność z powodu grypy (lata 2014–2020) nie przekraczała 0,004%. W zależności od roku (sezony grypowe 2014/2015, 2016/2017, 2017/2018) spadała nawet poniżej 0,001% (Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej, 2020). Jednocześnie śmiertelność z powodu COVID-19 w Polsce kształtowała się na poziomie ok. 3,042% (dane z 23 kwietnia 2022 r.) (Worldometers.info, 2022c). Świadczy to o ogromnej różnicy pomiędzy COVID-19 a grypą (Rycina 1 i 2).



Rycina 1. Zachorowania w Polsce wywołane wirusem grypy i SARS-CoV-2 (stan na 23.11.2020 r.; opracowanie własne na podstawie: Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru i Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej, 2020; World Health Organization, 2021).



Rycina 2. Zgony w Polsce z powodu rozwoju zakażenia wirusem grypy i SARS-CoV-2 (stan na 23.11.2020 r.; opracowanie własne na podstawie: Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru i Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej, 2020; World Health Organization, 2021).

Dane pochodzące z Francji pokazują, że z powodu COVID-19 do szpitali przyjęto 89 530 pacjentów (marzec – kwiecień 2020 r.) oraz 45 819 chorych na grypę sezonową (grudzień 2018 r. – luty 2019 r.). Średni czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii w przypadku COVID-19 był dwukrotnie dłuższy niż podczas grypy (odpowiednio 15 dni i 8 dni). Wśród osób chorych na COVID-19 śmiertelność wewnątrzszpitalna w opisywanym okresie wynosiła 16,9%, natomiast śmiertelność chorych na grypę – 5,8% (2640 osób z 45 819 wszystkich pacjentów), co wyraźnie pokazuje, że COVID-19 jest poważniejszą chorobą (World Health Organization, 2021; Piroth i in., 2021; Petersen, 2021).

Z przedstawionej analizy komparatystycznej wynika, iż omawiane wirusy znacząco się różnią pod kątem molekularnym. Zatem zasadne wydaje się podjęcie próby odpowiedzi na pytanie: dlaczego od początku pandemii COVID-19 nieustannie są ze sobą porównywane?

Przed wszystkim infekcje wywołane przez nie cechują się podobnym obrazem klinicznym. Oznacza to, że mogą przebiegać bezobjawowo lub w postaci ciężkiej, a w skrajnych przypadkach prowadzić do śmierci. Wirus grypy typu A, podobnie jak SARS-CoV-2, namnaża się w komórkach nabłonkowych górnego i dolnego odcinka dróg oddechowych, natomiast nie powoduje wiremii, a charakterystyczne objawy pojawiają się wskutek działania cytokin uwalnianych podczas reakcji zapalnej. Wspólne objawy grypy i COVID-19 obejmują: dreszcze, gorączkę, kaszel, duszność lub trudności z oddychaniem, zmęczenie, bóle mięśni, ból głowy, gardła, zatłokany nos lub katar, nudności, wymioty i biegunkę. Wirus COVID-19 może dodatkowo powodować utratę smaku lub zapachu. W części przypadków może prowadzić do zapalenia płuc i innych poważnych powikłań (Tabela 1) (Talarek, 2021).

Tabela 1. Porównanie poszczególnych objawów w przebiegu chorób wywołanych przez wirusy grypy i SARS-CoV-2 (opracowanie własne na podstawie: Talarek, 2021).

Objawy	COVID-19	Grypa
suchy kaszel	często	często
gorączka	często	często
duszności	często	brak
bóle głowy	czasami	często

bóle mięśni	czasami	często
zmęczenie	czasami	często
zaburzenia węchu i/lub smaku	często	brak
katar	sporadycznie	czasami
drapanie w gardle	często	czasami
biegunka	często	czasami

Drugą ważną kwestią jest sposób transmisji obydwu wirusów. Przenoszą się one poprzez kontakt bezpośredni z osobą zakażoną, ale też drogą inhalacyjną podczas przebywania w bliskiej odległości (do 2 metrów) z chorym. Kasztanie, kichanie, śpiewanie i mówienie powodują rozpylanie wokół chorego aerozolu zawierającego cząstki wirusa. Stwierdzono, że najczęściej ich uwalnia się przy wymawianiu głoski „P” (zwarto-wybuchowej) (City of New York, 2020; Ehrenstein, 2020). Ważne jest, aby w przypadku obydwu wirusów zachowywać te same środki ostrożności, do których należą m.in. higiena rąk czy zasłanianie ust podczas kasztania (najlepiej w zgięciu łokcia). Podczas sezonu grypowego u wielu osób może dojść do jednoczesnego zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2 oraz wirusem grypy. Dlatego tak bardzo rekomenduje się zaszczepienie przeciwko grypie, szczególnie w przypadku osób niezaszczepionych na COVID-19. Co więcej, następujące po sobie infekcje znacznie osłabiają układ immunologiczny i tym samym przebieg powtórnej infekcji może być znacznie cięższy i skutkować poważnymi powikłaniami. Podwójne zakażenie stanowi duże ryzyko bardzo ciężkiej choroby lub w skrajnych przypadkach – śmierci. Natomiast ze względu na odmienną budowę wirusów SARS-CoV-2 oraz grypy nie musimy obawiać się ich połączenia, w wyniku którego powstanie hybryda (Wojtasiński, 2020).

2. Epidemiologia wirusa SARS-CoV-2

2.1. Początki pandemii wirusa SARS-CoV-2 oraz jej przebieg w Polsce i na świecie

Pandemia choroby COVID-19 miała swój początek w Chinach, kiedy kilka placówek medycznych w Wuhan w prowincji Hubei zgłosiło przypadki zachorowań na zapalenie płuc o nieznannej etiologii. Podobnie jak w przypadku chorych na SARS i MERS pacjenci wykazywali objawy wirusowego zapalenia płuc – gorączkę, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej, a w ciężkich przypadkach – duszność i obustronny naciek w płucach. Większość zakażeń powiązano z targiem Huanan, zlokalizowanym w Wuhan, na którym handlowano głównie owocami morza, ale również żywymi zwierzętami, w tym drobiem i zwierzętami dzikimi. Obecnie podejrzewa się, że zwierzęta sprzedawane na targu mogą być gospodarzami pośrednimi wirusa SARS-CoV-2 oraz umożliwiać przeniesienie go na człowieka (Hu i in., 2020). Pierwszy przypadek zachorowania na COVID-19 został odnotowany 8 grudnia 2019 r., natomiast podczas analizy pochodzenia wirusa okazało się, że pierwszy pacjent był hospitalizowany już 17 listopada 2019 r. Kilka tygodni później, 31 grudnia 2019 r., Miejska Komisja Zdrowia w Wuhan powiadomiła opinię publiczną oraz WHO o rozprzestrzeniającym się zapaleniu płuc o nieznanym podłożu. Chińscy urzędnicy zapewniali, że mimo wszystko choroba jest pod kontrolą i nie ma żadnego związku z pandemią SARS. 1 stycznia 2020 r. targ Huanan został zamknięty (Sharma i in., 2020).

Dzięki metodzie sekwencjonowania metagenomicznego RNA wirusa oraz izolacji patogenu z próbek płynu płucnego pobranego od pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, 7 stycznia 2020 r. zespoły chińskich badaczy zaklasyfikowały nieznanego wcześniej wirusa SARS-CoV-2 do rodzaju *Betacoronaviridae* (Hu i in., 2020; The College of Physicians of Philadelphia, 2020). Już 9 stycznia WHO poinformowało o serii zachorowań na zapalenie płuc w Chinach. 11 stycznia lokalne media w Chinach poinformowały o pierwszym przypadku śmierci na nieznaną chorobę, z którą zmagano się coraz więcej osób. Zakażenia notowano również w szpitalach i innych placówkach ochrony zdrowia. Kolejne przypadki świadczyły o tym, że wirus z łatwością przenosi się z człowieka na człowieka. Niefortunnie wybuch pandemii w Chinach zbiegł się w czasie z obchodzeniem Chińskiego Nowego Roku (25 stycznia). Była to okazja do organizowania wielu festiwali, co wiązało się z częstym przemieszczaniem się oraz gromadzeniem ludzi, a co za tym idzie – ułatwionym rozprzestrzenianiem się

wirusa. Z czasem wirus przedostał się z Wuhan do innych miast prowincji Hubei, a następnie do dalszych rejonów Chin. W ciągu jednego miesiąca nowy patogen dotarł do wszystkich 34 prowincji. W celu zapobiegania rozprzestrzenianiu się wirusa władze Chin podjęły decyzję o zamknięciu Wuhan (23 stycznia 2020 r.). Wszystkie podróże oraz transport związany z miastem zostały wstrzymane (Hu i in., 2020). 30 stycznia 2020 r. WHO uznało, że nagłe pojawienie się nowego wirusa oraz jego gwałtowne rozprzestrzenianie się jest zagrożeniem rangi międzynarodowej. Do 31 stycznia na całym świecie zmarło 213 osób, a prawie 9800 zostało zakażonych. W dniu 5 lutego 2020 r. ponad 3600 pasażerów statku wycieczkowego Diamond Princess zostało poddanych kwarantannie w pobliżu miasta Yokohama w Japonii. Większość z nich została pozytywnie zdiagnozowana w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2. 11 lutego 2020 r. Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów nadał nowemu koronawirusowi nazwę „SARS-CoV-2”, a WHO nazwał chorobę „COVID-19”. Szczyt epidemii koronawirusa w Chinach nastąpił w lutym. Dzienna liczba przypadków doszła do 3000, jak podała Chińska Narodowa Komisja Zdrowia. Po pewnym czasie obowiązywania obostrzeń liczba dziennych przypadków zachorowań zaczęła systematycznie spadać (Hu i in., 2020).

Początkowo przypuszczano, że zasięg epidemii uda się ograniczyć do terenów Azji lub że ulegnie ona wygaśnięciu z początkiem wiosny. Jednak mimo obowiązujących w Chinach ograniczeń zasięg nowego koronawirusa – z powodu rozwiniętego transportu lądowego oraz przede wszystkim powietrznego – zaczął się zwiększać w szybkim tempie. W efekcie inne kraje również zaczęły zgłaszać ogniska zachorowań. 21 stycznia 2020 r. WHO poinformowało o wykryciu pierwszego przypadku zachorowania na COVID-19 w Stanach Zjednoczonych (World Health Organization, 2020e), a 14 lutego 2020 r. Francja ogłosiła pierwszy śmiertelny przypadek w Europie. Od 22 lutego europejskie ogniska zachorowań zaczęły tworzyć się we Włoszech. Tamtejsze władze zgłaszały w kolejnych dniach skupiska przypadków infekcji koronawirusem w kilku regionach kraju (Lombardia, Piemont, Wenecja Euganejska) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2021). W lutym 2020 r. we Włoszech odnotowano największą liczbę zachorowań na COVID-19 w świecie, a 23 lutego 2020 r. rząd włoski zdecydował się na wprowadzenie lockdownu, wiele miast zostało zamkniętych. W następnym tygodniu kilka krajów europejskich zgłosiło przypadki choroby u podróżnych wracających z Włoch, a także przypadki osób, które nie przybyły z Włoch lub Chin. Epidemia zaczęła wymykać się spod kontroli również w Hiszpanii oraz we Francji, a Europa Zachodnia stała się oficjalnym ogniskiem zakażeń w marcu. 4 marca 2020 r. zidentyfikowano pierwszy przypadek COVID-19 w Polsce u osoby, która przyjechała z Niemiec (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020c). Wcześniej (do 19 lutego) w Polsce w związku z podejrzeniem zakażenia hospitalizowano 12 osób (PolandIn, 2020). Natomiast 5 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia poinformowała o potwierdzonych przypadkach zachorowań w 84 krajach. 11 marca 2020 r., ze względu na ogólnoświatową skalę zachorowań na COVID-19, WHO ogłosiło stan pandemii. W związku z rosnącym zagrożeniem 12 marca wprowadzono w Polsce lockdown trwający dwa tygodnie. Bariere jednego miliona zachorowań na COVID-19 przekroczone 2 kwietnia 2020 r., do tego czasu ponad 51 000 pacjentów zmarło (World Economic Forum Kretchmer, 2020). W Brazylii największy przyrost zachorowań przypadł na wiosnę – 22 maja kraj ten znalazł się na drugim miejscu pod względem liczby zachorowań na świecie. W czerwcu 2020 r. liczba nowych dziennych przypadków zachorowań na świecie rosła szybciej niż kiedykolwiek obserwowano i przekroczyła 100 000 (Taylor, 2021). Według danych WHO 11 sierpnia 2020 r. koronawirus znajdował się na sześciu kontynentach, liczba wykrytych do tamtego dnia przypadków wynosiła łącznie prawie 20 milionów, a 732 500 pacjentów zmarło (World Health Organization, 2020b). 6 września 2020 r. Indie stały się krajem z drugim najwyższym wynikiem liczby zachorowań, zaraz po USA, i wyprzedziły tym samym Brazylię, która przesunęła się na 3 miejsce. Oficjalna liczba ofiar śmiertelnych na świecie 28 września 2020 r. przekroczyła milion. W październiku polski system opieki zdrowotnej znalazł się na skraju wydolności. Skala epidemii spowodowała prawie całkowite wyczerpanie zasobów dostępnych łóżek szpitalnych w krótkim czasie (Taylor, 2021). Szczyt zachorowań w Polsce przypadł na listopad, wykrywano wtedy najwięcej przypadków – 23 listopada padł dobowy rekord nowych zachorowań (37 596), a 25 listopada rekordowa dzienna liczba zgonów wywołanych COVID-19 wyniosła 674 (Worldometers.info, 2022c).

2 grudnia 2020 r. nastąpił przełom w pandemii – Wielka Brytania stała się pierwszym krajem zachodnim, który zezwolił na masowe szczepienia. 8 grudnia Wielka Brytania poinformowała o zidentyfikowaniu nowego wariantu koronawirusa, który był bardziej zakaźny. Jednocześnie tego samego dnia rozpoczęto tam procedurę szczepień. 11 grudnia na szczepienia w kraju zezwoliły Stany Zjednoczone. O kolejnym wariantcie wirusa Republika Południowej Afryki powiadomiła już 18 grudnia (Taylor, 2021), natomiast trzy dni później potwierdzono 36 przypadków COVID-19 w chilijskiej stacji badawczej na Antarktydzie, co sprawiło, że wirus SARS-CoV-2 dotknął wszystkie siedem kontynentów (Bauomy, Rodriguez i Tidey, 2020). Pierwsze oficjalne doniesienia o brazylijskim wariantcie wirusa pochodzą z 12 stycznia 2021 r. Potwierdzono wtedy przypadki zachorowań w brazylijskim mieście Manaus (Faria i Sabino, 2021).

2.2. Drogi przenoszenia wirusa SARS-CoV-2

Choroba COVID-19 jest najprawdopodobniej chorobą odzwierzęcą. Wirus SARS-CoV-2 został wyizolowany od osób mających kontakt ze zwierzętami, sprzedawanymi na targu Huanan. Początkowo podejrzewano, że przenoszenie koronawirusa następuje tylko w ten sposób, jednak okazało się, że wirus ulega transmisji również między ludźmi. Do większości zakażeń u ludzi dochodzi przede wszystkim drogą kropelkową. Jednak w trakcie rozwoju epidemii w Chinach zdarzały się przypadki zakażonych osób, które nie przebywały w obszarach najbardziej dotkniętych chorobą. Zrodziło to potrzebę przeanalizowania różnych sposobów transmisji wirusa.

Osoby zainfekowane najprawdopodobniej zakażają innych już na kilka dni przed pojawieniem się pierwszych objawów oraz przez następne pięć dni. Szczególnie dotyczy to tych, którzy przechodzą COVID-19 ciężko lub mają osłabiony układ immunologiczny (Cevik i in., 2021).

Szacuje się, że każdy zainfekowany człowiek zakaża średnio 2–3 kolejne osoby. Aby patogen był przeniesiony, musi zostać wydany przez zakażonego żywiciela i dostać się na docelową tkankę potencjalnego nowego żywiciela. Jak dotąd wykazano wydalanie żywego wirusa głównie z ludzkich komórek nabłonka dróg oddechowych (Zhu i in., 2020), a u wielu pacjentów – również z kałem (nawet u tych, którzy nie mieli biegunki) (Wang, 2020).

Transmisja koronawirusa może się odbywać poprzez bezpośredni, pośredni lub bliski kontakt z zakażoną osobą, która wydała ślinę oraz kropelki z dróg oddechowych. Kropelki są wielkości powyżej 5–10 mikrometrów (World Health Organization, 2014), a ich przenoszenie następuje, gdy osoba zdrowa jest w bliskim kontakcie (w promieniu 1 metra) z osobą zakażoną. Prędkość poruszania się kropli wynosi 1 m/s przy normalnym oddychaniu, 5 m/s przy mówieniu, 10 m/s przy kaszlu i od 20 do 50 m/s przy kichaniu (Bogdan i Ratajczak, 2020). Dochodzi wtedy do przeniesienia kropelek zawierających cząstki wirusa na usta, do nosa lub oczu osoby zdrowej, w wyniku czego może ona zostać zainfekowana. Jednakże wykrycie u danej osoby wirusowego RNA nie zawsze jest jednoznaczne z tym, że osoba ta zakaża i może zainfekować inną osobę (World Health Organization, 2020c).

Kolejnym typem przenoszenia koronawirusa jest transmisja drogą powietrzną. Definiuje się ją jako rozprzestrzenianie się czynnika zakaźnego w postaci aerozoli, które pozostają zakaźne, gdy są zawieszane w powietrzu w danym czasie i mogą być przenoszone na duże odległości. Aerozole to kropelki o średnicy mniejszej niż 5 mikrometrów (World Health Organization, 2014), które roznoszą się podczas wykonywania procedur medycznych (AGP, ang. *aerosol generating procedures*). Możemy zaliczyć do nich np. intubację, bronchoskopię, zabiegi stomatologiczne, zabiegi laryngologiczne, zabiegi chirurgiczne, sekcję zwłok itp. (World Health Organization, 2020d). WHO jednak cały czas aktywnie próbuje ustalić, czy aerozole mogą tworzyć się również w innych sytuacjach w pomieszczeniach ze słabą wentylacją. Fizyka wydychanego powietrza wskazuje na to, że hipotetycznie mogą istnieć różne mechanizmy przenoszenia wirusa SARS-CoV-2 za pomocą aerozoli. Pierwszym z nich jest wydychanie powietrza przez drogi oddechowe człowieka. W takim powietrzu znajdują cząstki wirusa tworzące aerozol, który utrzymuje się w powietrzu (WHO, 2014). Drugi mechanizm stanowi zwykłe oddychanie i mówienie, podczas których zakażona osoba uwalnia aerozol, a osoba podatna może zostać zainfekowana, jeśli ilość uwolnionych cząsteczek (dawka zakaźna) jest wystarczająca. Przeprowadzone badania nie udowodniły jednak przenoszenia SARS-CoV-2 w ten sposób.

W badaniach eksperymentalnych w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych wytworzono zakaźne aerozole przy użyciu nebulizatorów pneumatycznych o dużej mocy. W jednym badaniu możliwe było wykrycie RNA wirusa SARS-CoV-2 w próbkach powietrza przez okres do 3 godzin (Lindsay i Halcox, 2020), w innym badaniu – do 16 godzin (tutaj znaleziono żywe formy wirusa zdolne do replikacji) (Fears i in., 2020). Należy zaznaczyć, że wyniki te nie odzwierciedlają normalnego kaszlu u ludzi. W badaniach przeprowadzonych w placówkach opieki zdrowotnej, w których leczono pacjentów z objawami COVID-19, donoszono o obecności RNA SARS-CoV-2 w próbkach powietrza (Chia i in., 2020; Wang i in., 2020; Santarpia i in., 2020). W innych badaniach zaś nie wykazano obecności żywych wirusów SARS-CoV-2 w próbkach powietrza (Chan i in., 2020; Faridi i in., 2020; Chia i in., 2020). Istotnym faktem jest to, że wykrywanie RNA za pomocą testów RT-PCR nie wskazuje jednoznacznie na obecność wirusa zdolnego do replikacji i zakażenia.

W badaniach skupiono się również na powietrzu oddziałów szpitalnych. Pobrano próbki powietrza oraz wymazy z często dotykanych powierzchni w oddziałach, a następnie poddano je testowi PCR. Wynik był pozytywny, co świadczy o tym, że wirus SARS-CoV-2 może przebywać w powietrzu oraz osiadać na powierzchniach. Ponadto okres półtrwania koronawirusów w aerozolu wynosi 86 godzin przy wilgotności powietrza na poziomie 80% (Ren i in., 2020). Doniesienia dotyczące pracowników służby zdrowia narażonych na kontakt z chorymi na COVID-19, ale nie przeprowadzających procedur medycznych (AGP), wskazują, że nie dochodzi do transmisji szpitalnej wirusa SARS-CoV-2, gdy stosuje się odpowiednie środki ostrożności, w tym noszenie maseczek jako elementu ochrony osobistej (Durante-Mangoni i in., 2020). Należy jednak przeprowadzić dalsze badania, aby określić, czy możliwe jest wykrycie żywego wirusa SARS-CoV-2 w próbkach powietrza z otoczenia, w którym nie są wykonywane żadne procedury generujące aerozole.

Nie można jednak wykluczyć rozprzestrzeniania się aerozolu zanieczyszczonego wirusem w zatłoczonych pomieszczeniach oraz w tych, które mają prawidłową wentylację. Podczas trwania pandemii pojawiały się doniesienia o ogniskach zachorowań na siłowniach lub w restauracjach (Jang, Han i Rhee, 2020; Moses, Gonzalez-Rothi i Schmidt, 2020). Jedno z badań przeprowadzonych w Chinach dowodzi, jak bardzo może być zanieczyszczone powietrze w autobusach. Odnotowany został przypadek, gdy „pacjent zero”, nieświadomy swojego zakażenia, przez dwie godziny podróżował całkowicie zamkniętym i klimatyzowanym autobusem. Zainfekowaniu uległo w tym czasie ośmiu innych pasażerów. Autobus nie został zdezynfekowany po podróży zanim wyjechał w drugą trasę. Osoba, która usiadła obok miejsca zajmowanego wcześniej przez „pacjenta zero”, również się zakażyła. Sugeruje to, że istnieje możliwość zakażenia się poprzez kontakt z aerozolem, który utrzymuje się w powietrzu, a także na powierzchniach. Istotna dla analizy ww przypadku jest odległość pomiędzy pasażerami autobusu, która wynosiła od 0,5 m do 4,5 m, a także to, że podróżni nie nosili maseczek ochronnych. Zatem „pacjent zero” spowodował w sumie zakażenie aż 21 osób (Ren i in., 2020). Obecność aerozolu zawierającego cząstki koronawirusa może wyjaśniać, dlaczego tak łatwo dochodzi do zakażeń w miejscach zatłoczonych i w których nie przestrzega się zaleceń. Sytuacja ta świadczy o zasadności stosowania maseczek ochronnych, a także utrzymywania fizycznego dystansu.

Możliwa jest również transmisja pośrednia wirusa podczas kontaktu z zanieczyszczoną powierzchnią. Kropelki wydalone przez chorego osadzają się na powierzchniach przedmiotów, których dotyka zdrowa osoba – wirus przenosi się poprzez potarcie zanieczyszczoną dłońią ust, nosa czy oczu. Jest to prawdopodobny scenariusz, ponieważ przy sprzyjających warunkach otoczenia (np. odpowiedniej temperaturze i wilgotności) na niektórych typach powierzchni, jak np. stal nierdzewna czy plastik, wirus wykazuje długą aktywność (od kilku godzin do kilku dni) (Lindsay i Halcox, 2020). Przeprowadzono badanie, w którym pobrano kilka próbek z mebli i innych przedmiotów obecnych w pokoju zakażonego pacjenta (przed przeprowadzeniem rutynowego czyszczenia pomieszczenia). Okazało się, że wszystkie próbki dały pozytywny wynik na obecność koronawirusa (Ong, 2020). Czas, w którym wirus SARS-CoV-2 może przetrwać, jest różny dla poszczególnych rodzajów powierzchni tj. do 3 godzin na papierze do drukarek i bibule, do 2 dni na drewnie i ubraniach, do 4 dni na szkle i banknotach oraz do 7 dni na powierzchniach ze stali nierdzewnej i plastiku. Istotne jest, że wykrywalny i zakaźny poziom wirusa stwierdzono jeszcze po 7 dniach na zewnętrznej stronie maski chirurgicznej. Podane wyniki dotyczą warunków temperatury pokojowej wynoszącej 22°C oraz wilgot-

ności na poziomie 65%. Optymalna temperatura dla wirusa SARS-CoV-2, w której jest wysoce stabilny, wynosi 4°C. Graniczną zaś jest temp. 70°C, w której omawiany koronawirus ulega inaktywacji już po 5 minutach (Chin i in., 2020).

Inne badanie dotyczące transmisji pośredniej nowego koronawirusa skupiło się na środowisku wokół pacjentów chorych na COVID-19. Przyjrano się powierzchniom używanym przez pacjentów, takim jak np. muszla klozetowa, zlew czy kłamki. Otrzymano następujące wyniki: w 13 z 15 miejsc w pokojach chorych oraz w 3 z 5 toalet wykazano obecność wirusa. Dowodzi to, że bezpośrednie otoczenie chorych jest intensywnie skażone (Ren i in., 2020).

Dla ustalenia pozostałych możliwości transmisji wirusa pobierano do badań próbki moczu i kału. Materiał genetyczny wirusa SARS-CoV-2 wykryto w ponad połowie próbek kału i w pojedynczych próbkach moczu. Wynik pozytywny uzyskano jedynie w pojedynczych przypadkach (Zheng, 2020). Jak dotąd nie istnieją żadne dane potwierdzające, że wirus SARS-CoV-2 może przenosić się wraz z odchodami i infekować innych ludzi.

SARS-CoV-2 wykrywano również w osoczu lub surowicy. Wykazywał on zdolność do replikacji w komórkach krwi. Jednak rola transmisji przy pomocy krwi lub produktów krwiopochodnych pozostaje niepewna. Prawdopodobnie ryzyko przenoszenia wirusa tą drogą jest znikome ze względu na niskie miana wirusa w osoczu i surowicy (Chang i in., 2020). Nie udowodniono również przenoszenia wertykalnego wirusa z matki na płód. Niekiedy wykrywano wirusa w próbkach wymazów z gardła noworodków. WHO opublikowało raport dotyczący karmienia piersią przez matki zakażone COVID-19. Nie stwierdzono jednak, aby wirus przenosił się tą drogą. U niemowląt ryzyko zakażenia jest niskie, a infekcja przebiega zwykle łagodnie lub bezobjawowo. Korzyści przemawiające za karmieniem piersią przewyższają ewentualne ryzyko zakażenia dziecka przez matkę, dlatego przyjęto, że nie należy rezygnować z karmienia piersią mimo trwającej choroby COVID-19 (World Health Organization, 2020a).

Dotychczasowe badania prowadzone na zwierzętach sugerują, że ludzie zakażeni SARS-CoV-2 mogą zakażać inne ssaki, w tym psy (Sit i in., 2020), koty i norki hodowlane (Oreshkova i in., 2020). Nie jest jednak jasne, czy zakażone zwierzęta stanowią ryzyko przeniesienia wirusa na człowieka.

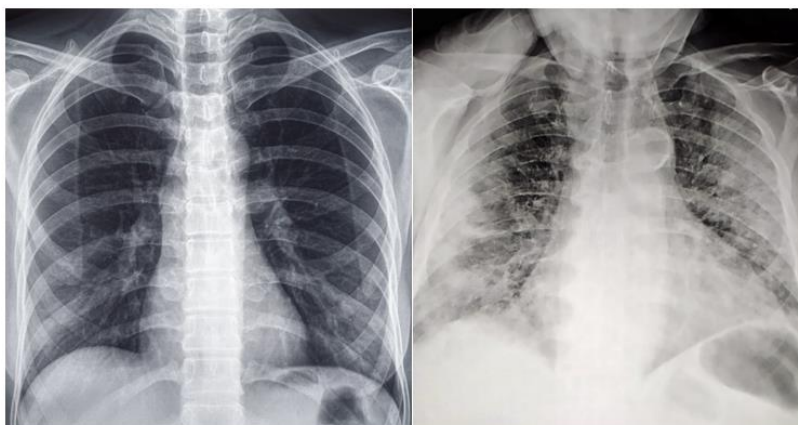
Ostatnie przeglądy systematyczne w formie preprintów sugerują, że chorzy niewykazujący objawów rzadziej przenoszą wirusa niż ci, u których objawy są widoczne. Wydaje się, że osoby, które ciężiej przechodzą COVID-19, wykazują większą zdolność do zakażenia innych (Luo i Liu Dan, 2020; Jang, Han i Rhee, 2020).

2.3. Obraz kliniczny zakażeń COVID-19

Uważa się, że okres inkubacji COVID-19 trwa nawet do 14 dni, a średnio wynosi 4–5 dni do momentu, w którym wystąpią pierwsze objawy. Okres inkubacji definiuje się jako czas między potencjalną najwcześniejszą datą kontaktu ze źródłem zakażenia a najwcześniejszą datą wystąpienia objawów. Jedno z badań wykazało, że u 97,5% osób z COVID-19 objawy wystąpiły w ciągu 11,5 dnia od ekspozycji na SARS-CoV-2 (Lauer, 2020).

Objawy zakażeń COVID-19 mogą być niezwykle zróżnicowane, natomiast najczęściej na obraz kliniczny składają się: gorączka 38,5–39,0°C, dreszcze, suchy i nieefektywny kaszel, silne uczucie duszności i ucisk w klatce piersiowej. Opisuje się również zmęczenie, bóle mięśni, ból głowy, nagłą utratę smaku lub węchu, ból gardła, katar, nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie spojówek (Guan i in., 2020). W 90% przypadków obserwuje się więcej niż jeden objaw (Dzieciatkowski, 2021). Objawy te mogą się różnić w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Duszność najczęściej występuje wśród osób wymagających hospitalizacji, u których przebieg choroby jest ciężki (Guan i in., 2020). U niektórych pacjentów w ciągu pierwszego tygodnia choroba może przekształcić się w ciężkie odoskrzelowe zapalenie płuc oraz niewydolność oddechową, która prowadzi do śmierci. Taka zmiana jest wywołana wzrostem poziomu cytokin prozapalnych (tzw. burza cytokinowa), m.in. IL-1, IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworów TNF alfa (ang. *tumor necrosis factor*) (Dzieciatkowski, 2021). Na zdjęciu rentgenowskim zmiany te widoczne są jako białe obszary w płucach, odzwierciedlające zwłóknienia oraz obecność płynu w płucach nagromadzonego na skutek stanu zapalnego podczas przebiegu COVID-19. Płuca zawierające płyn stają się ciężkie, a chory odczuwa wtedy ucisk i ciężar

w klatce piersiowej. Prawidłowy obraz płuc charakteryzuje się w większości ciemnymi polami (brak zwłóknień i płynu) (Rycina 3) (Dzięciatkowski, 2021).



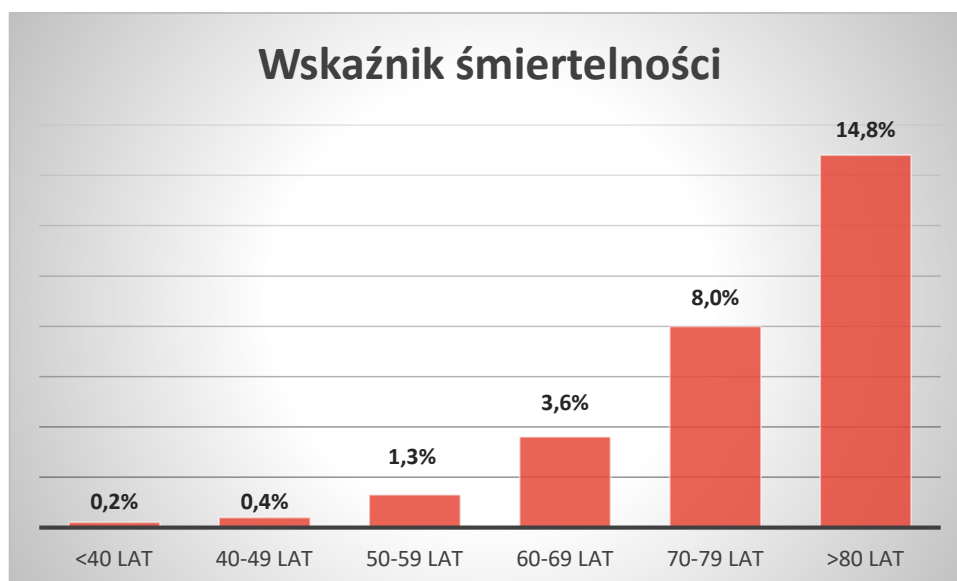
Rycina 3. Zmiany w płucach uwidocznione na zdjęciu RTG – po lewej płuca bez zmian chorobowych, po prawej płuca ze zmianami w wyniku COVID-19.

Zazwyczaj u seniorów oraz u osób z chorobami współistniejącymi gorączka i objawy ze strony układu oddechowego pojawiają się później niż u osób młodszych lub tych bez chorób współistniejących (Jiehao i in., 2020; Dong i in., 2020).

Jak wykazało jedno z badań, gorączka występowała wśród 44% pacjentów przyjmowanych do szpitala, natomiast w trakcie hospitalizacji odsetek pacjentów z gorączką wzrósł do 89%. Zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni, ból gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa lub katar należą do najczęściej zgłaszanych objawów u osób, które nie są hospitalizowane (Guan i in., 2020). Wiele osób z COVID-19 doświadcza objawów żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty lub biegunka, czasami jeszcze przed wystąpieniem gorączki i objawów infekcji dolnych dróg oddechowych. Utrata węchu lub smaku pojawia się u jednej trzeciej pacjentów, zwłaszcza wśród kobiet oraz pacjentów w młodszym lub średnim wieku (Pan L. i in., 2020).

Badanie kohortowe obejmujące ponad 44 000 osób z Chin chorych na COVID-19 pokazało, że choroba może przebiegać w sposób łagodny, ciężki i krytyczny. Większość przypadków zachorowań (81%) miała łagodny przebieg choroby (Wu i McGogan, 2020). Mogą wystąpić objawy typowe dla infekcji wirusowej, czyli łagodna gorączka $< 38^{\circ}\text{C}$, suchy kaszel, ból gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból mięśni, osłabienie i złe samopoczucie (Diagnostyka, 2020). Nie obserwuje się duszności oraz biegunki. Ciężki przebieg z dusznościami, niedotlenieniem lub zwłóknieniem ponad 50% miąższu płucnego wystąpiło u 14% chorych. Stan krytyczny charakteryzujący się niewydolnością oddechową, wstrząsem lub wielonarządową dysfunkcją objął 5% pacjentów. Zgony następowały wśród 49% pacjentów w stanie krytycznym, co przekłada się na ogólną śmiertelność na poziomie 2,3% (Wu i McGogan, 2020). Dzieci najczęściej przechodzą chorobę łżej niż dorośli, w większości bezobjawowo, łagodnie lub umiarkowanie. Stwierdzono, że tylko 5% dzieci było w stanie ciężkim, a 1% – w stanie krytycznym (Dong i in., 2020).

Wiek pacjenta stanowi istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, powikłań oraz śmierci. W powyższym badaniu wskaźnik śmiertelności (CFR ang. *case fatality ratio*) wzrastał wraz z wiekiem (Rycina 4). Wskaźnik śmiertelności w tym badaniu był podwyższony u pacjentów z chorobami współistniejącymi i wyniósł: 10,5% u osób z chorobami krążenia, 7,3% u osób z cukrzycą, 6,3% u osób z przewlekłymi chorobami układu oddechowego i 5,6% u pacjentów z chorobami nowotworowymi (Wu i McGogan, 2020).



Rycina 4. Wskaźnik śmiertelności COVID-19 w danych grupach wiekowych (opracowanie własne na podstawie: Wu i McGogan, 2020).

Mimo przechorowania COVID-19 możliwa jest ponowna infekcja, ale nadal nie jest jasne, jak długo ozdrowieńcy są chronieni przed ponownym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (To i in., 2020). Według naukowców z islandzkich ośrodków badawczych ponad 90% osób, które przeszły COVID-19, wytworzyło przeciwciała IgG, które mogą utrzymywać się przynajmniej 4 miesiące (Gudbjartsson i in., 2020). Ponowne zakażenie koronawirusem odnotowano w przypadku wariantów brazylijskiego (Nonaka i in., 2021), brytyjskiego (Harrington i in., 2021) i południowoafrykańskiego (Zucman i in., 2021).

W przebiegu choroby mogą pojawić się również objawy skórne (Fahmy i in., 2020; Galván Casas i in., 2020). W badaniu z udziałem 171 osób z potwierdzonym COVID-19 (postać od łagodnej do ciężkiej) najczęściej zgłaszano wysypkę plamisto-grudkową (22%), przebarwienia palców rąk i nóg (18%) oraz pokrzywkę (16%). Spośród wszystkich uczestników badania około 60% zgłosiło gorączkę i/lub kaszel (Freeman i in., 2020).

Udokumentowano zakażenie SARS-CoV-2 u pacjentów bezobjawowych i tych, u których nie wystąpiły jeszcze objawy (pacjenci przedobjawowi) (Chan i in., 2020; Hu i in., 2020). Aktualne dane sugerują, że przebieg bezobjawowy jest częsty, a faktyczna liczba takich przypadków jest prawdopodobnie większa niż całkowita liczba zgłoszonych przypadków (Kimball i in., 2020; Mizumoto i in., 2020).

Do najważniejszych chorób współistniejących, które przyczyniają się do zgonu chorych na COVID-19, należą choroby układu krążenia, cukrzyca, przewlekłe choroby układu oddechowego, nadciśnienie tętnicze, choroby nowotworowe oraz otyłość. Gdy pacjent nie cierpi na zaburzenia odporności, średni okres powrotu do zdrowia wynosi od 2 do 3 tygodni. Średni czas pobytu ozdrowieńców w szpitalu wynosi 10 dni (Dzieciatkowski, 2021).

2.4. Pandemia COVID-19 vs. grypy hiszpanki

Aby lepiej zrozumieć rozwój obecnej pandemii COVID-19 oraz umieć skuteczniej jej przeciwdziałać, warto porównać ją z pandemią z przeszłości, takimi jak pandemia grypy hiszpanki.

Pandemia hiszpańskiej grypy przetoczyła się przez świat w latach 1918–1920. Była wywołana przez podtyp H1N1 wirusa grypy typu A, który pierwotnie występował wśród ptaków. W wyniku jego zmian genetycznych doszło do transmisji wirusa z ptaków na populację ludzką (Barry, 2005). Potocznie nazwano ją hiszpanką, prawdopodobnie z powodu krążących opinii o jej rozwoju na terenie Hiszpanii. Było to spowodowane zatajeniem informacji o skali pandemii przez kraje, które brały udział w I wojnie światowej. Hiszpania, będąca wtedy krajem neutralnym, regularnie raportowała o zakażeniach i zgonach, przez co wydawało się, że to właśnie tam liczba przypadków zachorowań

jest największa (Trilla, Trilla i Daer, 2008). Pierwsze doniesienia na temat epidemii pojawiły się 22 maja 1918 r. w madryckiej gazecie. Natomiast nie jest do końca wiadome, w którym dokładnie kraju opisywana pandemia się rozpoczęła. Epidemiolodzy oraz wirusolodzy uważają, że prawdopodobnie wirus wywodzi się ze Stanów Zjednoczonych lub z Francji (Nunes i in., 2018). Pandemia dotknęła Europę, Azję, Amerykę Północną, Amerykę Południową, Afrykę oraz Australię łącznie w czterech falach. Pierwsza fala przypadła na okres mniej więcej od 15 lutego do 1 czerwca 1918 r., ale nie wzbudziła szczególnego niepokoju, ponieważ nie cechowała się wysoką śmiertelnością. Dopiero druga fala – od 1 sierpnia do 2 grudnia 1918 r. – zebrała śmiertelne żniwo i wywołała ogromny strach wśród ludzi. Śmiertelność była szczególnie wysoka w gęsto zaludnionych miastach, na frontach oraz w obozach wojskowych. Ciągłe przemieszczanie się żołnierzy podczas wojny spowodowało szybkie rozprzestrzenienie się wirusa, którym zakażali się cywile. Osoby, które zachorowały podczas pierwszej fali, rozwinęły odporność na wtórne zakażenie. Dalsze fale zachorowań były już łagodniejsze (Martini i in., 2019). Trzecia fala trwała od 3 grudnia 1918 r. do 30 kwietnia 1919 r., a czwarta – od 1 grudnia 1919 r. do 30 kwietnia 1920 r. (Yang, Petkova i Shaman, 2014).

Wirus H1N1, podobnie jak wirus SARS-CoV-2, wnika do organizmu przez drogi oddechowe i zakaża komórki nabłonka dróg oddechowych. Powoduje uszkodzenie nabłonka i wywołuje odpowiedź zapalną organizmu, która objawia się gorączką, obniżonym samopoczuciem, bólami mięśni, kaszlem i charakterystycznymi dusznościami. Oba patogeny mogą się przyczyniać do wirusowego zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Tak jak to było w przypadku COVID-19 ludzie nie mieli odporności na grypę hiszpankę (Martini i in., 2019).

Pierwszym, co różni pandemię COVID-19 oraz pandemię grypy hiszpanki, jest rodzaj populacji, którą choroba najbardziej dotyka. W 1918 r. zgony następowały głównie w grupie ludzi w wieku 25–40 lat, natomiast COVID-19 obejmuje głównie osoby powyżej 65. roku życia, zwłaszcza te z chorobami współistniejącymi. Światowa śmiertelność z powodu grypy z 1918 r. w przypadku osób w wieku 25–40 lat wynosiła aż 40%, podczas gdy chorzy w wieku 18–44 lat stanowią jedynie 3,9% zgonów z powodu COVID-19 (Barry, 2005, Worldometers.info, 2022a).

Drugą istotną różnicą jest to, w jaki sposób obie infekcje prowadzą do śmierci. Osoby chore na grypę hiszpankę umierały głównie z powodu wirusowego krwotocznego zapalenia płuc i wstrząsu wywołanego ogólną reakcją zapalną. Część zgonów następowała wskutek wtórnego, bakteryjnego zapalenia płuc. W latach 20. XX wieku nie znano jeszcze antybiotyków, więc bakteryjne zapalenie płuc okazywało się śmiertelne (Aminov, 2010). W przypadku COVID-19 główną przyczyną zgonów jest nadmierna odpowiedź immunologiczna doprowadzająca do niewydolności wielonarządowej (Barry, 2005; Wu i in., 2020). Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) może rozwinąć się w obydwu chorobach. W przypadku grypy z 1918 r. ARDS skutkowało stuprocentową śmiertelnością, natomiast w infekcji COVID-19 śmiertelność wynosi 53,4%.

Pandemia COVID-19 oraz pandemia grypy hiszpanki porównywane są ze sobą głównie ze względu na tempo rozpowszechniania się – obie objęły praktycznie cały świat. Jednak na hiszpankę zachorowało oraz zmarło więcej osób niż dotychczas na COVID-19. Chorobę wywołaną przez koronawirusa rozpoznano u 507 933 323 ludzi, z czego zmarło 6 236 903, czyli ok. 1,2% wszystkich przypadków (dane z 22 kwietnia 2022 r.). Szacuje się, że na grypę hiszpankę zachorowało około 500 milionów ludzi, co w tamtym czasie stanowiło aż 1/3 ludności Ziemi. Liczba zgonów waha się pomiędzy 50 a 100 milionów, czyli między 10% a 20% wszystkich przypadków. Trudno jest określić dokładną liczbę zgonów, ponieważ pandemia trwała podczas I wojny światowej, przez co raportowanie liczby śmiertelnych przypadków było utrudnione. Natomiast wiadomym jest, że z powodu pandemii grypy hiszpanki zmarło więcej osób niż łącznie podczas I i II wojny światowej, wojny koreańskiej oraz wietnamskiej (Barry, 2005; Robinson, 2020). Pandemia hiszpanki w połączeniu z rozległym konfliktem zbrojnym doprowadziły do wielu negatywnych skutków społecznych. Na chwilę obecną nie wiadomo jeszcze, jak i kiedy zakończy się pandemia COVID-19. Szacuje się, że tak jak grypa hiszpanka przyniesie poważne konsekwencje gospodarcze dla większości świata.

3. Wirus SARS-CoV-2 – modele przeciwdziałania

3.1. Zasady bezpieczeństwa i działania służb w pandemii

W celu zahamowania rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2, w zależności od sytuacji epidemiologicznej w całym okresie pandemii, wprowadzane były określone obostrzenia. W Polsce obejmowały one m.in. odwoływanie imprez masowych, zamykanie szkół i uczelni wyższych, ograniczanie aktywności instytucji kulturalnych tj. filharmonii, oper, teatrów, kin, muzeów, oraz zamykanie parków, lasów, bulwarów i plaż. W okresie gwałtownego wzrostu liczby zakażeń wprowadzano ograniczania zgromadzeń oraz wychodzenia z domu do sytuacji niezbędnych, np. zakupów, wizyt u lekarza, wyjścia do apteki, spaceru z psem. Tymczasowo zamykano też salony kosmetyczne, tatuażu, piercingu, baseny, kluby fitness, solaria, restauracje i inne obiekty gastronomiczne, a hotele mogły przyjmować tylko określoną liczbę osób. Dodatkowo wprowadzono obowiązek zachowywania 2-metrowego dystansu (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020f) z wyjątkiem opiekunów dzieci poniżej 13. roku życia i osób niepełnosprawnych oraz limit osób przebywających jednocześnie w sklepach i na zgromadzeniach religijnych (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2021a; Stróżyk, 2020). W chwili obecnej (lato 2022 r.) nie ma obowiązku zachowywania dystansu (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2022). Osoby wracające do Polski musiały odbyć 14-dniową kwarantannę (od 2.09.2020 r. kwarantanna została skrócona do 10 dni) (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020b). Obecnie ci, którzy przebyli pełny cykl szczepień przeciw COVID-19, oraz osoby posiadające nie starszy niż 48-godzinny negatywny wynik testu w kierunku obecności SARS-CoV-2 zwolnione są z obowiązku odbywania kwarantanny (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2021c). Gdy jest to uzasadnione, zamykane były granice kraju (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020d). Obowiązkiem stało się zasłanianie nosa i ust w miejscach publicznych. Obecnie (lato 2022 r.) noszenie maseczek obowiązkowe jest tylko w podmiotach leczniczych i aptekach (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2022). Apeluje się, aby stale przestrzegać zasady DDM (dystans, dezynfekcja, maski) (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020e).

W działaniach związanych z ograniczaniem rozprzestrzeniania się koronawirusa uczestniczą ogniwa systemu bezpieczeństwa RP. Główną rolę odgrywają służby podległe Ministerstwu Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA), czyli policja, straż pożarna oraz straż graniczna (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2021; Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020a).

Wprowadzenie w Polsce restrykcji nałożyło na policję dodatkowe, dotąd nierealizowane zadania. Gdy zamknięto granice Polski, policjanci zaczęli kontrolować osoby wjeżdżające do kraju poprzez sprawdzanie temperatury w celu wykrywania pierwszych objawów choroby. Do czerwca 2020 r. przeprowadzono ponad 7 milionów kontroli. Funkcjonariusze musieli informować powracających z zagranicy o obowiązku odbycia kwarantanny. Do zadań policji należało też sprawdzanie, czy osoby poddane obowiązkowej kwarantannie przestrzegają jej zasad, a także upewnianie się, czy osoby przebywające na kwarantannie nie potrzebują pomocy. Funkcjonariusze są uprawnieni do nakładania grzywny w postaci mandatu za nieprzestrzeganie obowiązujących restrykcji (Polska Policja, 2020). W 2020 r. policjanci przypominali o stosowaniu się do obowiązujących obostrzeń poprzez wydawanie komunikatów za pomocą megafonów zamontowanych na pojazdach służbowych (Andraszak, 2020).

Działania prowadzone przez Państwową Straż Pożarną (PSP) miały na celu wspomaganie innych służb i instytucji. Obejmowały to tworzenie przyszpitalnych polowych izb przyjęć (na polecenie wojewodów utworzono ponad 200 takich izb). Miały one usprawniać funkcjonowanie szpitali, do których zgłaszało się więcej pacjentów niż przed pandemią. Ponadto funkcjonariusze PSP skierowani do punktów przejść granicznych byli zobowiązani do wykonywania pomiarów temperatury u podróżnych przybywających z zagranicy. Działania te objęto nadzorem Inspektora Sanitarnego. Strażacy Specjalistycznych Grup Ratownictwa Chemiczno-Ekologicznego byli z kolei zaangażowani w produkcję środków do dezynfekcji rąk i powierzchni – preparaty te były dostarczane do komend powiatowych, miejskich oraz innych służb i instytucji (Szymczak, 2020).

Straż graniczna ściśle współpracowała ze strażą pożarną oraz policją. Realizowała czynności związane z rejestracją podróżnych, badaniem temperatury ciała oraz informowaniem o zasadach

obowiązkowej kwarantanny (Pikor, 2020). Podczas kontroli na granicy każdy podróżny był zobowiązany podać adres, pod którym będzie ją odbywał. Informacje te wprowadzało się do bazy danych i przekazuje służbom sanitarnym (Karczmarczyk, 2020).

Oprócz służb podległych pod MSWiA w walkę z pandemią zaangażowana była również straż miejska. Jej zadaniem było sprawdzanie, czy obywatele przestrzegają obostrzeń takich jak np. zakrywanie ust i nosa czy utrzymywanie dystansu społecznego. Wraz z funkcjonariuszami policji brała udział w patrolach. Dodatkowo straż miejska informowała mieszkańców o ograniczeniu możliwości wychodzenia z domu oraz angażowała się w pomoc osobom starszym, samotnym, niepełnosprawnym i bezdomnym w dostarczaniu żywności, środków czystości oraz leków (Dubec, 2020; Serwis Samorządowy PAP, 2020; Straż Miejska w Lublinie, 2020).

3.2. Środki ochrony osobistej personelu medycznego

Z definicji środki ochrony osobistej (indywidualnej) to „wszelkie środki noszone lub trzymane przez pracownika w celu jego ochrony przed jednym lub większą liczbą zagrożeń związanych z występowaniem niebezpiecznych lub szkodliwych czynników w środowisku pracy, w tym również wszelkie akcesoria i dodatki przeznaczone do tego celu” (Pościk, 2019). W obliczu pandemii COVID-19 środki ochrony osobistej personelu medycznego obejmują rękawiczki, fartuchy lub kombinezony, maski, gogle i przyłbice, czepki lub inne ochrony włosów (Mizumoto i in., 2020; European Centre for Disease Prevention and Control, 2020b). W celu zmniejszenia rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 dnia 8 kwietnia 2020 r. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. European Centre of Disease Prevention and Control, ECDC) zaleciło noszenie masek w przestrzeni publicznej także przez osoby, które nie są chore – w celu ograniczenia przenoszenia wirusa SARS-CoV-2 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2021). Maski dzieli się na medyczne i niemedyczne. Do tych pierwszych zaliczamy maski FFP1, FFP2, FFP3 (w USA używa się oznaczeń N95 lub N99), maski chirurgiczne i niechirurgiczne. Do masek niemedycznych – szyte z bawełny lub innych tkanin. Podczas gdy zakażona osoba mówi, kaszle lub kicha, uwalniane krople opadają na ziemię, a drobne krople aerozolu zostają zawieszane w powietrzu. Następnie parują i zmniejszają swój rozmiar do 5–10 mikrometrów, co oznacza, że maski – aby były skuteczne – powinny być w stanie filtrować cząstki tej wielkości (Howard i in., 2020).

Maski chirurgiczne na terenie UE są wyrobem medycznym. Na opakowaniu posiadają opis normy EN 14683, która dyktuje standardowe zakresy stopnia filtracji (współczynnik BFE, ang. *bacterial filtration efficiency*). W zależności od stopnia filtracji wyróżniamy maski typu I (BFE \geq 95%), IR (BFE \geq 95%), II (BFE \geq 98%) oraz IIR (BFE \geq 98%). Litera R oznacza odporność na przesiąkanie (Jareczek, 2020; Internetowe Centrum Dystrybucji, 2020). Na opakowaniu powinno znajdować się oznaczenie CE (fr. *Conformité Européenne*), jednak część masek wprowadzono na rynek unijny przed zakończeniem oceny zgodności, więc nie wszystkie opakowania je posiadają (Serwis Rzeczpospolitej Polskiej, 2020g). Maski chirurgiczne zmniejszają emisję czynników zakaźnych zawartych w ślinie, wydzielinie z dróg oddechowych, nosie oraz ustach chorych objawowych i bezobjawowych. Przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku i należy je wymieniać maksymalnie po 4 godzinach lub gdy tylko zawilgotnieją (Lepelletier i in., 2020). Dla ochrony użytkownika przeznaczone są maski typu FFP (ang. *filtering facepiece*). Muszą być oznaczone symbolem CE, normą EN 149 oraz zawierać informację o klasie ochrony (FFP1, FFP2 lub FFP3) (Lepelletier i in., 2019). Z powodu dyskomfortu termicznego i nieco bardziej utrudnionego oddychania z punktu widzenia użytkownika odznaczają się mniejszą wygodą niż maski chirurgiczne. Są wyposażone w filtr, którego efektywność jest wyrażana przez usuwanie x% wszystkich cząstek o średnicy min. 0,3 mikrometra (Kochańska, 2020). Dla masek FFP1, FFP2 i FFP3 efektywność wynosi kolejno \geq 80%, \geq 94% i \geq 99%. Dodatkowo stosuje się oznaczenia: D – zwiększona pyłochłonność, NR – półmaska jednorazowa, R – półmaska może być używana dłużej niż podczas jednej zmiany roboczej, co czyni ją wielokrotnego użytku. W USA oznaczenie N95 informuje o 95% zatrzymywanych cząstek, a N99 – o 99% zatrzymywanych cząstek. Czas noszenia powinien być zgodny z instrukcją użytkownika, jednorazowo nie powinien on przekraczać 8 godzin, a zdjęta maska nie może być nałożona ponownie. Maski FFP posiadają datę przydatności do użycia, po której przekroczeniu producent nie gwarantuje skuteczności produktu

(Lepelletier i in., 2019). Ten rodzaj masek jest najczęściej stosowany przez pracowników ochrony zdrowia, którzy opiekują się pacjentami chorymi na COVID-19 i inne choroby zakaźne (Lepelletier i in., 2020).

Obecnie (stan na maj 2021 r.) istnieje niewiele badań dotyczących stosowania masek niemedyceńskich (materiałowych) (Mahase, 2020). Ogólne wnioski są takie, że zapewniają one w pewnym stopniu ochronę przed zachorowaniem na COVID-19, ale są mniej skuteczne niż maski medyczne. Cząstki wirusa oraz krople uwalniane z dróg oddechowych łatwiej przechodzą przez maski materiałowe (Yang i in., 2011; MacIntyre i in., 2020; Davies i in., 2013). O ich skuteczności decydują przede wszystkim rodzaj użytego materiału oraz dopasowanie do twarzy, które jest słabsze niż masek medycznych, przez co powietrze z otoczenia wraz z cząstkami wirusa łatwiej dostaje się do dróg oddechowych użytkownika (van der Sande i in., 2008). Tkaniny, z których wykonane są maski niemedyceńskie, wykazują skuteczność filtracji wahającą się od 63% do 84% (Neupane i in., 2019). Aby powstrzymać szerzenie się wirusa SARS-CoV-2, maseczki z tkaniny powinny posiadać 3–4 plisy oraz być złożone z co najmniej dwóch, a najlepiej z trzech warstw materiału (Jareczek, 2020). Okazuje się, że nawet jedna warstwa ogranicza wydalenie kropelek, podczas mowy, co oznacza, że jakiegokolwiek zakrywanie ust i nosa jest lepsze niż jego brak (Bahl i in., 2020). Jednak noszenie masek ochronnych na twarzy może dawać użytkownikowi fałszywe poczucie bezpieczeństwa. Należy cały czas pamiętać o przestrzeganiu higieny rąk, niedotykaniu twarzy zanieczyszczonymi rękami, niedotykaniu maski oraz zachowaniu dystansu społecznego (Greenhalgh i in., 2020).

Przed założeniem maski należy dokładnie umyć lub zdezynfekować ręce i sprawdzić, czy maska nie jest uszkodzona. Maskę umieszcza się na twarzy, zakrywa się nos, usta i podbródek. Następnie maskę należy odpowiednio dopasować do własnego kształtu twarzy, a także upewnić się, że przylega szczelnie, a jej dolna krawędź znajduje się pod brodą. Przed zdjęciem maski również należy umyć lub dokładnie zdezynfekować ręce. Następnie, bez dotykania przedniej części maski, chwycić za gumki lub tasiemki i wyrzucić do zamkniętego pojemnika. Po usunięciu maski należy ponownie umyć lub zdezynfekować ręce (Medicover.pl, 2020a).

Pewne grupy osób zwolnione są z obowiązku noszenia masek, m.in. dzieci do 5. roku życia oraz osoby obciążone zaawansowanymi schorzeniami neurologicznymi, układu oddechowego lub krążenia, przebiegającymi z niewydolnością oddechową lub krążenia (Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 19 marca 2021 r.).

Niektóre osoby, zwłaszcza te, które czują się niekomfortowo w maskach, wybierają przyłbice. Jak jednak pokazują badania, przyłbice stosowane samodzielnie bez maseczek nie są skuteczne w hamowaniu rozprzestrzeniania się wirusa. Podczas wydechu przyłbice hamują przemieszczanie się aerozolu do przodu tylko na początku. Między przyłbicą a twarzą istnieje duża szczelina, przez którą kropelki kierują się w dół, a następnie wydostają się do otoczenia. Dodatkowo użytkownik przyłbicy również jest narażony na cząstki zakaźne pochodzące ze środowiska. CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention) nie zaleca noszenia przyłbic jako substytutu maseczek ochronnych. Przyłbice oraz gogle służą jedynie ochronie oczu użytkownika przed wnikaniem wirusa SARS-CoV-2 (Verma, Dhanak i Frankenfield, 2020; Pan i in., 2020; Centers for Disease Control and Prevention, 2021). W Polsce od 27 lutego 2021 r. obowiązuje zakaz noszenia przyłbic bez jednoczesnego zakładania masek chirurgicznych (Otfinowska, 2021).

Podczas pandemii COVID-19 szczególnie ważna stała się odpowiednia higiena rąk. Aby zapobiec rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów, CDC zaleca mycie rąk mydłem i wodą, gdy tylko jest to możliwe, ponieważ redukuje to ilość cząstek zakaźnych na rękach. W innym wypadku CDC rekomenduje użycie środka do dezynfekcji rąk zawierającego co najmniej 60% alkoholu (etanolu lub alkoholu izopropylowego). Środek należy rozprowadzić równomiernie na skórze dłoni i pozostawić do wyschnięcia (Rycina 5). Wcześniejsze opłukanie lub wytarcie dłoni spowoduje, że środek do dezynfekcji nie zadziała prawidłowo (Centers for Disease Control and Prevention, 2020a).

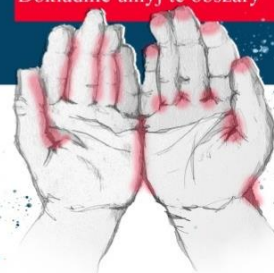


Czas mycia:
30 sekund

M.O. Ą

SKUTECZNE MYCIE RĄK

Dokładnie umyj te obszary



1 Zwilż ręce ciepłą wodą. Nalóż mydło w płynie w zagłębienie dłoni.



2 Namydl obydwie wewnętrzne powierzchnie dłoni.



3 Spleć palce i namydl je.



4 Dokładnie umyj kciuki.



5 Umyj wierzchnią część dłoni.



6 Pamiętaj o namydleniu i umyciu nadgarstków.



7 Splucz starannie dłonie, usuwając mydło. Dokładnie je wysusz.

M.O. Ą

SKUTECZNE DEZYNFEKOWANIE RĄK

Używaj środka do dezynfekcji, który zawiera co najmniej 60% alkoholu.

Czas odkażenia do wyschnięcia dłoni



1 Nalóż taką ilość preparatu, aby dłonie były całkowicie nawilżone.



2 Pocieraj dłoń o dłoń, rozprowadzając preparat na całą ich powierzchnię.



3 Pocieraj zewnętrzne części prawej oraz lewej dłoni.



4 Spleć palce.



5 Pocieraj górną część palców prawej dłoni o wewnętrzną część lewej dłoni i odwrotnie.



6 Złap i pocieraj kciuk prawej i lewej dłoni.



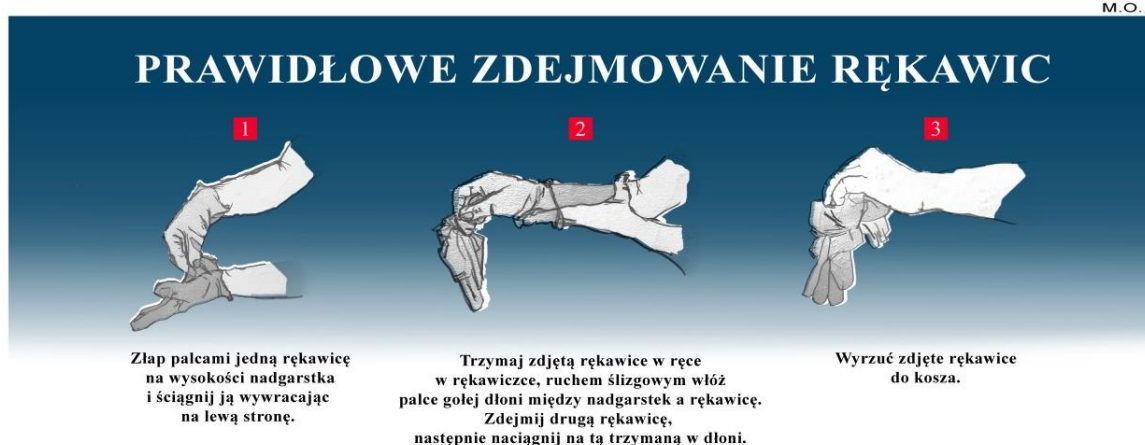
7 Ruchem okrężnym opuszkami palców jednej dłoni pocieraj drugą i odwrotnie.



8 Zaczekaj do wyschnięcia rąk.

Rycina 5. Instrukcje poprawnego mycia oraz dezynfekowania rąk (rys. Mikołaj Ogiński, na podstawie: Serwis Rzeczypospolitej Polskiej 2020g; Ministerstwo Zdrowia, 2020).

W celu ochrony dłoni stosowane są rękawiczki jednorazowe. Prawidłowo używane zapewniają ochronę przed patogenami (Rycina 6). Najlepiej zakładać dwie pary, jedna na drugą. Zaleca się, aby wewnętrzna para miała przedłużony mankiet, a zewnętrzne były zmieniane zależnie od potrzeb (Kowalski, Podlasin i Cholewińska, 2020). Pudełko rękawiczek powinno być opisane symbolem CE oraz oznaczeniem normy, którą spełniają rękawiczki (EN 455). Zapis AQL (ang. *acceptance quality limit*) wskazuje na ilość mikrodział w materiale. Im niższa wartość AQL, tym rękawiczki są bardziej szczelne i bezpieczniejsze. Rękawiczki ochronne powinny posiadać odpowiedni rozmiar dla danego użytkownika. Muszą dobrze przylegać do ciała, aby spełniały swoją funkcję ochronną (Cefarm24, 2020). Modele lateksowe wykonuje się z naturalnego kauczuku, który nadaje im elastyczność. Są dość cienkie, dlatego istnieje ryzyko ich rozerwania. Rękawiczki jednorazowe lateksowe chronią przed wirusami i bakteriami. U osób uczulonych mogą wywołać podrażnienia (Cefarm24, 2020). Rękawiczki winylowe są wykonane z polichlorku winylu (PVC), przez co są mniej elastyczne niż modele lateksowe. Również są cienkie, więc łatwo ulegają rozerwaniu. W przeciwieństwie do rękawiczek lateksowych nie uczulają skóry dłoni, jednak zapewniają mniejszą ochronę przed bakteriami i wirusami (Cefarm24, 2020). Produkuje się również rękawiczki nitrylowe, wykonane z syntetycznego kauczuku. Są trwalsze od odpowiedników lateksowych i bardziej odporne na rozcięcia, materiał jest cienki, jednak mniej elastyczny niż w przypadku rękawiczek lateksowych. Wszystkie rodzaje rękawiczek można zakupić w wersji z pudrem lub bez (Cefarm24, 2020).



Rycina 6. Instrukcja prawidłowego nakładania i zdejmowania rękawic (rys. Mikołaj Ogiński na podstawie: Główny Inspektorat Sanitarny 2020).

3.3. Dieta oraz suplementy diety

W prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego wielką rolę odgrywają składniki odżywcze. Należy zapewnić ich odpowiednią i zrównoważoną podaż. Nieprawidłowe odżywianie prowadzi do osłabienia odpowiedzi immunologicznej. Kwestia odpowiedniej diety jest szczególnie ważna podczas pandemii COVID-19.

Rozpuszczalne w tłuszczach witaminy A i D oraz ich metabolity są bezpośrednimi regulatorami ekspresji genów w komórkach układu odpornościowego. Mają duży udział w dojrzewaniu, różnicowaniu i odpowiedzi komórek odpornościowych.

Witamina A wzmacnia odporność przeciwwirusową poprzez wpływ na dojrzewanie komórek dendrytycznych i limfocytów T CD4+, utrzymanie równowagi między limfocytami pomocniczymi Th1 i Th2 oraz wzmocnienie aktywności komórek NK (ang. *natural killer*). Metabolit witaminy A, kwas 9-cis-retinowy, wzmacnia odpowiedź limfocytów Th1, umożliwia proliferację limfocytów T CD8+ oraz wzmacnia prawidłowe funkcjonowanie limfocytów B (wytwarzanie przeciwciał), jego niedobór może prowadzić do osłabienia odpowiedzi organizmu po szczepieniu, np. przeciw SARS-CoV-2. W celu zapewnienia odpowiedniej podaży witaminy A należy włączyć do spożycia m.in. wątrobę wieprzową, marchew, masło, margaryny, sery żółte i czerwoną paprykę, które są najbogatszymi źródłami tej witaminy (Brown i Noelle, 2015; Raverdeau i Mills, 2014; Ross, 1996).

Aktywną formą witaminy D3 jest kalcytriol. Receptory witaminy D są obecne w większości komórek układu odpornościowego, a niektóre z nich mogą syntetyzować aktywną postać witaminy D (Hewison, 2012; Cantorna i in., 2015). Witamina D wspomaga powstawanie makrofagów, zwiększa

fagocytozę, a także nasila eliminację drobnoustrojów. Jak pokazują badania, niski poziom witaminy D powoduje zwiększone ryzyko wirusowych infekcji dróg oddechowych. Witamina D bierze także udział w hamowaniu ekspresji cytokin prozapalnych oraz zwiększaniu ekspresji cytokin przeciwzapalnych. Ponadto korzystnie działa na bakteryjną florę jelitową i reguluje działalność enzymów odpowiedzialnych za działanie przeciwtleniające (Berry i in., 2011; Ginde, Mansbach i Camargo, 2009; Sabetta i in., 2010; Wierzejska, 2021). Jedno z badań przeprowadzonych w USA wykazało, że u pacjentów z wyższym stężeniem witaminy D rzadziej stwierdzano obecność wirusa SARS-CoV-2 niż u pacjentów ze stężeniami niższymi. Podobne wyniki uzyskano podczas badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wśród osób po 65. roku życia. W okresie zimowym, ze względu na małą ekspozycję na promienie słoneczne, stężenie witaminy D we krwi jest najniższe (Luo i in., 2021; Gröber i Holick, 2021). Rola witaminy D w infekcji wywołanej SARS-CoV-2 nie jest potwierdzona, ale uznaje się, że jej suplementacja może być korzystna. Niektórzy autorzy postulują, że w prewencji zakażenia zaleca się przyjmowanie 2000–4000 j.m. witaminy D dziennie (Grant i in., 2020). Najlepszym źródłem witaminy D są tłuste ryby, m.in. śledź, łosoś, makrela, a także jaja, margaryny i tzw. miksy tłuszczowe, do których dodaje się witaminę D (Wierzejska, 2021). Witamina D powstaje także naturalnie w skórze pod wpływem promieni słonecznych i przy udziale barwnika skórniego – melaniny (National Institute of Health – Office of Dietary Supplements, 2021).

Kolejną witaminą rozpuszczalną w tłuszczach, istotną w profilaktyce zakażeń, jest witamina E (tokoferol). Jej niedobór zmniejsza proliferację limfocytów, aktywność komórek NK, fagocytozę makrofagów, wytwarzanie przeciwciał po szczepieniu oraz zwiększa podatność na patogeny. Działa również przeciwtleniająco (Meydani i Beharka, 2001, Lee i Han, 2018). Witaminę E zawierają takie produkty spożywcze jak mleko, jaja, masło, oleje roślinne, ryby, kiełki pszenicy, pieczywo razowe, orzechy, migdały oraz zielone warzywa liściaste.

Do witamin o działaniu przeciwtleniającym należy także witamina C. Odgrywa również kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej, w tym migracji leukocytów do miejsc infekcji, w fagocytozie i eliminacji drobnoustrojów, aktywacji komórek NK, regulacji funkcji limfocytów T (zwłaszcza CD8 i produkcji przeciwciał) (Carr i Maggini, 2017; Hemilä, 2017). Osoby z niedoborem witaminy C są podatne na ciężkie infekcje dróg oddechowych, takie jak zapalenie płuc (Hemilä i Louhiala, 2013). Wykazano również, że suplementacja witaminy C skraca czas trwania infekcji górnych dróg oddechowych i zmniejsza jej nasilenie (Hemilä, 2017; Hemilä i Louhiala, 2013).

Istotną rolę w kształtowaniu odporności pełnią witaminy z grupy B. Niedobór witamin B6 i B9 (kwasu foliowego) skutkuje obniżeniem liczby limfocytów T i upośledzoną odpowiedzią immunologiczną. Niski poziom witaminy B12 zmniejsza zdolność neutrofilów do fagocytozy. Witaminy B6, B9 oraz B12 wspierają aktywność komórek NK i limfocytów T CD8+, co jest istotne w działaniu przeciw-wirusowym (Yoshii i in., 2019; Tamura i in., 1999). Witaminy z grupy B można znaleźć w wielu produktach żywnościowych, m.in. w orzechach włoskich, orzechach ziemnych, białej fasoli, jajach, produktach mlecznych, mięsie wieprzowym (Gryszczyńska, 2009). Witaminy te są także produkowane w dużym stopniu przez mikroflorę jelitową (Magnúsdóttir i in., 2015). Choroby oraz stosowanie antybiotyków mogą zaburzyć mikroflorę jelitową, co sprzyja rozwojowi patogenów. Dlatego w czasie chorób i antybiotykoterapii warto przyjmować probiotyki (wg definicji WHO są to żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą zdrowotne korzyści gospodarzowi) (Bron i in., 2017; Food and Agriculture Organisation/World Health Organization, 2002). Organizmy probiotyczne znajdują się w sfermentowanej żywności, np. dojrzewających produktach mlecznych. Są również powszechnie dostępne w aptekach w formie preparatów farmaceutycznych (saszetki, kapsułki, fiolki) (Pan Tabletki, 2018). Wśród tych organizmów najczęściej wyróżnia się pałeczki kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus* oraz bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* (Hill i in., 2014). Produkty metabolizmu bakterii, w tym kwas mlekowy i białka o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, mogą bezpośrednio hamować rozwój patogenów (Hecht i Riedmann, 2010). Probiotyki i prebiotyki (oligosacharydy odżywiające bakterie probiotyczne) zwiększają wytwarzanie przeciwciał po podaniu szczepionki na grypę sezonową (Lei i in., 2017). Pałeczki kwasu mlekowego oraz bifidobakterie zmniejszają częstość występowania infekcji dróg oddechowych i łagodzą je. U części chińskich pacjentów chorych na COVID-19 występował niedobór odpowiedniej mikroflory jelitowej, jednak dotąd nie wiadomo, czy taka sytuacja predysponuje do

zachorowania na COVID-19. Jednak dowody wskazują na to, że bakterie kwasu mlekowego i bifidobakterie poprawiają funkcje odpornościowe, wzmacniają odpowiedź na szczepienia przeciwko grypie, zmniejszają częstość infekcji dróg oddechowych, sprawiają, że bakterie te potencjalnie można wykorzystać przy profilaktyce ciężkich infekcji wirusowych dróg oddechowych – w tym COVID 19 (Hao, Dong i Wu, 2015; Liu i in., 2012; Ozen, Kocabas Sandal i Dinleyici, 2015).

Również pierwiastki śladowe (cynk, miedź, selen, żelazo) są nieodzownymi elementami wspierającymi funkcje odpornościowe. Jony cynku hamują polimerazę RNA niezbędną dla koronawirusów (w tym SARS-CoV-2) do replikacji oraz wspomagają proliferację cytotoksycznych limfocytów T CD8, zatem odgrywają ważną rolę w obronie przeciwwirusowej (Kaushik, 2017). Miedź wspomaga funkcje neutrofilów, monocytów i makrofagów oraz aktywność komórek NK. Jest ważna w procesie proliferacji limfocytów T oraz wytwarzania IL-2 (interleukiny) (Li, Li i Ding, 2019). Niedobór selenu i żelaza niekorzystnie wpływa na funkcję limfocytów T i B, w tym produkcję przeciwciał, oraz zwiększa podatność na infekcje. Niższe stężenie obydwu pierwiastków skutkuje zmniejszoną aktywnością komórek NK (Avery i Hoffmann, 2018; Guillin i in., 2019; Nairz, 2018; Ganz, 2018).

W celu jak najlepszego wsparcia układu immunologicznego należy stosować dietę zróżnicowaną, bogatą w warzywa, owoce, orzechy, nasiona, zboża, rośliny strączkowe, a także niektóre mięsa, jaja, produkty mleczne oraz tłuste ryby. Taka dieta jest zgodna z aktualnymi wytycznymi żywieniowymi. Stwierdzono, że korzystny wpływ na odporność mają naturalne przyprawy, jak kurkuma, imbir, czosnek, ponieważ posiadają właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne (Oriskane, Orish i Nwanaforo, 2020). Te „domowe” środki mogą działać wspomagająco w profilaktyce i leczeniu zakażenia COVID-19. Należy jednak podkreślić, że suplementy nie stanowią substytutu prawidłowej diety (Cena i Calder, 2020). Zdrowa osoba stosująca w pełni zbilansowaną dietę nie jest narażona na niedobory witamin oraz składników mineralnych (Szczepaniak, 2021). W szerokości geograficznej, w której znajduje się Polska, zaleca się jedynie suplementację witaminy D3, ponieważ przez większość roku dostęp do promieni słonecznych jest istotnie niski (Piskorska, 2021). Należy także ograniczyć do minimum żywność wysokoprzetworzoną oraz unikać nadmiernych ilości tłuszczów nasyconych i cukrów, ponieważ osobom otyłym i z cukrzycą typu I/II częściej grozi zachorowanie na COVID-19. Na obniżenie odporności wpływa także nadmierne spożywanie alkoholu, palenie tytoniu oraz zażywanie narkotyków (Szczepaniak, 2020).

3.4. Diagnostyka zakażeń

W diagnostyce wirusologicznej wyróżnia się trzy podstawowe typy testów: molekularne (genowe), antygenowe oraz serologiczne (badania wykrywające przeciwciała). Infekcję najwcześniej wykrywają testy molekularne, a te oparte na wykrywaniu antygenów oraz przeciwciał mogą dać wiarygodne wyniki dopiero po wystąpieniu tzw. okienka serologicznego (okres od momentu zakażenia do wytworzenia przez organizm przeciwciał). Dla COVID-19 wynosi ono od 10 do 14 dni. W związku z tym WHO, FDA (ang. Food and Drug Administration) oraz ECDC rekomendują, aby do diagnostyki wirusa SARS-CoV-2 wykorzystywać jedynie testy molekularne (MEDICA, 2021).

Pierwszy test RT-qPCR (ang. *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*) do wykrywania SARS-CoV-2 opracowano w Niemczech w styczniu 2020 r. Polega on na lokalizowaniu sekwencji genu kodującego białko E (białko osłonki) i genu RdRp (RNA-zależnej polimerazy RNA) (Afzal, 2020). W celu wykonania testu wirus najpierw jest inaktywowany temperaturą, a następnie jego białka są niszczone, aby uwolnić RNA, które jest przepisywane na drodze odwrotnej transkrypcji na komplementarne cDNA (ang. *complementary DNA*) (OIL, 2020). Na rynku dostępne są testy RT-qPCR jednoetapowe oraz dwuetapowe. Jednoetapowe przeprowadza się w pojedynczej probówce, w której jednocześnie zachodzi odwrotna transkrypcja oraz powielenie matrycy techniką PCR. W testach dwuetapowych odwrotną transkrypcję i amplifikację matrycy przeprowadza się oddzielnie. Ze względu na szybkość preferuje się testy jednoetapowe. Wykonanie testu RT-qPCR zajmuje 90–120 minut, jego czułość kliniczna (PPA, ang. *positive percent agreement*) wynosi ok. 95%, co czyni go najbardziej popularnym testem molekularnym w diagnostyce COVID-19 (D’Cruz i in., 2020; Kubina i Dziedzic, 2020).

Aby przyspieszyć pracę w oddziałach ratunkowych i w szpitalnych izbach przyjęć, amerykańska firma Cepheid opracowała szybki test RT-qPCR – na wyniki czeka się 45 minut. Otrzymał on zgodę FDA i jest stosowany także w niektórych placówkach na terenie Polski (Moran, 2020).

Próbka do wykrywania specyficznej sekwencji materiału genetycznego SARS-CoV-2 jest pobierana najczęściej w formie wymazu z nosogardzieli, czasami z gardła. Za materiał kliniczny mogą posłużyć również próbki płwociny lub popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych (u pacjentów hospitalizowanych). Wynik testu może wyjść fałszywie ujemny, jeśli próbki zostaną źle pobrane, będą nieprawidłowo przechowywane i transportowane lub jeśli w próbkach obecne będą inhibitory reakcji PCR. Gdy odczynniki laboratoryjne są zanieczyszczone lub przeterminowane, również istnieje ryzyko wystąpienia nieprawidłowych wyników (Afzal, 2020).

Najwięcej cząstek wirusowych SARS-CoV-2 w wydzielinie nosogardzieli występuje w ciągu pierwszych dni zakażenia (szczyt uwidacznia się w 4–7 dniu), co stanowi podstawę wczesnej diagnostyki COVID-19 u osób bezobjawowych i skąpoobjawowych (Dziedziński, 2021).

W późniejszym etapie, kiedy RNA może być słabo wykrywalne w testach molekularnych, uzupełnieniem są testy serologiczne, które umożliwiają wykrycie infekcji. Pozwalają na identyfikację przeciwciał klasy IgM we wczesnym stadium choroby (3–7 dzień) oraz bardziej swoistych dla antygeny przeciwciał IgG, które pojawiają się w między 7 a 25 dniem. Testy serologiczne pomagają w ocenie odporności pacjentów, którzy przeszli chorobę, i w określeniu, czy mogą oddać osocze w celach leczniczych oraz w oszacowaniu odporności zbiorowiskowej. Nie zaleca się ich stosowania do diagnostyki ostrych zakażeń COVID-19, ponieważ wykazują niewielką korelację z wynikami otrzymywanymi dzięki testom molekularnym (30–50%) oraz z powodu zjawiska serokonwersji (tj. rozwoju wykrywalnych we krwi przeciwciał skierowanych przeciwko danemu antygenowi) (Tabela 1) (D’Cruz i in., 2020; Kubina i Dziedzic, 2020; Stöppler, 2021).

Tabela 1. Wyniki poszczególnych testów i ich znaczenie kliniczne (opracowanie własne na podstawie: Dziedziński i Filipiak, 2021).

Wynik badania			Znaczenie kliniczne
PCR	IgM	IgG	
+	–	–	możliwe okienko serologiczne
+	+	–	możliwe wczesne stadium zakażenia
+	+	+	stadium ostre zakażenia
+	–	+	możliwe końcowe stadium zakażenia lub nawrót
–	+	–	możliwa początkowa faza zakażenia, wynik PCR może być fałszywie ujemny
–	–	+	przebyta choroba
–	+	+	faza zdrowienia lub fałszywie ujemny wynik PCR

Wśród testów serologicznych wykrywających przeciwciała skierowane przeciwko SARS-CoV-2 najbardziej powszechnym jest test ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Do dołków płytki z tworzywa sztucznego pokrytych antygenami dodaje się próbki surowic lub ich rozcieńczenia. Antygeny wiążą się tylko ze swoistymi przeciwciałami pochodzącymi z surowicy i tworzą kompleks immunologiczny. Związane przeciwciała wykrywa się poprzez inkubowanie ich z przeciwciałami znakowanymi enzymem. Zachodzi barwna reakcja, gdzie natężenie koloru jest proporcjonalne do ilości związanego przeciwciała (D’Cruz i in., 2020; Fąferek, 2020).

Popularne są także szybkie testy kasetkowe opierające się na metodzie immunochromatografii bocznej przepływu LFIA (ang. *lateral flow immunochromatographic assays*). Próbkę surowicy, osocza lub pełnej krwi nanosi się na membranę nitrocelulozową w okienku kasetki. Jeżeli w próbce są obecne przeciwciała przeciw SARS-CoV-2, to łączą się one z oznakowanymi (np. cząsteczkami złota) antygenami koronawirusa. Powstałe kompleksy wiążą się z przeciwciałami antyludzkimi umieszczonymi na membranie, czego oznaką jest pojawienie się barwnego prążka testowego. Testy LFIA są

proste w wykonaniu, a czas oczekiwania na wynik jest bardzo krótki (15–30 min) (La Marca i in., 2020).

Inną metodą służącą do wykrywania przeciwciał jest zautomatyzowany test chemiluminescencyjny CLIA (ang. *chemiluminescence immunoassays*). Do jego przeprowadzenia niezbędna jest odpowiednia platforma analityczna. Wskaźnikiem reakcji jest marker luminoforowy lub enzymatyczny. Czas oczekiwania na wynik wynosi do 30 minut, a czułość jest wyższa niż w przypadku testu LFIA (Ejazi, Ghosh i Ali, 2021).

Testy serologiczne umożliwiają również wykrywanie antygenów wirusa SARS-CoV-2. Najczęściej stosuje się testy kasetkowe LFIA oraz testy ELISA. Działanie testów kasetkowych wykrywających antygeny jest podobne do testów wykrywających przeciwciała. Na pasek nitrocelulozowej membrany nanosi się przeciwciała przeciwko antygenom SARS-CoV-2 (białka N i S wirusa), które zostają unieruchomione. Dodatkowo na początku membrany znajduje się koniugat przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 ze złotem koloidalnym. Antygeny wyekstrahowane uprzednio z próbki klinicznej nanosi się na płytkę testową, antygeny wiążą się z koniugatem i tworzą kompleks immunologiczny antygen–przeciwciało. Kompleks ten przemieszcza się do przeciwciał anty-SARS-CoV-2 unieruchomionych w strefie testowej. Pojawienie się barwnego prążka testowego świadczy o obecności antygenów (D’Cruz i in., 2020). Czułość takich testów wynosi od 34% do 80% (Rastawicki i Rokosz-Chudziak, 2020). Zdarzają się wyniki fałszywie dodatnie z powodu obecności w badanych próbkach przeciwciał lub antygenów wirusów innych niż SARS-CoV-2, które dają reakcje krzyżowe. W sierpniu 2020 r. FDA zatwierdziło test firmy Abbott o czułości ok. 93%. Ma on na celu ułatwienie szybszego wykrywania choroby COVID-19 (U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Tylko testy posiadające certyfikat dla wyrobów do diagnostyki *in vitro* (CE-IVD) mogą być używane rutynowo w badaniach diagnostycznych na terenie UE. Obecnie dopuszczonym przez FDA testem do użytku w warunkach domowych jest test firmy Lucira Health (HealthCare Market Express, 2020).

W diagnostyce COVID-19 wykorzystuje się również badania obrazowe, takie jak badanie rentgenowskie klatki piersiowej (RTG) oraz tomografię komputerową (TK). W niektórych przypadkach stosuje się badania ultrasonograficzne (USG) płuc jako metodę uzupełniającą.

Wskazaniami do badania RTG płuc są utrzymujący się kaszel i/lub objawy świadczące o zajęciu płuc. U pacjentów wymagających hospitalizacji nieprawidłowy obraz radiologiczny obserwowany jest u ok. 70% z nich, natomiast brak zmian stwierdza się u ok. 30% chorych bezobjawowych lub we wczesnym okresie choroby. Do podstawowych objawów widocznych w badaniu RTG należą zagęszczenia miąższowe oraz wzmożenie rysunku śródmiąższowego. Wyciek do opłucnej obserwuje się u ok. 3% chorych. RTG klatki piersiowej może też dać wynik fałszywie negatywny, gdy zmiany w płucach dotyczą niewielkiego obszaru tkanki płucnej (Li i in., 2020; Dietrich i in., 2015).

U chorych będących we wczesnym okresie objawów klinicznych COVID-19 dokładniejszym badaniem jest tomografia komputerowa płuc – wtedy czułość TK wynosi ponad 80%. Swoistość tego badania jest niższa, ponieważ podobne zmiany widoczne w TK mogą być spowodowane np. zapaleniami płuc innego rodzaju, uszkodzeniami płuc wywołanymi toksycznym działaniem leków albo chorobami autoimmunologicznymi. Okazuje się jednak, że obraz zmian płucnych przy COVID-19 jest podobny do zapaleń płuc spowodowanych wirusami SARS-CoV-1 i MERS-CoV. Wskazaniami do badania TK płuc, tak jak przy badaniu RTG, są utrzymujący się kaszel i/lub objawy sugerujące zajęcie płuc, a także podejrzenie powikłań w postaci ropniaka lub ropnia płuc oraz zatorowości płucnej (Li i in., 2020).

W celu oceny opłucnej oraz podopłucnowych odcinków płuc w niektórych przypadkach klinicznych wykonuje się USG płuc. To badanie jest pomocne w średnio ciężkich i ciężkich przypadkach COVID-19. Pomaga we wstępnej ocenie pacjenta na SOR, jest wykonywane w celu śledzenia zmian podczas choroby (Dietrich i in., 2015).

Swój udział w diagnostyce zakażeń SARS-CoV-2 ma też diagnostyka laboratoryjna. Podstawowe badania wykonuje się u hospitalizowanych pacjentów w celu oceny ciężkości zakażenia oraz oceny ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 i zgonu. Do najważniejszych parametrów laboratoryjnych należy oznaczenie stężeń: D-dimerów, białka CRP (ang. *C-reactive protein*), fibrynogenu, ferrytyny oraz

LDH (dehydrogenazy mleczanowej, ang. *lactate dehydrogenase*), a także liczby neutrofilów i limfocytów (Kermali i in., 2020).

3.5. Farmakoterapia

Przez pierwsze kilkanaście miesięcy trwania pandemii nie istniał preparat przeznaczony do leczenia COVID-19. Większość leków jest stosowana była empirycznie (podstawą są tutaj nieliczne obserwacje oraz badania kliniczne, eksperymentalne i przedkliniczne). W zależności od wskazań leki te można podzielić na stosowane w celu złagodzenia objawów i zahamowania rozwoju choroby, leki stosowane objawowo oraz leki stosowane w ciężkim przebiegu. Zalecenia terapeutyczne ulegają ciągłym zmianom.

3.5.1. Leki przeciwmalaryczne

Na początku pandemii popularne stały się dwa leki przeciwmalaryczne: chlorochina i hydroksychlorochina. Oprócz klasycznego zastosowania w leczeniu malarii obydwa specyfiki wykazują działanie przeciw koronawirusom. Mechanizm działania polega na hamowaniu proliferacji limfocytów T i monocytów, zmniejszaniu produkcji cytokin – czynnika martwicy nowotworu typu alfa (TNF- α), interleukiny 17 (IL-17), interleukiny 6 (IL-6), interferonu alfa (IFN- α), hamowaniu prezentacji antygenów oraz pobudzaniu produkcji części przeciwciał i prostaglandyn. Chlorochina hamuje także (zależną od pH) wewnątrz komórki fuzję niektórych wirusów (w tym koronawirusów) z błoną komórkową i zakłóca glikozylację komórkowych receptorów SARS-CoV-2 (Mirowska-Guzel i in., 2020). Badania doświadczalne i obserwacje kliniczne dowodzą, że chlorochina zmniejsza rozwój śródmiąższowego zapalenia płuc i ich włóknienie (Barlow i in., 2020). Ze względu na wąskie okno terapeutyczne należy ściśle przestrzegać zasad dawkowania. Naukowcy z Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w dokumencie *Zalecenia w COVID-19* stwierdzają jednak, że „nie zaleca się stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny zarówno w profilaktyce poekspozycyjnej, jak i leczeniu COVID-19”. Obecnie brakuje wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność tych leków, a część badań zwraca uwagę na ich szkodliwe działanie (dane z 23.03.2021 r.) (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

3.5.2. Leki przeciwwirusowe

Jedynym lekiem przeciwwirusowym, który został zarejestrowany celem leczenia ciężkich przypadków COVID-19 w USA, UE oraz części krajów azjatyckich, jest obecnie remdesiwir. Po raz pierwszy opracowano go do leczenia gorączki krwotocznej Ebola oraz gorączki krwotocznej Marburg, ale wykazuje też aktywność przeciwko koronawirusom SARS-CoV-1 i MERS. Jest prolekiem, a po przekształceniu w formę aktywną (trifosforan remdesiwiru) staje się inhibitorem RNA-zależnej polimerazy RNA. Poprzez wbudowanie się podczas replikacji w łańcuch RNA remdesiwir hamuje ten proces, dzięki czemu wstrzymuje namnażanie wirusa. W leczeniu COVID-19 skraca czas hospitalizacji pacjentów, przyspiesza ich powrót do zdrowia i zmniejsza śmiertelność wśród chorych (Barlow i in., 2020). AOTMiT podaje, że „stosowanie remdesiwiru, przez 5 dni, należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w okresie replikacji wirusa, czyli nie później niż 5–7 dni od pierwszych objawów choroby, u pacjentów z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją krwi obwodowej tlenem (SpO₂) \leq 94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym)” (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

W leczeniu COVID-19 zastosowanie znalazło połączenie dwóch klasycznych leków przeciwwirusowych – lopinawiru i ritonawiru. Lopinawir jest inhibitorem proteazy HIV-1 i HIV-2, dzięki czemu powstają niedojrzałe cząstki wirusa niezdolne do zakażenia. Ritonawir jest bardzo silnym inhibitorem CYP3A4, a więc hamuje metabolizm lopinawiru, przez co nasila jego działanie. Znajduje się na liście podstawowych leków WHO i może być stosowany u kobiet w ciąży (World Health Organization, 2019). Naukowcy podkreślają, że proteazy HIV są odmienne w porównaniu z proteazami SARS-CoV-2 (Barlow i in., 2020). AOTMiT podkreśla, że „nie zaleca się rutynowego stosowania lopinawiru i ritonawiru, ograniczając ich użycie do badania klinicznego” i uzasadnia to brakiem dowodów

naukowych, które potwierdzałyby skuteczność kliniczną terapii w COVID-19 (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

Fawipirawir to kolejny lek przeciwwirusowy badany pod kątem leczenia COVID-19. Pierwotnie działa przeciwko wirusowi grypy, ale stosuje się go także w terapii wirusa Ebola, wirusa Nipah, wirusa Zachodniego Nilu, wirusa Zika oraz żółtej febry. Jest to prolek przekształcany do trójfosforanu fawipirawiru, który działa poprzez hamowanie RNA-zależnej polimerazy RNA (podobnie jak remdesiwir) oraz indukcję letalnych mutacji w wirusowym RNA. Do terapii COVID-19 został zarejestrowany w Chinach, Indiach i Rosji (Chen i in., 2020; Pires de Mello i in., 2018). AOTMiT nie zaleca rutynowego stosowania fawipirawiru i ogranicza jego użycie do badania klinicznego. Brakuje dowodów naukowych na kliniczną skuteczność w COVID-19 (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

W terapii COVID-19 zaczęto stosować także interferony (IFN). Jest to grupa specyficznych białek, które są wytwarzane i uwalniane przez komórki ciała w odpowiedzi na obecność w organizmie wirusów, bakterii, pasożytów i komórek nowotworowych. Interferony mogą zakłócać replikację wirusów, stymulować makrofagi i komórki NK, a także regulować prezentację antygenów limfocytom T. Interferon beta (IFN- β) jest stosowany głównie w stwardnieniu rozsianym, jednak w badaniach klinicznych zaczęto go podawać chorym z COVID-19 (Chen i in., 2020). Mimo iż wstępne wyniki badań wskazują na przyspieszenie powrotu pacjentów do zdrowia i zmniejszanie duszności, to obecnie AOTMiT nie rekomenduje rutynowego stosowania IFN- β u pacjentów, ponieważ „wyniki dwóch małych RCT sugerują możliwość uzyskania korzyści ze stosowania leku, które wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach” (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

Podczas pandemii COVID-19 popularnym sposobem leczenia stało się podawanie hospitalizowanym pacjentom osocza ozdrowieńców zawierającego przeciwciała skierowane przeciwko SARS-CoV-2, które hamują replikację wirusa. Miało ono pomagać w zwalczaniu infekcji. Jednak międzynarodowe badania REMAP-CAP (ang. Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) wykazały, że podawanie osocza ozdrowieńców nie daje istotnego efektu u osób ciężko chorych, a ryzyko zgonu u chorych zmniejszyło się o zaledwie 2,2% (Wise, 2021a). Według AOTMiT osocze może być podawane pacjentom w ciężkim stanie do 8 dnia od wystąpienia objawów, jednak bez znaczących korzyści (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

W grupie przeciwciał uwagę zwracają również przeciwciała monoklonalne. Jednym z nich jest podawany dożylnie bamłaniwimab o działaniu przeciwwirusowym (skierowany przeciwko białku S) znajdujący się obecnie w trakcie badań klinicznych. Stwierdzono, że zmniejsza on ryzyko hospitalizacji oraz rozwoju choroby. AOTMiT nie zaleca rutynowego stosowania bamłaniwimabu u pacjentów z COVID-19 do czasu potwierdzenia jego efektywności klinicznej oraz ustalenia szczegółowych wskazań i dawkowania (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2020; Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

Lekiem o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym jest iwermektyna. Tradycyjnie stosuje się ją jako lek przeciwbrobaczy oraz w leczeniu trądziku różowatego. Działa także przeciwwirusowo na część wirusów RNA, w tym na SARS-CoV-2. Hamuje importynę $\alpha/\beta 1$, która wpływa na transport jądrowo-cytoplazmatyczny białek nukleokapsydu SARS-CoV-2 i moduluje procesy replikacji w komórce gospodarza (Rowland i in., 2005; Timani i in., 2005). W badaniach eksperymentalnych przy przekroczeniu obecnie zarejestrowanych dawek iwermektyna powodowała całkowitą eradykację SARS-CoV-2. Do leczenia COVID-19 iwermektyna jest zarejestrowana w Peru, Boliwii oraz Brazylii. W Polsce – przez brak wystarczających dowodów naukowych na skuteczność iwermektyny – nie zaleca się jej rutynowego stosowania (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

Lekiem, który uzyskał status Emergency Use Authorisation (EUA), jest molnupirawir/Lagevrio (listopad 2021). Po raz pierwszy zaczęto go stosować w nagłych wypadkach w Wielkiej Brytanii, Japonii, Australii i USA. Po rekomendacji Europejskiej Agencji Leków został w Wielkiej Brytanii dopuszczony do obrotu. Takie pozwolenie molnupirawir otrzymał również w Polsce (luty 2022). Można go stosować w przypadku osób, u których istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19, jednak nie występuje potrzeba hospitalizacji.

Mechanizm działania preparatu polega na hamowaniu namnażania koronawirusa w komórkach organizmu (I faza zakażenia) poprzez wbudowywanie go w łańcuch wirusowego RNA zamiast cytydyny lub urydyny (nukleozydy). Lek stosowany jest doustnie. Zgodnie z zaleceniami Ministra Zdrowia molnupirawir jest kierowany do pacjentów z rozpoznaną chorobą COVID-19 lub z jej objawami, które wystąpiły w ciągu ostatnich 5 dni, lub u pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Zaliczamy do niej osoby powyżej 65. roku życia oraz chorych na nowotwory złośliwe, niewydolność serca, chorobę niedokrwienną serca, kardiomiopatię, przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę, POCHP, otyłość, a także osoby znajdujące się w domach pomocy społecznej lub leczone immunosupresyjnie (Rokicicka-Żuk, 2022).

3.5.3. Leki przeciwzapalne

Część osób chorych na COVID-19 wykazuje bardzo silną odpowiedź układu immunologicznego, tzw. burzę cytokinową, która prowadzi do ciężkiej i ostrej niewydolności oddechowej, niewydolności narządowej, a w niektórych przypadkach – do zgonu. Stosuje się u nich m.in. glikokortykosteroidy (GKS).

Niezbędnym elementem farmakoterapii jest deksametazon. Do jego najważniejszych funkcji należą: ograniczanie gromadzenia się leukocytów i ich adhezji do śródbłonna, hamowanie syntezy oraz uwalniania IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-3, TNF- α , GM-CSF. Oprócz tego lek uniemożliwia wytwarzanie mediatorów zapalenia poprzez hamowanie fosfolipazy A2, zmniejsza przepuszczalność naczyń kapilarnych i obrzęk (Grzanka i Jarzab, 2009). Wytyczne AOTMiT są następujące: „zaleca się stosowanie deksametazonu, w dawce 6 mg/dobę, przez 7–10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi < 93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym). Alternatywnie, u pacjentów z saturacją < 90%, można podawać metyloprednizolon ([...] w dawce 250 mg/d przez 3 dni). Nie zaleca się stosowania GKS u pacjentów z łagodną postacią COVID-19 i w ciągu pierwszych 5–7 dni choroby, czyli w okresie aktywnego namnażania wirusa w drogach oddechowych, ze względu na ryzyko nasilenia replikacji i rozprzestrzeniania wirusa w organizmie” (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

W przypadku osób, u których wystąpiła burza cytokinowa, stosuje się także leki przeciwcytokinowe. Jednym z nich jest tocilizumab, czyli humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1. Jest lekiem immunosupresyjnym hamującym działanie IL-6, stosowanym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (Rainska-Giezek i Pawlik, 2011). AOTMiT informuje, iż „zaleca się rozważyć stosowanie tocilizumabu, poza zarejestrowanymi wskazaniami, u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym. Tocilizumab podaje się jednorazowo, dożylnie, 800 mg, jeśli masa ciała > 90 kg; 600 mg, jeśli > 65 kg i \leq 90 kg; 400 mg, jeśli > 40 i \leq 65 kg, i 8 mg, jeśli \leq 40 kg. Druga dawka może być podana 8–24 godziny później, jeśli w opinii lekarza stan pacjenta się nie poprawił” (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

3.5.4. Leki hamujące krzepnięcie

U pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 infekcja wywołuje odpowiedź zapalną, która pobudza krzepnięcie i wytwarzanie trombiny, a także uszkodzenie komórek śródbłonna, co skutkuje zaburzeniem równowagi przeciwzakrzepowej. Konsekwencją tego jest wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych (Wise, 2020). W związku z tym ważne jest włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów hospitalizowanych. Podawanie profilaktycznych dawek (0,4 ml) heparyny drobnocząsteczkowej zmniejsza umieralność pacjentów z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Gdy cechy zatorowości już wystąpią, podaje się dawki od 0,6 ml (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021; Tang i in., 2020). Badania wykazują, że heparyna ma jeszcze jedno istotne działanie – blokuje łączenie się kolca wirusa z receptorem komórkowym. Dzięki temu spowalnia namnażanie się wirusa (Mycroft-West i in., 2020).

Leki przeciwplatekcyjne, jak kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, mogą być stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, natomiast należy je odstawić przy włączeniu do leczenia heparyn. AOTMiT nie rekomenduje rutynowego stosowania leków przeciwplatekcyjnych w leczeniu COVID-19 (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

3.5.5. Leki wspomagające

Ze względu na swoje właściwości pomocna w leczeniu COVID-19 może okazać się witamina D3. AOTMiT zaleca stosowanie jej u wszystkich chorych w okresie jesienno-zimowym w dawce 1000 j/d, a u pacjentów z ciężkim przebiegiem warto rozważyć stosowanie wyższych dawek (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2021).

3.6. Szczepionki

Ochrona organizmu przed drobnoustrojami wiąże się z różnymi mechanizmami działania układu odpornościowego. Wyróżniamy mechanizmy wrodzone (nieswoiste) oraz nabyte (swoiste). Te pierwsze są w pełni aktywne przez całe życie człowieka, zanim patogeny wnikną do organizmu. Z kolei odporność swoista rozwija się przez 10–14 dni po wniknięciu czynników zakaźnych. Cechuje się precyzją oraz skutecznością. Uczestniczą w niej limfocyty T i B. Na powierzchni limfocytów B znajdują się receptory zdolne do wysoce specyficznego wiązania fragmentów antygenów. Oznacza to, że dany limfocyt B może się łączyć tylko z jednym antygenem. Limfocyty B są zdolne do przekształcania się w komórki pamięci immunologicznej, dzięki czemu podczas powtórnego kontaktu z antygenem rozpoznają go i inicjują szybką reakcję obronną. Następuje kaskada reakcji, w wyniku których komórki plazmatyczne wytwarzają swoiste przeciwciała zwalczające antygeny, co prowadzi do zakończenia infekcji (Gołąb i Jakóbsiak, 2002).

Aby układ odpornościowy organizmu uzyskał zdolność rozpoznawania i zwalczania konkretnych antygenów bez konieczności kontaktu z nimi i przechodzenia infekcji, podaje się szczepionki. Z definicji „szczepionka to preparat biologiczny, który w założeniu imituje naturalną infekcję i prowadzi do rozwoju odporności analogicznej do tej, którą uzyskuje organizm w czasie pierwszego kontaktu z prawdziwym patogenem (bakterią lub wirusem)” (Stefanoff, 2021).

W przeciwdziałaniu pandemii COVID-19 wyróżniamy cztery typy szczepionek (Tabela 2). Pierwszym z nich jest szczepionka mRNA, w której wykorzystuje się wirusowe mRNA stabilizowane przez nanocząsteczki lipidów. Na jego matrycy komórki gospodarza produkują wirusowe białka S. Aktywuje to odpowiedź immunologiczną organizmu i produkcję specyficznych przeciwciał. Amerykańskie koncerny Pfizer/BioNTech oraz Moderna, a także niemiecki GlaxoSmithKline opracowały tego typu szczepionki. Ich głównymi zaletami są bardzo mała liczba działań niepożądanych oraz szybkość wytwarzania (tygodnie) (Creech i in., 2021; Borkowski i in., 2021). Komisja Europejska dopuściła do obrotu szczepionkę Comirnaty (Pfizer/BioNTech) na terenie UE w dniu 20 grudnia 2020 r., a szczepionkę firmy Moderna – 6 stycznia 2021 r. Ich skuteczność wynosi ponad 90% (Augustynowicz, 2020; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2021b).

Drugim rodzajem szczepionki przeciw SARS-CoV-2 jest szczepionka wektorowa. Za pomocą wektorów, czyli nieaktywnych fragmentów innych wirusów, podawany jest gen kodujący białko S wirusa. Organizm osoby przyjmującej szczepionkę produkuje białka S, a następnie wytwarza skierowane przeciwko nim przeciwciała. Istnieją trzy takie szczepionki: brytyjska AstraZeneca/Oxford, amerykańska Janssen / Johnson & Johnson oraz rosyjska Sputnik V. Jako wektory wykorzystuje się odpowiednio adenowirusy: szympansi, adenowirus Ad26 oraz połączenie adenowirusów Ad26 i Ad5. Ich skuteczność wynosi kolejno 66%, 76% oraz ponad 91% (Creech i in., 2021; Wernicki, 2021b; Puls Medycyny, 2021; Jones i Roy, 2021; Cessak, 2021). W dniu 29 stycznia 2021 r. Komisja Europejska dopuściła do obrotu na terenie UE szczepionkę ChAdOx1-S (AstraZeneca). Preparat Janssen / Johnson & Johnson wprowadzono do obrotu w UE 11 marca 2021 r. (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2021d; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2021a).

Kolejnym typem jest szczepionka rekombinowana. Powstaje poprzez wbudowanie materiału genetycznego wirusa do komórek ssaków lub drożdży. W ten sposób w komórkach tych wytwarzane

są rekombinowane białka kolca, które następnie izoluje się i oczyszcza, po czym podaje pacjentowi, który w odpowiedzi produkuje specyficzne przeciwciała. Opracowaniem takiej szczepionki zajęła się firma Novavax. Skuteczność sięga 89% (Creech i in., 2021; Borkowski i in., 2021). Polska spółka Mabion rozpoczęła współpracę z firmą Novavax i szczepionka ta jest produkowana w Polsce od grudnia 2021 r. (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2021b; Business Insider Polska, 2021; Pacjent.gov.pl, 2022).

Powyższe szczepionki przeciw COVID-19 są dopuszczone na terenie UE warunkowo w oparciu o wymagane badania laboratoryjne, badania przedkliniczne oraz badania kliniczne I, II i III fazy. Standardowa procedura zatwierdzania szczepionek w UE składa się z kilku etapów:

1. Testowanie szczepionek w laboratorium.
2. Testowanie na ochotnikach w badaniach klinicznych.
3. Sprawdzenie działania szczepionek oraz porównanie korzyści ze skutkami ubocznymi.
4. Zwrócenie się producentów szczepionek do Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) o pozwolenie na wprowadzenie szczepionki do obrotu.
5. Przeprowadzenie analizy przez EMA.
6. Wydanie przez EMA pozwolenia na stosowanie (Komisja Europejska, 2020a). W sytuacji zagrożenia zdrowia publicznego istnieje możliwość wydania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku lub szczepionki. Jak podaje Komisja Europejska, „dzieje się tak w przypadku, gdy korzyści wynikające z natychmiastowego udostępnienia leku lub szczepionki przewyższają ryzyko związane z mniej obszernymi danymi niż wymagane w zwykłych okolicznościach. W takich przypadkach producent zobowiązuje się do udostępnienia dodatkowych informacji w określonych terminach. W każdym wypadku Komisja Europejska wyda pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jedynie wtedy, gdy ocena Europejskiej Agencji Leków wykaże, iż szczepionka jest zarówno bezpieczna, jak i skuteczna”. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez rok i jest odnawialne. Posiadacz pozwolenia ponosi taką samą odpowiedzialność za produkt i jego bezpieczne stosowanie jak w przypadku pozwolenia standardowego (Komisja Europejska, 2020a; Komisja Europejska, 2020b).

Szczepionka Novavax została dopuszczona do obrotu w UE, CureVag / GlaxoSmithKline wycofano z 3 fazy badań klinicznych, a Sputnik V jest obecnie poddawana procedurze wstępnej etapowej oceny przez EMA (stan na dzień 22.04.2022 r.) (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2021c).

Ostatnim typem jest szczepionka inaktywowana. Chińscy producenci Sinopharm oraz Sinovac opracowali te szczepionki i obecnie są one dopuszczone do obrotu (stan na dzień 14.08.2022 r.) (Augustynowicz, 2021).

Do dnia 20 maja 2022 r. na całym świecie 38 szczepionek zostało dopuszczonych do obrotu przez przynajmniej jeden kraj, 71 szczepionek jest w trakcie III fazy badań klinicznych, 67 – w II fazie badań klinicznych, 48 – w I fazie badań klinicznych (Vaccines – COVID-19 Vaccine Tracker, 2022).

W celu zapobiegania dalszemu rozwojowi pandemii niezbędne jest wytworzenie odporności populacyjnej przez masowe szczepienia. Odporność populacyjna jest to „ochrona osób nieuodpornionych na skutek zaszczepienia wysokiego odsetka danej populacji” (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2019). Należy zdążyć z wyszczepieniem większości populacji zanim pojawi się mutacja SARS-CoV-2 odporna na dostępne obecnie szczepionki (Nauka w Polsce, 2020b). Najnowsze wyniki badań mówią o tym, że odpowiedź immunologiczna ozdrowieńców po podaniu jednej dawki prepa-ratu Pfizer/BioNTech jest równie silna, jak u osób, które nie chorowały wcześniej na COVID-19 i przy-jęły dwie dawki. Rekomendacje mówią o tym, aby ozdrowieńców szczepić jedną dawką szczepionki Comirnaty (Ebinger i in., 2021). Jak informuje PZH, „od 11.03.2021 r. szczepienia ozdrowieńców re-guluje Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 26 lutego 2021 r. w sprawie ustanowienia określonych ograniczeń, nakazów i zakazów w związku z wystąpieniem stanu epidemii (Dz.U. poz. 447), gdzie w § 29 ust. 1a wskazano, że osoby, które przebyły chorobę wywołaną zakażeniem wirusem SARS CoV-2, są poddawane szczepieniu ochronnemu przeciwko COVID-19 w terminie nie wcześniejszym niż 3 miesiące od dnia uzyskania pozytywnego testu na obecność wirusa

SARS-CoV 2” (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2021e; Obwieszczenie Prezesa Rady Ministrów z dnia 12 marca 2021 r., 2021).

Tabela 2. Szczepionki przeciw SARS-CoV-2 (opracowanie własne na podstawie: Creech, Walters i Samuels, 2021).

Szczepionka	Producent	Typ szczepionki	Antygen	Dawka	Dawkowanie	Warunki przechowywania	Skuteczność przeciw ciężkiemu przebiegowi COVID-19	Skuteczność ogólna
mRNA-1273	Moderna (USA)	mRNA	kompletne białko S z substytucjami proliny	100 µg	2 dawki w odstępie 28 dni	od -25°C do -15°C; 2–8°C przez 30 dni; temp. pok. do 12 h	100% 14 dni po 2 dawce	92,1% 14 dni po 1 dawce, 94,1% 14 dni po 2 dawce
BNT162b2	Pfizer/BioNTech (USA)	mRNA	kompletne białko S z substytucjami proliny	30 µg	2 dawki w odstępie 21 dni	od -80°C do -60°C; 2–8°C przez 5 dni; temp. pok do 2h	88,9% po 1 dawce	52% po 1 dawce, 94,6% po 7 dniach od 2 dawki
Ad26.CoV2.S	Janssen / Johnson & Johnson (USA)	wektorowa	niezdolny do replikacji ludzki wektor Ad26 kodujący kompletne stabilizowane białko S	5 x 10 ¹⁰ cząstek wirusa	1 dawka	-20°C; 2–8°C przez 3 miesiące	85% po 28 dniach, 100% po 49 dniach	72% w USA, 66% w Ameryce Łacińskiej, 57% w Afryce Południowej (po 28 dniach)
ChAdOx1 (AZD1222)	AstraZeneca / Oxford (USA)	wektorowa	niezdolny do replikacji wektor szympansi kodujący kompletne białko S	5 x 10 ¹⁰ cząstek wirusa	2 dawki w odstępie 4-12 tyg.	2–8°C przez 6 miesięcy	100% 21 dni po 1 dawce	64% po 1 dawce, 70,4% 14 dni po 1 dawce
NVX-CoV-2373	Novavax, Inc. (USA)	rekombinowana	rekombinowane białko S	5 µg białka i 50 µg adiuwantu Matrix-M	2 dawki	2–8°C przez 6 miesięcy	nieznana	89,3 w UK po 2 dawkach, 650% w Afryce Południowej

Tabela 3. Szczepionki przeciw SARS-CoV-2... (cd.)

Sputnik V	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Rosja)	wektorowa	wektor adenowirusowy kodujący kompletne białko S	10 ¹¹ cząstek SARS-CoV-2 dla każdego adenowirusa	2 dawki (pierwsza rAd26, druga rAd5) w odstępie 21 dni	-18°C (forma płynna); 2–8°C (лиофилизат) do 6 miesięcy	100% 21 dni po 1 dawce	87,6% 14 dni po 1 dawce, 91,1% 7 dni po 2 dawce
CoronaVac	Sinovac Biotech (Chiny)	wirus inaktywowany	inaktywowany szczep CN02 wirusa SARS-CoV-2 pozyskany z linii komórkowej Vero	3 µg z wodorotlenkiem glinu (adjuwant)	2 dawki w odstępie 14 dni	2–8°C (długość nieznana)	nieznana	51% 14 dni po 2 dawce
BBiBP-CorV	Sinopharm 1/2 (Chiny)	wirus inaktywowany	inaktywowany szczep HB02 wirusa SARS-CoV-2 pozyskany z linii komórkowej Vero	4 µg z wodorotlenkiem glinu (adjuwant)	2 dawki w odstępie 21 dni	2–8°C (długość nieznana)	nieznana	78% 14 dni po 2 dawce

4. Przyszłość SARS-CoV-2

4.1. Kiedy zakończy się pandemia i jak wpłynąć na ten proces?

Aby odpowiedzieć na to istotne społecznie pytanie, należy zrozumieć, że wybuch każdej pandemii spowodowany jest szybkim tempem namnażania się wirusów w organizmie, zanim ten zdąży je zwalczyć. Zanim to nastąpi, patogeny przenoszą się na inne organizmy i wywołują u nich infekcję. To, ile osób jest w stanie zakażać jeden chory, zależy od właściwości konkretnego wirusa (Mostowy, 2020).

Parametrem epidemicznym opisującym średnią ilość nowo zakażonych osób w początkowej fazie pandemii jest współczynnik bazowej reprodukcji R_0 (Mostowy, 2020). Dla wirusa SARS-CoV-2 wynosi ok. 2–2,5. Oznacza to, że jedna osoba zakaża średnio 2–3 kolejne, a one zakażą 2–3 następne itd. (Mahbubani, 2020). Wirus rozprzestrzenia się, dopóki ma możliwość przenoszenia się na kolejne osoby. Nie trwa to nieskończenie długo, ponieważ populacja ludzka ma ograniczoną liczebność, a dodatkowo część wcześniej zakażonych osób zdążyła już wytworzyć odpowiednie przeciwciała. W późniejszej fazie pandemii mówimy o efektywnym współczynniku reprodukcji R . Gdy drogi transmisji zostaną przerwane poprzez wytworzenie w populacji przeciwciał lub izolację, R znacznie się zmniejsza. Jeżeli zakażony infekuje średnio mniej niż jedną osobę ($R < 1$), to ponad połowa z tych 2–3 osób jest odporna na infekcję. Jest to próg odporności zbiorowiskowej (ang. *herd immunity*). W tym momencie pandemia zaczyna stopniowo zanikać (Mostowy, 2020). Istnieją trzy sposoby zablokowania dróg transmisji wirusa.

Pierwszym z nich jest całkowite ograniczenie kontaktów socjalnych, czyli izolacja. Narodowa kwarantanna (ang. *lockdown*) niesie za sobą ogromne koszty społeczne i ekonomiczne, a mimo to nie gwarantuje stuprocentowej skuteczności. Takie podejście nie rozwiązuje problemu, ponieważ podczas izolacji niemożliwym jest osiągnięcie odporności zbiorowiskowej, a po zakończeniu lockdownu pandemia ponownie zaczyna się rozwijać. Bardzo kosztowne lockdowny służą jedynie zyskaniu czasu na walkę z wirusem oraz odpowiedniemu do niej przygotowaniu.

Drugim sposobem jest pozwolenie na swobodne rozprzestrzenianie się infekcji i naturalne wytworzenie odporności populacyjnej. Jednak jej próg zostałby osiągnięty dopiero wtedy, gdy ok. 55–65% populacji wytworzyłoby przeciwciała. Niestety do tego czasu doszłoby do znaczącej liczby zakażeń, a co za tym idzie – do zgonów oraz wyczerpania zasobów ochrony zdrowia (Mostowy, 2020; Sridhar i Gurdasani, 2021).

Trzecim i zarazem najlepszym rozwiązaniem jest sztuczne wytworzenie odporności poprzez masowe szczepienia, co stanowi duże wyzwanie. Natomiast jest to jedyny racjonalny sposób na osiągnięcie odporności zbiorowiskowej i w związku z tym – powrotu do normalności (stanu sprzed pandemii) (Philips, 2021).

Nie wiadomo, kiedy nastąpi wytworzenie odporności populacyjnej po podaniu szczepionek. Znaczenie ma tu kilka czynników. Po pierwsze szczepionki muszą chronić nie tylko przed chorobą, lecz także zapobiegać kolejnym zakażeniom. W przeciwnym wypadku wirus nadal będzie się rozprzestrzeniał, a przy tym – mutował. Po drugie, przy założeniu, że dana szczepionka ma 90% skuteczności w blokowaniu choroby, będzie musiała dotrzeć do min. 55% populacji (przy zachowaniu zasady DDM). Wyszczepienie tak dużej liczby osób jest trudne do wykonania pod względem logistycznym i finansowym. Dodatkowo istnieją szczepionki o niższej niż 90-procentowa skuteczności, a im mniej skuteczna szczepionka, tym więcej osób należy zaszczepić. Tak samo w przypadku pojawienia się mutacji, która przyspieszy transmisję wirusa (Mostowy, 2020; Philips, 2021). Co więcej, szczepienia należy rozplanować równomiernie we wszystkich częściach świata, aby nie dochodziło do lokalnych wybuchów epidemii. Zaopatrywanie poszczególnych krajów różnymi ilościami szczepionek opóźnia zakończenie pandemii, ponieważ żaden kraj nie będzie wolny, dopóki będą jeszcze istnieć obszary niewyszczepione w wystarczającym stopniu (Skegg i in., 2021). Kolejny problem stanowią wątpliwości wielu osób wzbudzone krótkim okresem od wybuchu pandemii do pojawienia się szczepionek

oraz wszechobecnym chaosem informacyjnym. Aby przekonać niezdecydowanych, że szczepienia przeciw COVID-19 są bezpieczne, konieczne jest zebranie większej ilości danych naukowych oraz zastosowanie „silnego”, rzetelnego przekazu medialnego (Philips, 2021).

Biorąc pod uwagę obszar całej Europy, szacowano, że w większości krajów proces wytwarzania odporności zbiorowskiej rozpocznie się prawdopodobnie w czwartym kwartale 2021 r. Moment ten miał różnić się w poszczególnych krajach i zależeć od częstości dostaw szczepionek, wpływu szczepień na wskaźniki hospitalizacji oraz występowania (lub nie) nowych fal wywołanych przez kolejne warianty wirusa SARS-CoV-2 (Charumilind i in., 2021). Obecnie (2022 r.) wiadomo, że osiągnięcie odporności stadnej nie jest realne ze względu na niski poziom wyszczepienia w wielu krajach, stosunkowo szybko spadającą odporność po szczepieniu, przenoszenie wirusa przez osoby zaszczepione oraz częste powstawanie nowych wariantów (Yang, 2022).

Obecnie szczepionki znacznie zmniejszają ryzyko rozprzestrzeniania się wirusa, a w przypadku choroby – łagodzą jej przebieg. Wskazują na to dane pochodzące z Izraela i Wielkiej Brytanii – nastąpił tam gwałtowny spadek liczby hospitalizacji i zgonów (Wise, 2021b; Mueller, 2021). Jako dawkę przypominającą można stosować szczepionkę Comirnaty (Pfizer/BioNTech), Spikevax (Moderna) oraz Janssen.

Serwis Rzeczypospolitej Polskiej podaje, że „w Polsce od 10 maja 2021 r. ruszyła rejestracja na szczepienie przeciw COVID-19 dla wszystkich chętnych pełnoletnich osób. Od 17 maja 2021 r. dołączyli 16- i 17-latkowie. Od 7 czerwca 2021 r. szczepionkę mogą przyjąć dzieci od 12 roku życia, a od 16 grudnia 2021 r. dzieci od 5 roku życia” (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2021e). Rząd zapowiedział zwiększenie liczby punktów szczepień i włączenie do wykonywania szczepień dodatkowych grup zawodowych (w tym farmaceutów), a także usprawnienie procesu kwalifikacji do szczepień. Ma to na celu usprawnienie Narodowego Programu Szczepień w Polsce (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2021f). Według oficjalnych informacji w ramach Narodowego Programu Szczepień do kwietnia 2022 r. wykonano ponad 54 mln szczepień przeciw COVID-19 – jedną dawką zaszczepiono ponad 22 mln osób, dwiema – ok. 20 mln osób, a trzema – ok. 12 mln osób (Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2022) Szczepienia w naszym kraju przeprowadzane są obecnie (stan na drugą połowę kwietnia 2022 r.) przy użyciu produktów Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson oraz Novavax (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2022).

Obok szczepień kolejnym kluczowym działaniem umożliwiającym zakończenie pandemii jest sprawne wykrywanie zakażonych osób za pomocą szybkiego testowania. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020a) wyróżnia pięć celów testowania:

1. Kontrolowanie przenoszenia choroby.
2. Monitorowanie szybkości transmisji.
3. Odciążenie ochrony zdrowia.
4. Wykrywanie ognisk choroby.
5. Zapobieganie ponownemu pojawieniu się wirusa na danych obszarach).

Testowanie pozwala na niezwłoczne identyfikowanie i badanie osób po wystąpieniu u nich podejrzanych objawów. Jest to niezbędny element sprawnego śledzenia kontaktów, a co za tym idzie – izolowania zakażonych i przerywania dróg rozprzestrzeniania się wirusa. Przyczynia się to także do wczesnego rozpoczęcia leczenia i zapobiegania nagłej śmierci pacjentów (Shimizu i in., 2021).

Obecnie trudno jest określić dokładny czas zakończenia pandemii. Nie wiadomo, jak długo będą skuteczne obecnie dostępne szczepionki oraz ile czasu będzie trwała odporność wytworzona po ich podaniu. Nie ma jednak wątpliwości, że szczepionki są niezbędne (Skegg i in., 2021).

4.2. Dlaczego szczepienia są ważne? Epidemie ospy prawdziwej, gruźlicy i polio

Szczepienia w największym stopniu przyczyniły się do znacznej poprawy stanu zdrowia na świecie, zaraz obok dostępu do czystej wody oraz odpowiedniej higieny. Pozwoliły na pokonanie chorób, z którymi ludzkość walczyła przez wiele lat.

Jedną z nich jest ospa prawdziwa (ospa czarna), która dziesiątkowała ludzi już od czasów starożytnego Egiptu (3000 lat p.n.e.). Jest wywoływana przez wirusa ospy, który przenosi się drogą kropelkową (kaszel, kichanie) i infekuje tylko ludzi (Atkinson, Hamborsky i McIntyre, 2007). Podczas

choroby występuje gorączka, a po ok. 2–4 dniach jej trwania na ciele pojawia się charakterystyczna wysypka pęcherzowa na twarzy i kończynach (w tym na dłoniach i stopach) – w przeciwieństwie do ospy wietrznej (wysypka na tułowiu). Pęcherze ropieją w ciągu 1–2 tygodni. Po wysypce zostają trwałe ślady w postaci przebarwień i blizn. Śmierć następuje po 10–16 dniach od wystąpienia objawów (Fenner i in., 1988; Powiatowe Centrum Zarządzania Kryzysowego w Tarnowie, 2021). Nigdy nie wynaleziono sposobu leczenia ospy prawdziwej. Gdyby choroba istniała do dziś, to być może skuteczne byłyby nowoczesne leki przeciwwirusowe (Centers for Disease Control and Prevention, 2020b). W XVI w. ospa czarna uśmierciła niemal całkowicie Inków i Azteków, a w 1633 r. epidemia dotarła do Ameryki Północnej, gdzie zaatakowała rdzennych Amerykanów. W latach 1636–1698 przez Boston przetoczyło się aż sześć epidemii czarnej ospy. Kolejne epidemie w XVIII-wiecznej Europie zabiły blisko 60 mln ludzi (Budo, 2019). W Polsce ospa prawdziwa po raz ostatni pojawiła się w 1963 r. i panowała we Wrocławiu przez 2 miesiące (Stanisławski, 2018). Tylko w XX wieku około 300 mln ludzi na świecie zmarło na tę chorobę (Henderson, 2011). Pod koniec XVIII w. Edward Jenner zauważył, że dojarki (kobiety dojące krowy), które zakaziły się ospą krowią, nie chorowały na ospę prawdziwą. Wiedział, że ospa krowia wywołuje u ludzi łagodne objawy, dlatego w 1796 r. przeprowadził eksperyment. Wykonał tzw. wariolizację, czyli najpierw uzyskał limfę z pęcherza chorego zawierającą wirusy ospy krowianki, potem podał ją 8-letniemu chłopcu, który łagodnie przeszedł ospę krowią i nabył odporność. W późniejszym czasie Edward Jenner zakaził dziecko ospą prawdziwą – chłopiec nie zachorował. W ten sposób wynaleziono szczepionkę przeciw ospie prawdziwej, którą podawano poprzez nacinanie skóry i wprowadzanie wirusa do organizmu. Była to pierwsza szczepionka szeroko rozpowszechniona u ludzi, co zapoczątkowało historię szczepień. Do śmierci Jennera w 1823 r. szczepienia znacząco zmniejszyły liczbę przypadków ospy prawdziwej w Europie i Ameryce Północnej oraz całkowicie wyeliminowały ją z północnych Włoch (Sadanand, 2020; History Extra, 2020; Greenwood, 2014). W Anglii w 1853 r. wprowadzono obowiązkowe szczepienia dla dzieci na ospę prawdziwą. Dzięki szybkiej identyfikacji nowych przypadków zachorowań na ospę oraz szczepienie każdego, kto mógł być narażony na kontakt z chorym, udało się skutecznie zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu wirusa na świecie. W 1980 r., po 11 latach intensywnej globalnej kampanii szczepień prowadzonej przez WHO, ogłoszono całkowitą eradykację czarnej ospy, która niegdyś zabijała 35% jej ofiar (Sadanand, 2020; The History of Vaccines, 2018a).

Kolejną chorobą zakaźną pokazującą, jak ważne są szczepienia, jest przenoszona drogą kropelkową gruźlica. U 2–3% zainfekowanych osób rozwija się pełnoobjawowa choroba manifestująca się m.in. kaszlem połączonym z odkrztuszaniem wydzieliny, krwiopluciem, dusznościami, bólem w klatce piersiowej oraz gorączką (Laboratorium Medyczne Synevo, 2021). Gruźlica panuje od ponad 70 tys. lat, jednak dopiero w 1882 r. Robert Koch zidentyfikował prątek gruźlicy (łac. *Mycobacterium tuberculosis*) atakujący płuca. W XIX wieku gruźlica doprowadziła do śmierci ¼ dorosłych Europejczyków. Obecnie zakaża się nią na świecie ok. 10,4 milionów osób każdego roku, a prawie ⅓ populacji świata jest nosicielem prątków gruźlicy (World Health Organization, 2021; Saleem i Azher, 2013; Fehervari, 2020). Przed odkryciem antybiotyku w 1943 r. – streptomycyny – zdiagnozowanie gruźlicy oznaczało wyrok śmierci. Szczepionkę przeciwko chorobie wynaleźli francuscy badacze: Albert Calmette i Camille Guérin w 1921 r. Wtedy po raz pierwszy podali ją dziecku i do 1928 r. zaszczepiono ponad 50 tysięcy francuskich dzieci. Dzięki temu zmniejszono ryzyko śmierci najmłodszych z 1:4 do 1:50 (History Extra, 2020). Podawana śródskórnie szczepionka BCG (fr. *Bacille Camille Guérin*) zawiera żywe atenuowane prątki bydłce i od chwili wprowadzenia została podana ponad 3 miliardom ludzi. W Polsce szczepienia te są obowiązkowe dla wszystkich dzieci po narodzinach, przed wypisaniem z oddziału neonatologicznego (ochrona przed najcięższą postacią gruźlicy – gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych) (Augustynowicz i Góralewska, 2021b). Obecnie gruźlica najbardziej dotyka kraje tzw. rozwijające się oraz kraje Trzeciego Świata, natomiast WHO opracowało strategię, według której ma nastąpić 90-procentowe zmniejszenie liczby pacjentów i 95-procentowe zmniejszenie liczby zgonów z powodu tej choroby (Laboratorium Medyczne Synevo, 2021; World Health Organization, 2021b).

Groźną chorobą zakaźną dotykającą szczególnie dzieci do 5. roku życia jest *Poliomyelitis* (nagminne porażenie dziecięce lub choroba Heinego–Medina), potocznie zwana polio. Jest to choroba „brudnych rąk” wywoływana przez wirusy polio (enterowirusy), które są przenoszone na skutek

bezpośredniego kontaktu z chorym człowiekiem, skażonymi przedmiotami i poprzez spożywanie skażonych pokarmów. Wirusy namnażają się w przewodzie pokarmowym. Po 7–14 dniach od infekcji pojawiają się takie objawy jak: bóle głowy, osłabienie, niezbyt żołądkowo-jelitowy, sztywność mięśni karku i pleców oraz podwyższona temperatura. Jeżeli wirusy dostaną się do ośrodkowego układu nerwowego, uszkadzają motoneurony, mogą wywołać niedowład lub porażenie mięśni. Wśród 5 na 1000 zakażonych występują nieodwracalne porażenia, a u 5–10% z nich dochodzi do porażenia mięśni oddechowych i zgonu. Aby utrzymać pacjenta przy życiu, należało podtrzymać oddychanie za pomocą żelaznych płuc (dawny rodzaj respiratora) (Stefanoff i Wieczorek, 2022; The History of Vaccines, 2021). Po 20–40 latach od zachorowania u części pacjentów rozwija się zespół post-polio, który objawia się stopniowym lub gwałtownym nasileniem niedowładów albo zaników mięśniowych, zaburzeniami koncentracji, trudnością formułowania słów oraz bólem mięśni i stawów (Hołub i Matyja, 2017). Polio było znane już w czasach starożytnego Egiptu, natomiast rozmiary epidemii osiągnęło w 1916 r. (The History of Vaccines, 2021). Dopiero w latach 50. ubiegłego wieku Jonas Salk wynalazł szczepionkę przeciw polio zawierającą martwe wirusy (1954 r.), którą podano 1,8 miliona amerykańskim i kanadyjskim dzieciom w wieku szkolnym. Kilka lat później (1965 r.) Albert Sabin stworzył doustną szczepionkę zawierającą żywe atenuowane wirusy. Stała się ona bardziej popularna, ponieważ była tańsza i łatwiejsza w podawaniu, zwłaszcza podczas rozległych programów szczepień (History Extra, 2020). Według danych PZH „W Polsce w latach 1951–1957 rejestrowano od 1700 do 3000 zachorowań rocznie. W czasie epidemii w 1958 r. odnotowano 6090 zachorowań oraz 348 zgonów. W latach 1959–1960 przeprowadzono masowe szczepienia przeciw poliomyelitis przy użyciu doustnej szczepionki OPV”. Pierwszą żywą szczepionkę przeciw polio opracował polski profesor Hilary Koprowski. Ostatni przypadek zachorowania w Polsce miał miejsce w 1984 r. (Stefanoff i Wieczorek, 2022). W 1988 r. ruszyła Światowa Inicjatywa na rzecz Eradykacji Polio, która polegała na organizacji masowych szczepień w krajach rozwijających się oraz w krajach, w których zachorowania zostały wyeliminowane. W sierpniu 2020 r. Afryka stała się wolna od polio, a obecnie choroba występuje tylko w dwóch krajach na świecie – Pakistanie oraz Afganistanie (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2020a).

4.3. Ruchy antyszczepionkowe i inne czynniki wpływające na przedłużanie się pandemii

Szczepienia są jednym z dziesięciu największych osiągnięć medycyny w XX w., uratowały wiele istnień, a mimo to od początku ich istnienia mają swoich przeciwników (Centers for Disease Control and Prevention, 2001).

Inicjatywa Edwarda Jennera była bardzo nowatorska jak na jego czasy, przez co spotkała się z dużą falą natychmiastowej krytyki ze względu na zastrzeżenia sanitarne, religijne, naukowe oraz polityczne. Część rodziców po prostu bała się nacinania ramienia dziecka i wprowadzania limfy z pęcherza innej osoby. Duchowni z kolei uważali, że pochodzące od zwierzęcia wirusy krowianki sprawiają, że szczepionka jest niechrześcijańska. Jak podaje portal *Zaszczep się wiedzą*, „popularne były ilustracje, na których osobom zaszczepionym z różnych części ciała wyrastają krowie głowy. O szczepionce pisano jak o: „potworze z rogami byka, zadem konia, szczękami krakena, zębami i pazurami tygrysa, ogonem krowy oraz wszystkimi potwornościami puszkii Pandory w brzuchu” (Rycina 7). Potwór ten, niosący „wszelkie choroby, ból i śmierć”, miał „pożreć ludzkość, a szczególnie biedne, bezradne niemowlęta” (Krawczyk, 2017). Wiele osób wykazywało ogólną nieufność do medycyny, obawiano się, że podczas szczepień będą przenosić się choroby psychiczne, kiła lub rak. Uważano, że szczepienia naruszają wolność, a wprowadzenie obowiązku szczepień tylko zaostrzyło konflikt. W Wielkiej Brytanii pierwsza ustawa z 1853 r. nakładała obowiązek szczepień niemowląt do 3. miesiąca życia, a druga z 1867 r. – na dzieci do 14. roku życia. Odmowa szczepienia wiązała się z karą (Durbach, 2000).



Rycina 7. Antyszczepionkowy plakat Vaccine Damage Prevention, Londyn 1807 r. (Sakowski, 2019).

W odpowiedzi na obowiązujące przepisy w Wielkiej Brytanii w 1866 r. ukształtowała się londyńska Liga Przeciwko Szczepieniom (ang. Anti-Vaccination League), powstały również liczne czasopiśma o treści antyszczepionkowej (Wolfe i Sharp, 2002). Jedną z najbardziej znanych demonstracji była ta przeprowadzona w Leicester w 1885 r. Wzięło w niej udział 80–100 tys. przeciwników szczepień niosących transparenty, podobną Jennera oraz trumnę dziecka (Durbach, 2000). W odpowiedzi na liczne protesty powołano komisję, która miała zbadać zasadność szczepień. W 1896 r. komisja orzekła, że szczepienia chronią przed ospą prawdziwą, ale jednocześnie optowała za zniesieniem kar za niezszepienie. Dwa lata później zniesiono kary, a rodzice mogli odmówić szczepień ze względu na sumienie (Wolfe i Sharp, 2002).

W Stanach Zjednoczonych Amerykańskie Towarzystwo Przeciwników Szczepień zostało założone w 1879 r., a kilka lat później powstały Liga Przeciwko Obowiązkowi Szczepień w Nowej Anglii (1882 r.) oraz Liga Przeciwników Szczepień w Nowym Jorku (1885 r.). Wszystkie te organizacje miały na celu uchylenie przepisów dotyczących szczepień (Durbach, 2000).

Druga fala ruchów antyszczepionkowych miała miejsce w nieco bliższej przeszłości, w połowie lat 70. Na terenie Europy, Ameryki Północnej, Azji oraz Australii pojawiło się wiele kontrowersji dotyczących bezpieczeństwa szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (ang. *diphtheria*, *tetanus*, *pertussis*, DTP). Miało to związek z raportem, który pojawił się w Wielkiej Brytanii, w którym napisano, że u 36 dzieci wystąpiły powikłania neurologiczne po podaniu szczepionki DTP (Kulenkampff, Schwartzman i Wilson, 1974). Brytyjski Komitet ds. Szczepionek i Szczepień (ang. Joint Committee on Vaccinations and Immunisation, JCVI) potwierdził jednak bezpieczeństwo tych szczepień. Mimo tego zaufanie opinii publicznej zmalało, a sprawę pogorszył lekarz i jednocześnie przeciwnik szczepionek Gordon Stewart, który opublikował listę przypadków zaburzeń neurologicznych w powiązaniu z DTP. W odpowiedzi JCVI rozpoczął identyfikację wszystkich dzieci w wieku od 2 do 3 lat, które były hospitalizowane z powodu zaburzeń neurologicznych, by ocenić, czy szczepienie miało na nie negatywny wpływ. Wyniki wykazały, że ryzyko powikłań jest bardzo niskie (Miller i Ross, 1978). W 1982 r. w USA kolejną falę kontrowersji wywołał film o DTP *Vaccine Roulette*, który pokazywał szereg negatywnych skutków szczepienia. Protesty znów się nasiliły, jednak dzięki wykorzystaniu mass mediów przez środowisko medyczne liczba osób zaszczepionych przeciw krztuścowi utrzymała się na wysokim poziomie. W 2010 r. na skutek działania antyszczepionkowców w Kalifornii spadła liczba osób uodpornionych na krztusiec (Krawczyk, 2017).

Po ponad dwóch dekadach ponownie w Wielkiej Brytanii uaktywniły się środowiska antyszczepionkowe. W 1998 r. lekarz Andrew Wakefield na łamach prestiżowego czasopiśma „The Lancet” stwierdził, że istnieje związek między autyzmem a podaniem szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce (ang. *measels*, *mumps and rubella*, MMR). Media szybko wykorzystywały tę historię, co wzbudziło strach oraz dezorientację odnośnie do bezpieczeństwa szczepionki. W celu weryfikacji tych wiadomości przeprowadzono wiele dokładnych badań w różnych ośrodkach badawczych, jednak nie wykazano związku między MMR a autyzmem (Stratton i in., 2001). Okazało się, że Wakefield

przeprowadzał badania w sposób nieetyczny i nierzetelny, a wyniki badań fałszował. W 2010 r. czasopismo „The Lancet” oficjalnie wycofało artykuł Wakefielda, a ten został ukarany za łamanie etyki zawodowej i odebrano mu prawo do wykonywania zawodu. To jednak nie wystarczyło, ponieważ do dziś wiele ruchów antyszczepionkowych jako koronny argument przeciwko szczepieniom podaje ich wpływ na występowanie autyzmu u dzieci. Wielu rodziców zrezygnowało ze szczepienia dzieci szczepionką MMR, co skutkuje coraz większą liczbą zakażeń odry w krajach Europy, np. we Francji i we Włoszech (Krawczyk, 2017; The History of Vaccines, 2018b). W marcu 2021 r. UNICEF (ang. United Nations International Children’s Emergency Fund) poinformował, że Polska utraciła odporność populacyjną na odrę (DK / Rynek Zdrowia.pl, 2021).

W kwestii autyzmu duże kontrowersje w środowiskach antyszczepionkowych wywołał również tiomersal, czyli związek chemiczny zawierający rtęć, służący jako konserwant w szczepionkach (Centers for Disease Control and Prevention, 2020c). W 1999 r. amerykańskie organizacje medyczne zdecydowały, aby wycofać lub możliwie zmniejszyć zawartość tiomersalu w szczepionkach. Firmy farmaceutyczne miały tego dokonać tylko ze względu na środki ostrożności, jednak Institute of Medicine’s Immunization Safety Review Committee stwierdził, że nie ma żadnego związku pomiędzy tiomersalem a występowaniem autyzmu (Institute of Medicine, 2004). Na dodatek po wycofaniu tiomersalu ze szczepionek liczba przypadków autyzmu nie zmniejszyła się (Krawczyk, 2017; The History of Vaccines, 2018b).

Wydawałoby się, że podczas pandemii COVID-19 środowiskom antyszczepionkowym uda się zrozumieć, dlaczego szczepienia są tak ważne. Jednak pomimo rosnących zachorowań i zgonów wiele osób nadal neguje zasadność szczepień. Ich argumenty oraz poglądy podobne są do tych z XIX i XX w. Osoby przeciwnie szczepieniom kierują się odczuciami religijnymi, wewnętrznymi emocjami, niepokojem o swoją wolność oraz niezrozumieniem i brakiem zaufania do świata nauki. Dodatkowo nieprawdziwe informacje rozprzestrzeniają się bardzo szybko dzięki temu, że niemal każdy ma dostęp do Internetu i może czytać lub udostępniać dowolne treści. Osoby, które są dezorientowane chaosem wywołanym pandemią, znajdują proste wytłumaczenia w hasłach antyszczepionkowych i zasilają w ten sposób szeregi przeciwników szczepień. Znacząco wpływa to na rozwój pandemii i utrudnia walkę z wirusem SARS-CoV-2 (Żuradzki, 2021; Sakowski, 2019).

Istotną przeszkodą w efektywnym szczepieniu ludzi jest dezinformacja. Od początku pandemii obserwuje się wzrost ilości tzw. fake newsów (fałszywych wiadomości) bazujących na strachu i niewiedzy opinii publicznej. Są one tworzone celowo lub nieświadomie przez osoby wprowadzone w błąd (Kuśnierkiewicz, 2021). Powodem nieprawidłowego myślenia są również tzw. błędy poznawcze: „Psychologia określa błędy poznawcze jako nieracjonalny sposób myślenia i postrzegania rzeczywistości. Pojawiają się ze względu na: ograniczone możliwości poznawcze, brak czasu lub motywacji do zbierania informacji oraz formułowania prawidłowych osądów, błędne informacje i brak możliwości skonfrontowania ich ze stanem faktycznym, zalew fake newsów, uproszczone wnioskowanie, czy też chęć zachowania dobrego samopoczucia” (Psycholog i Psychiatra Wrocław - SUPER-ego, 2021). Fake newsy rozprzestrzeniają się w Internecie o wiele szybciej niż prawdziwe informacje. Dzieje się tak za sprawą stosowania emocjonalnych nagłówek, obrazów oraz działania algorytmów mediów społecznościowych, które regularnie „podsuwają” swoim nieświadomym użytkownikom informacje o podobnym wydzwieku. Sprawa jest o tyle poważna, że część ludzi z niewiedzy i/lub strachu rezygnuje ze szczepień przeciw COVID-19 w obawie o swoje zdrowie i życie lub nie wierzy w istnienie pandemii oraz zasadność obostrzeń (Kuśnierkiewicz, 2021; Weber, 2021).

Do grudnia 2021 r. w Polsce zaszczepiło się ponad 90% lekarzy i 80% farmaceutów, pielęgniarek i położnych. Polska znajduje się na 29 miejscu w całej Europie pod względem liczby wykonanych szczepień – 143,22 podanych dawek na 100 mieszkańców (stan na 22 kwietnia 2022 r.) (Ritchie i in., 2021). W naszym kraju istnieje znaczny niedobór personelu, który ma te szczepienia wykonywać (Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, 2021). Ogólnie zaszczepionych dwoma dawkami jest ponad 22,5 miliona Polaków (stan na 22 sierpnia 2022) (Jakubasik, 2022).

W Polsce, obok szczepień, ogromnym problemem jest też niedofinansowanie pozostałej części ochrony zdrowia. Według badań OECD (ang. Organization for Economic Co-operation and Deve-

lopment) na ochronę zdrowia w Polsce przekazuje się 6,3% PKB przy średniej OECD 8,8% PKB (Polityka Zdrowotna, 2019). W Unii Europejskiej Polska posiada najmniejszą liczbę lekarzy, tj. 2,4 na 1000 mieszkańców (średnia OECD to 3,5) oraz pielęgniarek, tj. 5,1 na 1000 mieszkańców (średnia OECD 8,8) (Majewska, 2019; Konkret24, 2019). Podczas pandemii widać, że w Polsce brakuje personelu do leczenia chorych, odpowiedniego sprzętu medycznego oraz łóżek w szpitalach (Prawo.pl / Rynek Zdrowia, 2021; Tok FM/Rynek Zdrowia, 2020).

W walce z pandemią na przeszkodzie stoi również brak sprawnie działającego systemu testowania w stronę SARS-CoV-2, a także systemu śledzenia kontaktów. W Polsce wykonuje się ok. 961 683 testy na 1 milion mieszkańców, co daje nam 37 miejsce w Europie (Pazura, 2022).

Sytuacji nie poprawiają decyzje rządów w wielu krajach, które często nie są spójne z aktualną wiedzą medyczną. Ignorowanie „alarmów” ze strony środowiska medycznego potrafi doprowadzić do niekontrolowanego rozprzestrzeniania się wirusa, jak to miało miejsce w 2020 r. np. we Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Brazylii, a w kwietniu 2021 r. – w Indiach (European Centre for Disease Prevention and Control, 2021; Komireddi, 2021). Brak dobrego przykładu prowadzi do wzrostu nieufności opinii publicznej w stosunku do rządzących, co skutkuje bagatelizowaniem problemu pandemii przez społeczeństwa (Żuradzki, 2021; Kędzierski, 2021).

Skutkiem działań środowisk antyszczepionkowych oraz powyższych czynników jest wydłużająca się walka z pandemią. W celu usprawnienia przeciwdziałania wirusowi SARS-CoV-2 niezbędne są większe niż dotychczas wsparcie finansowe ochrony zdrowia, przyspieszenie programu szczepień oraz skuteczna kampania informacyjna dotycząca szczepień i pandemii.

4.4. Czy wirus z nami zostanie?

Przyszłość SARS-CoV-2 w dużej mierze zależy od mutacji wirusa, zachowań obywateli, decyzji poszczególnych rządów, podejmowania działań związanych z pandemią, skuteczności szczepionek, sposobów leczenia oraz międzynarodowej współpracy. Dopóki na całym świecie nie zostanie osiągnięty wysoki poziom wyszczepienia, żaden kraj nie będzie bezpieczny. Ważne jest też, aby przedwcześnie nie łagodzić środków ochrony – noszenia masek, dystansu społecznego oraz dezynfekcji rąk (Haug i in., 2020). Szczepionki przeciwko COVID-19 rzeczywiście nie powodują wytworzenia tzw. odporności sterylnej. Oznacza to, że osoby zaszczepione nadal mogą przejść łagodną infekcję. Nie wytwarzają one odporności na całe życie. Do tej pory taki efekt udało się uzyskać tylko w przypadku szczepionki na ospę prawdziwą (Marquez, 2021; Schmidt, 2021).

Opracowano różne scenariusze dalszych losów pandemii. Pierwszy z nich, najbardziej optymistyczny, zakłada, że szczepionki pozostaną wysoce skuteczne przeciwko wszystkim wariantom SARS-CoV-2 (również przeciw tym, które mogą się jeszcze pojawić), a to – w połączeniu ze skoordynowaną współpracą krajów całego świata – pozwoli na opanowanie rozprzestrzeniania się wirusa. Z kolei w pesymistycznym scenariuszu nowo powstające mutacje mogą stać się odporne na szczepionki. W takim wypadku tylko kraje zamożne będą mogły szybko reagować poprzez wytwarzanie/kupno dostosowanych szczepionek oraz przeprowadzanie ponownej kampanii szczepień. Wtedy pozostała reszta świata będzie zmuszona do walki z kolejnymi falami pandemii. W takim scenariuszu nawet w krajach o wysokich dochodach prawdopodobnie doszłoby do powtarzających się epidemii (transmisja wirusa przed wyszczepieniem większości populacji), a droga do normalności w społeczeństwie uległaby znacznemu wydłużeniu. Jeżeli kraje nie będą ze sobą współpracować, to pandemia znacznie się wydłuży (Skegg i in., 2021).

Międzynarodowa Rada Nauki (ang. International Council for Science, ISC) powołała w lutym 2021 r. multidyscyplinarny panel badawczy składający się z ekspertów z całego świata (Cola, Maciel Noia, 2021). W maju 2022 r. przedstawił on trzy możliwe scenariusze rozwoju pandemii do 2027 r. Scenariusz „ciągłości” mówi o powstaniu szczepionek skutecznych przeciwko nowym mutacjom wirusa. Jednak kraje ubogie oraz osoby przeciwnie szczepieniom przeszkodzą w osiągnięciu ogólnej odporności, co spowoduje krótkotrwałe wybuchy nowych ognisk zachorowań i tymczasowe powracanie obostrzeń. Scenariusz „nieudanego powrotu do normalności” zakłada dostęp do szczepionek tylko w niektórych częściach globu na skutek dynamicznie zmieniającej się sytuacji geopolitycznej świata. Mniej niż 60% światowej populacji będzie zaszczepiona, a w wielu częściach globu będą następować nawroty koronawirusa. Z kolei scenariusz „współpraca plus” przewiduje wyszczepienie

ok. 70% społeczeństwa dzięki współpracy międzynarodowej. Także ceny leków przeciwwirusowych mają być przystępne (Wójcicka i Klinger, 2022). Przyszłość w dużym stopniu będzie zależeć od rodzaju odporności, jaką uzyskamy w wyniku infekcji, lub szczepień oraz od tego, jakie pojawią się mutacje wirusa.

Nowy koronawirus rozprzestrzenił się do tego stopnia, że mało prawdopodobnym jest, iż zostanie całkowicie wyeliminowany ze środowiska (Dunn, Bendix i Brueck 2021). Większość naukowców jest zgodna: prawdopodobnie SARS-CoV-2 zostanie w naszym środowisku. Prawdopodobnie nigdy nie ulegnie eradykacji ze względu na obecność wśród zwierząt (w tym u kotów i psów) oraz z powodu niewystarczającego wyszczepienia populacji ludzkiej, a także różnych stopni odpowiedzi immunologicznej osób zaszczepionych (Mahdy, Younis i Ewaida, 2020).

Przypuszcza się też, że SARS-CoV-2 będzie atakował ludzi tylko w okresie wczesnego dzieciństwa. Może wówczas wywoływać łagodną infekcję lub nie powodować jej wcale. Jest to prawdopodobne, ponieważ większość dzieci przed 6. rokiem życia ma kontakt z koronawirusami OC43, 229E, NL63 oraz HKU1. Infekcja przebiega łagodnie, a w jej wyniku dzieci wytwarzają odporność (Lavine, Bjornstad i Antia, 2020).

W połowie lutego 2021 r. badacze na łamach czasopisma „Science” ogłosili, że wkrótce mutacje SARS-CoV-2 sprawią, że będzie on wirusem endemicznym. Do tej pory cztery inne ludzkie koronawirusy infekujące głównie dzieci stały się endemiczne, tzn. cały czas krążą w populacji, ale nie wywołują pandemii (Philips, 2021; Dunn, Bendix i Brueck 2021). Jednym z głównych czynników powodujących endemię wirusa jest nastąpienie osłabienia odporności populacyjnej, np. w wyniku mutacji wirusa. Kolejnymi czynnikami są wyszczepienie niewystarczającej liczby ludzi oraz tzw. wirusowa ucieczka immunologiczna. „Teoria wirusowej ucieczki immunologicznej przewiduje, że u osób z częściową odpornością umiarkowana presja selekcyjna w połączeniu z wystarczającą transmisją wirusa może napędzać ewolucję wirusa” (Wernicki, 2021a). Oznacza to, że wirus będzie mógł rozprzestrzeniać się w niewielkiej populacji, która nie jest na niego odporna. W fazie endemicznej liczba infekcji przez lata jest względnie stała, a niekiedy występują momenty wzrostu. Natomiast jeśli większość ludzi wytworzy odporność, która wystarczy im do końca życia, to prawdopodobieństwo endemiczności wirusa maleje. Nawet jeśli wirus pozostanie endemiczny w różnych częściach świata, to ponowne podróże na świecie będą możliwe. Wystarczy, że liczba infekcji zostanie zredukowana do poziomu, na którym lokalne systemy ochrony zdrowia będą w stanie sobie poradzić (Philips, 2021).

Wnioski

Pandemia COVID-19 sparaliżowała funkcjonowanie większości dziedzin życia człowieka. Nowy koronawirus w krótkim czasie rozprzestrzenił się na wszystkie kontynenty, zainfekował miliony ludzi oraz doprowadził u części z nich do ciężkich powikłań, a nawet zgonu. Większość systemów opieki zdrowotnej na świecie nie była przygotowana na tak poważne zagrożenie, co spowodowało ich przeciążenie. Poprzednie epidemie również pokazały, do czego prowadzi niekontrolowana transmisja wirusów. To wszystko wymusiło opracowanie odpowiednich sposobów, które zahamują rozprzestrzelenie wirusa SARS-CoV-2.

Prezentowana w pracy treść miała na celu zapoznanie czytelnika z modelami przeciwdziałania pandemii COVID-19 oraz celowością ich stosowania. Na podstawie analizy licznych badań i danych cel pracy został zrealizowany. W szczególności rozdziały III i IV wyjaśniły poruszone zagadnienia. Przedstawione informacje są zgodne z aktualną wiedzą z zakresu wirusologii i epidemiologii.

W toku omawiania tematu stało się oczywistym, że najskuteczniejszą i jednocześnie główną drogą powrotu do tzw. normalnego życia są szczepionki przeciw COVID-19. Koniecznym jest doprowadzenie do wyszczepienia min. 55% populacji ludzkiej preparatami o skuteczności na poziomie min. 90%. Im niższa skuteczność szczepionek, tym liczba zaszczepionych osób musi być większa. Pozwoli to na wytworzenie odporności zbiorowej, przerwanie dróg transmisji wirusa i w efekcie – opanowanie pandemii przed ewentualnym pojawieniem się mutacji, która byłaby oporna na opracowane dotychczas szczepionki. Dodatkowo przez cały okres trwania pandemii, a w szczególności do czasu zaszczepienia większości osób, należy stale minimalizować ryzyko kolejnych zakażeń

poprzez utrzymywanie odpowiedniego dystansu społecznego, higienę i dezynfekcję rąk oraz noszenie odpowiednich masek ochronnych zasłaniających nos i usta (zasada DDM). Do podstawowych działań należy także sprawna diagnostyka zakażeń, a co za tym idzie – szybkie wykrywanie zakażonych osób w społeczeństwie i izolacja ich od osób zdrowych. Na podstawie wyników badań oraz dotychczasowych doświadczeń ludzkości z epidemiami i pandemiemi wykazano, że na chwilę obecną są to najskuteczniejsze sposoby, które realnie mogą powstrzymać rozprzestrzenianie się patogenów.

Niezmiernie ważne jest pamiętanie o tym, że powyższe rozwiązania okażą się skuteczne i szybciej przyniosą zamierzony efekt, jeżeli będą realizowane jednocześnie oraz równomiernie na całym świecie. Dopóki w którymkolwiek kraju częstość zakażeń wywołanych wirusem SARS-CoV-2 będzie wysoka, pozostałe państwa nie będą bezpieczne. Wynika to z ryzyka powstawania nowych mutacji, prawdopodobieństwa, że obecnie dostępne na rynku szczepionki staną się przeciw nim nieskuteczne, co w następstwie może doprowadzić do ponownego rozprzestrzeniania się patogenu. Niestety istnieje duże ryzyko nierównej walki z wirusem. Dzięki odpowiednim finansom krajom lepiej rozwiniętym będzie łatwiej obronić się przed takim zagrożeniem, natomiast niedobór odpowiednich środków ochronnych w krajach uboższych będzie stanowił poważną przeszkodę.

Nie udało się jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, kiedy skończy się pandemia. W dużej mierze zależy to od tego, czy zasady przeciwdziałające pandemii są stosowane na całym świecie i czy przez cały ten czas będą przestrzegane w sposób konsekwentny. Wiadomym jest, że zintegrowane i sprawne działania szybciej przybliżą nas do zwycięstwa w walce z wirusem SARS-CoV-2. W pracy pokazano, że znaczną przeszkodę w opanowywaniu pandemii stanowią działalność ruchów antyszczepionkowych, wszechobecna dezinformacja oraz niewystarczająca współpraca przeciwpandemiczna pomiędzy wszystkimi krajami. Przedstawione w pracy informacje pokazują, że pewność można mieć jedynie co do tego, że niezależnie od podejmowanych działań nowy koronawirus nie ulegnie całkowitej eradykacji, tylko pozostanie w środowisku na zawsze.

Przegląd licznych badań, artykułów i innych źródeł pozwolił na rzetelne opracowanie przedstawionego tematu i wyciągnięcie wniosków. Jednak mimo dostępu do wielu merytorycznych źródeł w tworzeniu niniejszej pracy problemem był natłok informacji, które niekiedy mijały się z prawdą. Przefiltrowanie wielu danych oraz zestawienie tych najodpowiedniejszych w znaczącym stopniu ułatwiły zrozumienie treści zagadnień, które wcześniej mogły być problematyczne.

Należy mieć świadomość, że przedmiot monografii jest stale analizowany, a wiedza na jego temat rozwijana, dzięki czemu coraz lepiej poznajemy charakterystykę zarówno wirusa SARS-CoV-2, jak i wywoływanej przez niego choroby COVID-19. Nieustannie pojawiają się nowe doniesienia naukowe, które z biegiem czasu będą podlegać dokładnej analizie. W związku z tym przedstawiony w niniejszej pracy przegląd wiedzy w przyszłości może ulec dezaktualizacji. Ludzkość cały czas uczy się, czym jest nowy patogen oraz jaki może być najskuteczniejszy sposób przeciwdziałania jego rozprzestrzenianiu.

Podziękowania: Autorzy dziękują Panu inż. Mikołajowi Ogińskiemu za jego pracę oraz poświęcony czas przy tworzeniu szaty graficznej i ilustracji do powyższej monografii.

Bibliografia

- Abdelrahman Z., Li M., Wang X. 2020. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Frontiers in Immunology* 11, nr art. 552909. DOI: [10.3389/fimmu.2020.552909](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909).
- Abramczuk E., Pancer K., Gut W., Litwińska B. 2017. Niepandemiczne koronawirusy człowieka – charakterystyka i diagnostyka. *Postępy Mikrobiologii* 56(2), str. 205–213.
- Afzal A. 2020. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *Journal of Advanced Research* (26), str. 149–159. DOI: [10.1016/j.jare.2020.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002).
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 2020. Przegląd doniesień naukowych dla remdesiwiru w COVID-19 Opracowanie analityczne AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 28 lutego. Dostępne online: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/08/28.08.2020_Remdesiwir_Przegląd_v1.0.pdf (dostęp: 2.03.2021).
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 2021. Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 23 marca. Dostępne online: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/polskie-zalecenia-diagnostyczno-terapeutyczne-covid-19-3/> (dostęp: 29.03.2021).
- Aminov R.I. 2010. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology* 1, nr art. 134. DOI: [10.3389/fmicb.2010.00134](https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134).
- Andraszak N. 2020. Zaangażowanie policjantów w czasie kryzysu: jak pandemia COVID-19 zmieniła pracę funkcjonariuszy Policji? *E-Mentor* 85(3), str. 32–40. DOI: [10.15219/em85.1471](https://doi.org/10.15219/em85.1471).
- Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre J. 2007. Appendix Chapter on Smallpox – Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 10th edn, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Dostępne online: <http://www.docsimmunize.org/immunize/cdcmanual/original/smallpox.pdf> (dostęp: 3.05.2021).
- Augustynowicz E. 2020. Pierwsza szczepionka mRNA przeciw COVID-19 o nazwie Comirnaty dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/9796-2/> (dostęp: 12.04.2021).
- Augustynowicz E., Góralewska A. 2022. Szczepionka przeciw gruźlicy. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/gruzlica/> (dostęp: 2.05.2021).
- Avery J.C., Hoffmann P.R. 2018. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients* 10(9), nr art. 1203. DOI: [10.3390/nu10091203](https://doi.org/10.3390/nu10091203).
- Bahl P., Bhattacharjee S., de Silva C., Chughtai A.A., Doolan C., MacIntyre R. 2020. Face coverings and mask to minimise droplet dispersion and aerosolisation: a video case study. *Thorax* 75(11), str. 1024–1025. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2020-215748](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215748).
- Barlow A., Landolf K.M., Barlow B., Yeung S.Y.A., Heavner J.J., Claassen C.W., Heavner M.S. 2020. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy* 40(5), str.416–437. DOI: [10.1002/phar.2398](https://doi.org/10.1002/phar.2398).
- Barry J.M. 2005. *The Great Influenza: The Story of the Deadliest Pandemic in History* (I). Penguin Group, New York, str. 492–505.
- Bauomy J., Rodriguez M., Tidey A. 2020. COVID in Antarctica: What do we know about the cases and how it got there? Dostępne online: <https://www.euronews.com/2020/12/23/covid-in-antarctica-what-do-we-know-about-the-cases-and-how-it-got-there> (dostęp: 20.02.2021).
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hypponen E. 2011. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition* 106(9), str. 1433–1440. DOI: [10.1017/s0007114511001991](https://doi.org/10.1017/s0007114511001991).
- Bogdan O.A., Ratajczak W. 2020. Zapobieganie rozprzestrzenianiu się COVID-19 w miejscach pracy. Wytyczne REHVA dotyczące obsługi instalacji wentylacji, klimatyzacji oraz pozostałych instalacji sanitarnych. *Chłodnictwo&Klimatyzacja* (8), str. 20–26.
- Borkowski L., Drąg M., Fal A.M., Flisiak R., Jemielity J.K., Krajewski J., Mastelarz-Migas A., Matyja A., Pyrc K., Rzymiski P., Sutkowski M., Simon K., Wysocki J., Zajkowska J. 2021. Szczepienia przeciw Covid-19. Innowacyjne technologie i efektywność. Dostępne online: https://naukaprzeciwpandemii.pl/app/uploads/2021/02/nauka-przeciw-pandemii-biala-ksiega_2021_02_05.pdf (dostęp: 19.02.2021).

- Bron P.A., Klerebezem M., Brummer R.J., Cani P.D., Mercenier A., MacDonald A.A., Garcia Rodenas C.L., Wells J.M. 2017. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *British Journal of Nutrition* 117(1), str. 93–107. DOI: [10.1017/s0007114516004037](https://doi.org/10.1017/s0007114516004037).
- Brown C.C., Noelle R.J. 2015. Seeing through the dark: New insights into the immune regulatory functions of vitamin A. *European Journal of Immunology* 45(5), str. 1287–1295. DOI: [10.1002/eji.201344398](https://doi.org/10.1002/eji.201344398).
- Brydak L. 2022. Szczepionka przeciw grypie. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/?strona=2> (dostęp: 9.02.2021).
- Budo A. 2019. Zarazy, które dziesiątkowały ludzkość. Dostępne online: <https://www.national-geographic.pl/artykul/zarazy-ktore-dziesiatkowaly-ludzkosc> (dostęp: 1.05.2021).
- Bullard J., Dust K., Funk D., Strong J.E., Alexander D., Garnett L., Boodman C., Bello A., Hedley A., Schiffman Z., Doan K., Bastien N., Li Y., Van Caesele P.G., Poliquin G. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clinical Infectious Diseases* 71(10), str. 2663–2666. DOI: [10.1093/cid/ciaa638](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638).
- Business Insider Polska. 2018. Bill Gates ostrzega przed chorobą, która się dopiero pojawi. Może zabić nawet 30 mln ludzi. Dostępne online: <https://businessinsider.com.pl/technologie/nowe-technologie/bill-gates-o-nowej-chorobie-i-pandemii/ntnw7ht> (dostęp: 17.05.2021).
- Business Insider Polska. 2020. Co już wiemy o koronawirusie? Odpowiadają specjaliści chorób zakaźnych. Dostępne online: <https://businessinsider.com.pl/rozwoj-osobisty/zdrowie/wszystko-co-warto-wiedziec-o-nowym-koronawirusie-i-covid-19/4dw9hs8> (dostęp: 4.02.2021).
- Business Insider Polska. 2021. Nowa szczepionka w UE. Polska firma wyprodukowała już pierwszą serię antygeny. Dostępne online: <https://businessinsider.com.pl/gielda/nowa-szczepionka-mabion-wyprodukowal-juz-pierwsza-serie-antygeny/vpl7hld> (dostęp: 7.06.2022).
- Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y., Yang L. 2015. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 7(4), str. 3011–3021. DOI: [10.3390/nu7043011](https://doi.org/10.3390/nu7043011).
- Carr A.C., Maggini S. 2017. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 9(11), nr art. 1211. DOI: [10.3390/nu9111211](https://doi.org/10.3390/nu9111211).
- Cefarm24. 2020. Jak wybrać rękawiczki jednorazowe? Dostępne online: <https://www.cefarm24.pl/czytelnia/porady-okolozdrowotne/jak-wybrac-rekawiczki-jednorazowe/> (dostęp 7.04.2021).
- Cena H., Calder P.C. 2020. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients* 12(334), str. 1–15. DOI: [10.3390/nu12020334](https://doi.org/10.3390/nu12020334).
- Centers for Disease Control and Prevention. 1999. Ten Great Public Health Achievements – United States, 1900–1999. Dostępne online: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056796.htm> (dostęp: 4.05.2021).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2020a. Hand Sanitizer Use Out and About. Dostępne online: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106061> (dostęp: 18.08.2022).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2020b. Smallpox – Prevention and treatment, CDC. Dostępne online: <https://www.cdc.gov/smallpox/prevention-treatment/index.html> (dostęp: 1.05.2021).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2020c. Thimerosal and Vaccines, CDC. Dostępne online: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/Thimerosal/Index.html> (dostęp: 11.05.2021).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Use and Care of Masks, CDC. Dostępne online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html> (dostęp: 3.04.2021).
- Cessak G. 2021. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 4 marca 2021. r. dotycząca rozpoczęcia przez EMA przeglądu etapowego (rolling review) szczepionki Sputnik V, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępne online: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-z-dnia-4-marca-2021-r-dotycz%C4%85ca-rozpozcz%C4%99cia-przez-ema-przeg%C4%85du-etapowego> (dostęp: 13.04.2021).
- Cevik M., Tate M., Lloyd O., Maraolo A.E., Schafers J., Ho A. 2021. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe* 2(1), str. 13–22. DOI: [10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5).
- Chan J.F., Yuan S., Kok K., To K.K., Chu H., Yang Y., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., Tsui H., Lo S.K., Chan K.H., Poon V., Chan W., Ip J.D., Cai J., Cheng V., Chen H., Hui C., Yuen K.Y. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 395(10223), str. 514–523. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9).

- Chang L., Zhao L., Gong H., Wang L. 2020. Detected in Blood Donations. *Emerging Infectious Diseases* 26(7), str. 1631–1634. DOI: [10.3201/eid2607.200839](https://doi.org/10.3201/eid2607.200839).
- Charumilind S., Craven M., Lamb J., Sabow A.M.W., Singhal S., Wilson M. 2021. When will the COVID-19 pandemic end? Dostępne online: <https://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/when-will-the-covid-19-pandemic-end> (dostęp: 25.05.2021).
- Chen Z.R., Zhou Y., Liu J., Peng H.W., Zhou J., Zhong H.L., Liu L.L., Lai M.F., Wei X.H., Wen J.H. 2020. Pharmacotherapeutics Advice in Guidelines for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 11. DOI: [10.3389/fphar.2020.00950](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00950).
- Cheng V.C., Wong S.C., Chan V.W., So S.Y., Chen J.H., Yip C.C., Chan K.H., Chu H., Chung T.W., Sridhar S., To K.K., Chan J.F., Hung I.F., Ho P.L., Yuen K.Y. 2020. Air and environmental sampling for SARS-CoV-2 around hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 41(11), str. 1258–1265. DOI: [10.1017/ice.2020.282](https://doi.org/10.1017/ice.2020.282).
- Chia P.Y., Coleman K.K., Tan Y.K., Ong S.W.X., Gum M., Lau S.K., Lim X.F., Lim A.S., Sutjipto S., Lee P.H., Son T.T., Young B.E., Milton D.K., Gray G.C., Schuster S., Barkham T., De P.P. Vasoo S., Chan M., Ang B.S.P., Tan B.H., Leo Y.S., Ng O.T., Wong M.S.Y., Marimuthu K. 2020. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nature Communications* 11(1), nr art. 2800. DOI: [10.1038/s41467-020-16670-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16670-2).
- Chin A.W.H., Chu J.T.S., Perera M.R.A., Hui K.P.Y., Yen H.L., Chan M.C.W., Peiris M., Poon L.L.M. 2020. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe* 1(1), nr art. 10. DOI: [10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3).
- Clausen T.M., Sandoval D.R., Spliid C.B., Pihl J., Perrett H.R., Painter C.D., Narayanan A., Majowicz S.A., Kwong E.M., McVicar R.N., Thacker B.E., Glass C.A., Yang Z., Torres J.L., Golden G.J., Bartels P.L., Porell R.N., Garretson A.F., Laubach L., Feldman J., Yin X., Pu Y., Hauser B.M., Caradonna T.M., Kellman B.P., Martino C., Gordts P.L.S.M., Chanda S.K., Schmidt A.G., Godula K., Leibel S.L., Jose J., Corbett K.D., Ward A.B., Carlin A.F., Esko J.D. 2020. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell* 183(4), str. 1043–1057. DOI: [10.1016/j.cell.2020.09.033](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033).
- Cola P.J., Maciel Noia E.L. 2021. Infectious disease scenarios in a post-vaccine view of COVID-19 and future pandemics. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 47(6). DOI: [10.36416/1806-3756/e20210314](https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210314).
- Corum J., Zimmer C. 2021. Tracking omicron and other coronavirus variants. Dostępne online: <https://www.nytimes.com/interactive/2021./health/coronavirus-variant-tracker.html> (dostęp: 6.02.2021).
- Covid19.trackvaccines.org. 2022. Vaccines – COVID19 Vaccine Tracker [online]. Dostępne online: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> (dostęp: 4.08.2022).
- Creech C.B., Walker S.C., Samuels R.J. 2021. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA* 325(13), str. 1318–1320. DOI: [10.1001/jama.2021.3199](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3199).
- D’Cruz R.J., Currier A.W., Sampson V.B. 2020. Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8, nr art. 468. DOI: [10.3389/fcell.2020.00468](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00468).
- Davies A., Thomson K., Giri K., Kafatos G., Walker J., Bennett A. 2013. Testing the efficacy of homemade masks: would they protect in an influenza pandemic? *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 7(4), str. 413–418. DOI: [10.1017/dmp.2013.43](https://doi.org/10.1017/dmp.2013.43).
- Diagnostyka. 2020. Koronawirus – objawy. Dostępne online: <https://diag.pl/pacjent/koronawirus-objawy/> (dostęp: 4.03.2021).
- Dietrich C.F., Mathis G., Cui X., Ignee A., Hocke M., Hirche T.O. 2015. Ultrasound of the Pleurae and Lungs. *Ultrasound in Medicine and Biology* 41(2), str. 351–365. DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002).
- DK / Rynek Zdrowia.pl. 2021. UNICEF Polska: utraciliśmy już odporność populacyjną na odrę. Dostępne online: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Choroby-Zakazne/UNICEF-Polska-utracilismy-juz-odpornosc-populacyjna-na-odre,220242,1017.html> (dostęp 8.05.2021).
- Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Thong S., 2020. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 145(6), nr art. e20200702. DOI: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702).
- Doremalen N., van, Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N, Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I., Lloyd-Smith J.O., de Wit E., Munster V.J. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine* 382(16), str. 1564–1567 DOI: [10.1056/nejmc2004973](https://doi.org/10.1056/nejmc2004973).

- Dubec M. 2020. Działania Straży Miejskiej w okresie epidemii, Wrocław.pl, 27 kwietnia. Dostępne online: <https://www.wroclaw.pl/portal/dzialania-strazy-miejskiej-w-okresie-epidemii> (dostęp: 19.03.2021).
- Dunn A., Bendix A., Brueck H. 2021. Koronawirus pewnie już zostanie z nami na zawsze. Przygotujcie się na nową normalność. Dostępne online: <https://businessinsider.com.pl/technologie/nowotechnologie/mutacje-koronawirusa-moga-byc-bardziej-zarazliwe-i-odporne-na-szczepienia-jak-zmienia/9y87k9q> (dostęp: 26.04.2020).
- Durante-Mangoni E., Andini R., Bertolino L., Mele F., Bernardo M., Grimaldi M., Cuomo N., Tiberio C., Falco E., Di Spirito A., Raffone M., Russo M.G., Atripaldi L., Zampino R. 2020. Low rate of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spread among health-care personnel using ordinary personal protection equipment in a medium-incidence setting. *Clinical Microbiology and Infection* 26(9), str. 1269–1270. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.04.042](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.042).
- Durbach N. 2000. They might as well brand us: Working class resistance to compulsory vaccination in Victorian England. *Social History of Medicine* 13, str. 45–62. DOI: [10.1093/shm/13.1.45](https://doi.org/10.1093/shm/13.1.45).
- Dzieciątkowski T. 2021. *Koronawirus SARS-CoV-2 – zagrożenie dla współczesnego świata*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Ebinger J.E., Fert-Bober J., Printsev I., Wu M., Sun N., Prostko J.C., Frias E.C, Stewart J.L., Van Eyk J.E., Braun J.G., Cheng S., Sobhani S. 2021. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 27(6), str. 981–984. DOI: [10.1038/s41591-021-01325-6](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6).
- Ehrenstein D. 2020. How Speaking Creates Droplets That May Spread COVID-19. Dostępne online: <https://physics.aps.org/articles/v13/157> (dostęp: 12.02.2021).
- Ejazi S.A., Ghosh S., Ali N. 2021. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunology and Cell Biology* 99(1), str. 21–33. DOI: [10.1111/imcb.12397](https://doi.org/10.1111/imcb.12397).
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2020a. COVID-19 testing strategies and objectives. Dostępne online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf (dostęp: 28.04.2021).
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2020b. Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed novel coronavirus (2019-nCoV). Dostępne online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-personal-protective-equipment-needs-healthcare-settings.pdf> (dostęp: 22.02.2021).
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2021. Timeline of ECDCs response to COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response> (dostęp: 22.02.2021).
- Fahmy D.H., El-Amawy H.S., El-Samongy M.A., Fouda A.A., Soliman S.H., El-Kady A., Farnetani F., Conti A., Zoeir A., Eissa A., Eissa R., Puliatti S., Sighinolfi M.C., Rocco B., Pellacani G. 2020. COVID-19 and dermatology: a comprehensive guide for dermatologists. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 34(7), str. 1388–1394. DOI: [10.1111/jdv.16545](https://doi.org/10.1111/jdv.16545).
- Fan Y., Zhao K., Shi Z., Zhou P. 2019. Bat coronaviruses in China. *Viruses* 11(3), str. 27–32. DOI: [10.3390/v11030210](https://doi.org/10.3390/v11030210).
- Faria N.R., Sabino E.C. 2021. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. Dostępne online: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586> (dostęp: 21.02.2021).
- Faridi S., Niazi S., Sadeghi K., Naddafi K., Yavarian J., Shamsipour M., Jandaghi N., Sadeghiat K., Nabizadeh R., Yunesian N., Momeniha F., Mokamel A., Hassanvand M.S., Azad T.M. 2020. Afield indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran. *Science of The Total Environment* 725, nr art. 138401. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2020.138401](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138401).
- Fąferek A. 2020. Diagnostyka przeciwciał anty-SARS-CoV-2 – testy ELISA czy testy kasetkowe? Dostępne online: <https://euroimmun.pl/blog/diagnostyka-przeciwcial-anty-sars-cov-2-testy-elisa-czy-testy-kasetkowe/> (dostęp: 10.04.2021).
- Fears A.C., Klimstra W.B., Duprex P., Hartman A., Weaver S.C., Plante K.S., Mirchandani D., Plante J.A., Aguilar P.V., Fernandez D., Nalca A., Totura A., Dyer D., Kearney B., Lackemeyer M., Bohannon J.K., Johnson R., Garry R.F. 2020. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. *Emerging infectious diseases* 26(9), str. 2168–2171. DOI: [10.3201/eid2609.201806](https://doi.org/10.3201/eid2609.201806).
- Fehervari Z. 2020. BCG: to face an ancient enemy. Dostępne online: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d42859-020-00010-x/d42859-020-00010-x.pdf> (dostęp 6.05.2021).

- Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Ježek Z., Landyi I.D. 1988. Smallpox and its eradication. WHO, Geneva. Dostępne online: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39485/1/9241561106.pdf> (dostęp: 17.05.2021).
- Food and Agriculture Organisation/World Health Organization. 2002. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Dostępne online: https://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/04/probiotic_guidelines.pdf (dostęp: 9.04.2021).
- Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B., Rosenbach M., Kovarik C., Desai S.R., Harp J., Takeshita J., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., Hruza G.J., Fox L.P. 2020. The spectrum of COVID-19 e associated dermatologic manifestations : An international registry of 716 patients from 31 countries. *Journal of American Dermatology* 83(4), str. 1118–1129. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.06.1016](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016).
- Freund A. 2021. Is the end of the coronavirus pandemic in sight? Dostępne online: <https://p.dw.com/p/3q4rB> (dostęp: 11.05.2021).
- Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A., Navarro Fernández I., Ruiz-Villaverde R., Falkenhain-López D., Llamas Velasco M., García-Gavín J., Baniandrés O., González-Cruz C., Morillas-Lahuerta V., Cubiró X., Figueras Nart I., Selda-Enriquez G., Romani J., Fustà-Novell X., Melian-Olivera A., Roncero Riesco M., Burgos-Blasco P., Sola Ortigosa J., Feito Rodriguez M., García-Doval I. 2020. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19 : a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology* 183(1), str. 71–77. DOI: [10.1111/bjd.19163](https://doi.org/10.1111/bjd.19163).
- Ganz T. 2018. Iron and infection. *International Journal of Hematology* 107(1), str. 7–15. DOI: [10.1007/s12185-017-2366-2](https://doi.org/10.1007/s12185-017-2366-2).
- Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo Jr C.A. 2009. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine* 169(4), str. 384–390. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>.
- Główny Inspektorat Sanitarny. 2020. Koronawirus – jak prawidłowo nałożyć i zdjąć rękawice. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/gis/koronawirus--jak-prawidlowo-nalozyc-i-zdjac-rekawice> (dostęp: 8.03.2021).
- Gołąb J., Jakóbsiak M. 2002. *Immunologia*, wyd. 1. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Grant W.B., Lahore H., Mc Donnell H.S., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa HP. 2020. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 12(4), nr art. 988. DOI: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/10.3390/nu12040988).
- Greenhalgh T., Schmid M.B., Czypionka T., Bassler D., Gruer L. 2020. Face masks for the public during the COVID-19 crisis. *The BMJ* 369, nr art. m1435. DOI: [10.1136/bmj.m1435](https://doi.org/10.1136/bmj.m1435).
- Greenwood B. 2014. The contribution of vaccination to global health: Past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Sciences* 369(1645), nr art. 20130433. DOI: [10.1098/rstb.2013.0433](https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0433).
- Gröber U., Holick M.F. 2021. The coronavirus disease (COVID-19) – A supportive approach with selected micronutrients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 92(1), str. 13–34. DOI: [10.1024/0300-9831/a000693](https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000693).
- Gryszczyńska A. 2009. Witaminy z grupy B – naturalne źródła, rola w organizmie, skutki awitaminozy. *Postępy Fitoterapii* 4, str. 229–238. Dostępne online: <http://www.czytelniamedyczna.pl/2659,witaminy-z-grupy-b-naturalne-rlda-rola-w-organizmie-skutki-awitaminozy.html> (dostęp: 7.05.2021).
- Grzanka A., Jarzab J. 2009. Niegenomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 77(4), str. 387–393.
- Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J, Li S., Wang J., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 382(18), str. 1708–1720. DOI: [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032).
- Gudbjartsson D.F., Norddahl G.L., Melsted P., Gunnarsdottir K., Holm H., Eythorsson E., Arnthorsson A.O., Helgason D., Bjarnadottir K., Ingvarsson R.F., Thorsteinsdottir B., Kristjansdottir S., Birgisdottir K., Kristinsdottir A.M., Sigurdsson M.I., Arnadottir G.A., Ivarsdottir E.V., Andresdottir M., Jonsson F., Agustsdottir A.B., Berglund J., Eiriksdottir B., Fridriksdottir R., Gardarsdottir E.E., Gottfredsson M., Gretarsdottir O.S., Gudmundsdottir S., Gudmundsson K.R., Gunnarsdottir T.R., Gylfason A., Helgason A.,

- Jensson B.O., Jonasdottir A., Jonsson H., Kristjansson T., Kristinsson K.G., Magnúsdóttir D.N., Magnússon O.T., Ólafsdóttir L.B., Rognvaldsson S., le Roux L., Sigmundsdóttir G., Sigurdsson A., Sveinbjornsson G., Sveinsdóttir K.E., Sveinsdóttir M., Thorarensen E.A., Thorbjornsson B., Thordardóttir M., Saemundsdóttir J., Kristjansson SH, Josefsdóttir KS, Masson G, Georgsson G, Kristjansson M, Moller A., Pálsson R., Gudnason T., Thorsteinsdóttir U., Jonsdóttir I., Sulem P., Stefansson K. 2020. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *New England Journal of Medicine* 383(18), str. 1724–1734. DOI: [10.1056/nejmoa2026116](https://doi.org/10.1056/nejmoa2026116).
- Guillin O.M., Vindry C., Ohlmann T., Chavatte L. 2019. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients* 11(9), nr art. 2101. DOI: [10.3390/nu11092101](https://doi.org/10.3390/nu11092101).
- Guo Z.D., Wang Z.Y., Zhang S.F., Li X., Li L., Li C., Cui Y., Fu R.B., Dong Y.Z., Chi X.Y., Zhang M.Y., Liu K., Cao C., Liu B., Zhang K., Gao Y.W., Lu B., Chen W. 2020. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging infectious diseases* 26(7), str. 1583–1591. DOI: [10.3201/eid2607.200885](https://doi.org/10.3201/eid2607.200885).
- Hao Q., Dong B.R., Wu T. 2015. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, nr art. CD006895. DOI: [10.1002/14651858.cd006895.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd006895.pub3).
- Haq S.M., Ashwaq O., Sarief A., Mohamed A.J. 2020. A comprehensive review about SARS-CoV-2. *Future Virology* 15(9), str. 625–648. DOI: [10.2217/fvl-2020-0124](https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0124).
- Harrington D., Kele B., Pereira S., Couto-Parada X., Riddell A., Forbes S., Dobbie H., Cutino-Moguel T. 2021. Confirmed Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variant VOC-202012/01. *Clinical Infectious Diseases* 73(10), str. 1946–1947. DOI: [10.1093/cid/ciab014](https://doi.org/10.1093/cid/ciab014).
- Haug N., Geyrhofer L., Londei A., Dervic E., Desvars-Larrive A., Loreto V., Pinior B., Thurner S., Klimek P. 2020. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nature Human Behaviour* 4(12), str. 1303–1312. DOI: [10.1038/s41562-020-01009-0](https://doi.org/10.1038/s41562-020-01009-0).
- Health Care Market Experts. 2021. Is the end of the COVID-19 pandemic possible in five months time. Dostępne online: <https://healthcaremarketexperts.com/en/news/coronavirus/is-the-end-of-the-covid-19-pandemic-possible-in-five-months-time/> (dostęp 27.04.2021).
- Healthcare Market Experts. 2020. Test na COVID-19 do wykonania w domu. Dostępne online: <https://healthcaremarketexperts.com/aktualnosci/test-na-covid-19-do-wykonania-w-domu/> (dostęp: 10.04.2021).
- Hecht G., Riedmann E.M. 2010. Exciting times for gastrointestinal microbiology. *Gut Microbes* 1(1), str. 1–2. DOI: [10.4161/gmic.1.1.10544](https://doi.org/10.4161/gmic.1.1.10544).
- Hemilä H., Louhiala P. 2013. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8, nr art. CD005532. DOI: [10.1002/14651858.cd005532.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005532.pub3).
- Hemilä H. 2017. Vitamin C and infections. *Nutrients* 9(4), nr art. 339. DOI: [10.3390/nu9040339](https://doi.org/10.3390/nu9040339).
- Hemilä H., Chalker E. 2013. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, nr art. CD000980. DOI: [10.1002/14651858.cd000980.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd000980.pub4).
- Henderson D.A. 2011 The eradication of smallpox – An overview of the past, present, and future. *Vaccine* 29(Suppl. 4), str. D7–D9. DOI: [10.1016/j.vaccine.2011.06.080](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.080).
- Henzinger H., Barth D.A., Klec C., Pichler M. 2020. Non-Coding RNAs and SARS-Related Coronaviruses. *Viruses* 12(12), nr art. 1374. DOI: [10.3390/v12121374](https://doi.org/10.3390/v12121374).
- Hewison M. 2012 Vitamin D and immune function: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society* 71(1), str. 50–61. DOI: [10.1017/s0029665111001650](https://doi.org/10.1017/s0029665111001650).
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. 2014. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 11(8), str. 506–514. DOI: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66).
- History Extra. 2020. The race for a cure: how we found vaccines for 4 of history's most dangerous diseases. Dostępne online: <https://www.historyextra.com/period/20th-century/smallpox-polio-rabies-tuberculosis-vaccine-history-edward-jenner-louis-pasteur-bcg-mean/> (dostęp: 1.05.2021).
- Hořub J., Matyja E. 2017. Zespół post-polio. Echo zapomnianej epidemii. Dostępne online: <http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/636437> (dostęp: 27.04.2021).
- Howard J., Huang A., Li Z., Tufekci Z., Zdimar V., van der Westhuizen H.M., von Delft A., Price A., Fridman L., Tang L.H., Tang V., Watson G.L., Bax C.E., Shaikh R., Questier F., Hernandez D., Chu L.F., Ramirez C.M., Rimoin A.W. 2021. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America* 118(4), nr art. e2014564118.
DOI: [10.1073/pnas.2014564118](https://doi.org/10.1073/pnas.2014564118).
- Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* 19(3), 141–154. DOI: [10.1038/s41579-020-00459-7](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7).
- Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., Chen W., Lin Y., Zheng Y., Wang J., Hu Z., Yi Y., Shen H. 2020. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China. Life Sciences* 63(5), str. 706–711. DOI: [10.1007/s11427-020-1661-4](https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4).
- Huang Y., Yang C., Xu X.F., Xu W., Liu S.W. 2020. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica* 41(9), str. 1141–1149. DOI: [10.1038/s41401-020-0485-4](https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4).
- Institute of Medicine. 2004. *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. National Academies Press, Waszyngton. DOI: [10.17226/10997](https://doi.org/10.17226/10997).
- Internetowe Centrum Dystrybucji. 2020. Półmaski jednorazowe. Dostępne online: <https://www.icd.pl/poradnik/post/polmaski-jednorazowe> (dostęp: 2.04.2021).
- Jain M., Kim S.T., Xu C., Li H., G. Rose. 2020. Efficacy and Use of Cloth Masks: A Scoping Review. *Cureus* 12(9), nr art. e10423. DOI: [10.7759/cureus.10423](https://doi.org/10.7759/cureus.10423).
- Jang S., Han S.H., Rhee J.Y. 2020. Cluster of Coronavirus disease associated with fitness dance classes, South Korea. *Emerging Infectious Diseases* 26(8), str. 1917–1920. DOI: [10.3201/eid2608.200633](https://doi.org/10.3201/eid2608.200633).
- Jakubasik P. 2022. Ile osób zaszczepiono na COVID-19 w Polsce? [20.08.2022]. Dostępne online: <https://portal.abczdrowie.pl/szczepienia-na-covid-w-polsce> (dostęp: 20.08.2022).
- Jareczek A. 2020. Maseczki antywirusowe (maseczka ochronna, maska chirurgiczna) – skuteczna ochrona dróg oddechowych. Dostępne online: <https://higieniczny.pl/maseczki-antywirusowe-skuteczna-ochrona-drog-oddechowych.html> (dostęp: 2.04.2021).
- Jiehao C., Jin X., Daojiong L., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Mei Z. 2020. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases* 71(6), str. 1547–1551. DOI: [10.1093/cid/ciaa198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198).
- Jones I., Roy P. 2021. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *The Lancet* 397(10275), str. P642–P643. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4).
- Kahn J.S., McIntosh K. 2005. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatric Infectious Disease Journal* 24(11), str. S223–S227. DOI: [10.1097/01.inf.0000188166.17324.60](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000188166.17324.60).
- Karczmarczyk P. 2020. Izolacja Polski podczas pandemii koronawirusa. Wyjaśniamy zasady panujące na granicach. Dostępne online: <https://www.auto-swiat.pl/wiadomosci/aktualnosci/izolacja-polski-podczas-pandemii-koronawirusa-wyjasniamy-zasady-panujace-na-granicach/zbt6fdg> (dostęp: 1.04.2021).
- Kaushik N., Subramani C., Anang S., Muthumohan R., Shalimar, Nayak B., Ranjith-Kumar C.T., Surjit M. 2017. Zinc Salts Block Hepatitis E Virus Replication by Inhibiting the Activity of Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. *Journal of Virology* 91(21), nr art. e00754-17. DOI: [10.1128/jvi.00754-17](https://doi.org/10.1128/jvi.00754-17).
- Kermali M., Khalsa R.K., Pillali K., Ismail Z., Harky A. 2020. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Sciences* 254(1), nr art. 117788. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.117788](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788).
- Kędzierski R. 2021. Polacy nie ufają rządowi. Jeden z najgorszych wyników na świecie. *Next. Gazeta.pl* [online], 31 marca 2021. Dostępne online: <https://next.gazeta.pl/next/7,151003,26932856,polacy-nie-ufaja-rzadowi-jeden-z-najgorszych-wynikow-na-swiecie.html> (dostęp: 10.05.2021).
- Kimball A., Hatfield K.M., Arons M., James A., Taylor J., Spicer K., Bardossy A.C., Oakley L.P., Tanwar S., Chisty Z., Bell J.M., Methner M., Harney J., Jacobs J.R., Carlson C.M., McLaughlin H.P., Stone N., Clark S., Brostrom-Smith C., Page L.C., Kay M., Lewis J., Russell D., Hiatt B., Gant J., Duchin J.S., Clark T.A., Honein M.A., Reddy S.C., Jernigan J.A. 2020. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69(13), str. 377–381. DOI: [10.15585/mmwr.mm6913e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1).
- Kochańska K. 2020. Maski typu FFP2 i FFP3 – czym się od siebie różnią? Dostępne online: <https://gemini.pl/poradnik/zdrowie/maski-typu-ffp2-i-ffp3-czym-sie-od-siebie-roznia/> (dostęp: 12.04.2021).

- Komisja Europejska. 2020a. Jak powstają szczepionki, jak są dopuszczane i wprowadzane do obrotu? Dostępne online: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/how-are-vaccines-developed-authorized-and-put-market_pl (dostęp: 13.04.2021).
- Komisja Europejska. 2020b. Pytania i odpowiedzi: Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE szczepionek przeciwko COVID-19. Dostępne online: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/pl/qanda_20_2390 (dostęp: 13.04.2021).
- Komireddi K. 2021. Modi Fiddles While India Burns. Dostępne online: <https://foreignpolicy.com/2021/04/30/modi-india-covid-19-pandemic-crisis-disaster/> (dostęp: 10.05.2021).
- Kowalski J., Podlasin B., Cholewińska G. 2020. Rekomendowane rodzaje środków ochrony osobistej (PPE, ang. Personal Protective Equipment) dla personelu medycznego przy kontakcie z pacjentem z podejrzeniem lub rozpoznaniem zakażenia SARS-CoV-2. Dostępne online: <https://covid.cmj.org.pl/wp-content/uploads/2020/04/Rekomendowane-rodzaje-%C5%9Brodk%C3%B3w-ochrony-osobistej20200415.pdf> (dostęp: 15.04.2021).
- Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych. 2021. Brakuje kadr do wykonywania szczepień. Dostępne online: <https://kidl.org.pl/news/view?id=2117> (dostęp: 9.05.2021).
- Krawczyk E. 2017. Krótka historia ruchów antyszczepionkowych. Dostępne online: <https://zaszczepsiewiedza.pl/aktualnosci/krotka-historia-ruchow-antyszczepionkowych,145> (dostęp: 7.05.2021).
- Kretchmer H. 2020. Key milestones in the spread of the coronavirus pandemic. Dostępne online: <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/coronavirus-spread-covid19-pandemic-timeline-milestones/> (dostęp: 26.02.2021).
- Kubina R., Dziedzic A. 2020. Molecular and Serological Tests for COVID-19 a Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics. *Diagnostics* 10(6), nr art. 434. DOI: [10.3390/diagnostics10060434](https://doi.org/10.3390/diagnostics10060434).
- Kulenkampff M., Schwartzman J.S., Wilson J. 1974. Neurological complications of pertussis inoculation. *Archives of Disease in Childhood* 49(1), str. 46–49. DOI: [10.1136/adc.49.1.46](https://doi.org/10.1136/adc.49.1.46).
- Kuśnierkiewicz A. 2021. Pandemia dezinformacji: Jak nie stać się ofiarą fake newsów w dobie kryzysu zdrowotnego? Dostępne online: <https://www.euractiv.pl/section/zdrowie/news/dezinformacja-pandemia-szczepienia-covid19-fake-news-koronawirus-unia-europejska-astrazeneca/> (dostęp: 9.05.2021).
- Laboratorium Medyczne Synevo. 2021. Gruźlica – przyczyny, objawy, badania. Dostępne online: <https://www.synevo.pl/gruzlica/> (dostęp 2.05.2021).
- La Marca A., Capuzzo M., Paglia T., Roli L., Trenti T., Nelson S.M. 2020. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reproductive BioMedicine Online* 41(3), str.483–499. DOI: [10.1016/j.rbmo.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.001).
- Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. 2020. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 172(9), str. 577–582. DOI: [10.7326/m20-0504](https://doi.org/10.7326/m20-0504).
- Lavine J.S., Bjornstad O.N., Antia R. 2021. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* 371(6530), str. 741–745. DOI: [10.1126/science.abe6522](https://doi.org/10.1126/science.abe6522).
- Lee G.Y., Han S.N. 2018. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 10(11), nr art. 1614. DOI: [10.3390/nu10111614](https://doi.org/10.3390/nu10111614).
- Lei W.T., Shih P.C., Liu S.J., Lin C.Y., Yeh T.L. 2017. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 9(11), nr art. 1175. DOI: [10.3390/nu9111175](https://doi.org/10.3390/nu9111175).
- Lepelletier D., Grandbastien B., Romano-Bertrand S., Aho S., Chidiac C., Géhanno J.F., Chauvin F. 2020. What face mask for what use in the context of the COVID-19 pandemic? The French guidelines. *The Journal of Hospital Infection* 105(3), str. 414–418. DOI: [10.1016/j.jhin.2020.04.036](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.036).
- Lepelletier D., Keita-Perse O., Parneix P., Baron R., Glélé L.S.A., Grandbastien B. 2019. Respiratory protective equipment at work: good practices for filtering facepiece (FFP) mask. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 38(11), str. 2193–2195. DOI: [10.1007/s10096-019-03642-8](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03642-8).
- Li C., Li Y., Ding C. 2019. The role of copper homeostasis at the host-pathogen axis: From bacteria to fungi. *International Journal of Molecular Sciences* 20(1), nr art. 175. DOI: [10.3390/ijms20010175](https://doi.org/10.3390/ijms20010175).

- Li K., Fang Y., Li W., Pan C, Qin P, Zhong Y, Liu X, Huang, M, Liao, Y, Li S. 2020. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology* 30(8), str. 4407–4416. DOI: [10.1007/s00330-020-06817-6](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6).
- Lindsay A.C., Halcox J.P. 2020. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* 382, str. 1564–1567. DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973).
- Liu K.X., Zhu Y.G., Zhang J., Tao L.L., Lee J.W., Wang X.D., Qu J.M. 2012. Probiotics effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 16(3), nr art. R109 (2012). DOI: [10.1186/cc11398](https://doi.org/10.1186/cc11398).
- Lovelace B. Jr. 2021. WHO classifies triple-mutant Covid variant from India as global health risk. Dostępne online: <https://www.cnn.com/2021/05/10/who-classifies-triple-mutant-covid-variant-from-india-as-global-health-risk.html> (dostęp: 20.05.2021).
- Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K. 2020. SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine* 382(17), str. 1663–1665. DOI: [10.1056/nejmc2005073](https://doi.org/10.1056/nejmc2005073).
- Luo L., Liu Dan X.L. 2020. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts, *Digital Economies at Global Margins* 173(11), str. 879–887 DOI: [10.7551/mitpress/10890.001.0001](https://doi.org/10.7551/mitpress/10890.001.0001).
- Luo X., Liao Q., Shen Y., Li H., Cheng L. 2021. Vitamin D deficiency is inversely associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese people. *Journal of Nutrition* 151(1), str. 98–103. DOI: [10.1093/jn/nxaa332](https://doi.org/10.1093/jn/nxaa332).
- MacIntyre R., Chughtai A., Dung T.C., Seale C.. 2020. Covid-19: Should cloth masks be used by healthcare workers as a last resort? Dostępne online: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/04/09/covid-19-should-cloth-masks-be-used-by-healthcare-workers-as-a-last-resort/> (dostęp: 3.04.2021).
- Magnúsdóttir S., Ravcheev D., Crécy-Lagard V. de, Thiele I. 2015. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests cooperation among gut microbes. *Frontiers in Genetics* 6, nr art. 148. DOI: [10.3389/fgene.2015.00148](https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00148).
- Mahase E. 2020. Covid-19: What is the evidence for cloth masks? *BMJ (Clinical research ed.)* 369, nr art. m1422. DOI: [10.1136/bmj.m1422](https://doi.org/10.1136/bmj.m1422).
- Mahubani R. 2020. The US has one week to enforce social distancing and flatten the curve as the coronavirus outbreak escalates. Heres why these days are so critical. Dostępne online: <https://www.businessinsider.com/us-one-week-enforce-social-distancing-flatten-curve-coronavirus-2020-3?IR=T> (dostęp: 25.04.2021).
- Mahdy M.A.A., Younis W., Ewaida Z. 2020. An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. *Frontiers Veterinary Science* 7, nr art. 596391. DOI: [10.3389/fvets.2020.596391](https://doi.org/10.3389/fvets.2020.596391).
- Majewska M. 2019. Polska ma najmniej lekarzy w całej Unii Europejskiej. *Puls Medycyny* [online], 17 grudnia 2019. Dostępne online: <https://pulsmedycyny.pl/polska-ma-najmniej-lekarzy-w-calej-unii-europejskiej-977230> (dostęp: 9.05.2021).
- Marquez J.R. 2021. What the Future of COVID-19 Might Look Like. Dostępne online: <https://www.aarp.org/health/conditions-treatments/info-2021/covid-predictions.html> (dostęp: 10.05.2021).
- Martini M., Gazzaniga V., Bragazzi N.L., Barberis I. 2019. The Spanish Influenza Pandemic: A lesson from history 100 years after 1918. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 60(1), str. E64–E67. DOI: [10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1205](https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1205).
- Mazurek M. 2021. Wszystko o wariantach brytyjskim, brazylijskim i południowoafrykańskim. Dostępne online: <https://www.medexpress.pl/wszystko-o-wariantach-brytyjskim-brazylijskim-i-poludniowoafrykanskim/80612> (dostęp: 7.02.2021).
- MEDICA – Laboratorium Analiz Medycznych. 2021. Test II generacji do ilościowego oznaczania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IGG (białko kolca S1) dostępny od 5 stycznia w laboratorium Medica. Dostępne online: <https://medica.radom.pl/test-wykrywajacy-przeciwciala-anty-sars-cov-2-w-klasie-igg-dostepny-od-1-czerwca-w-laboratorium-medica/> (dostęp: 10.04.2021).
- Medicover.pl. 2020a. Instrukcja noszenia maski ochronnej. Dostępne online: https://www.medicover.pl/Data/Files/storage_files/2020/5/13/626e9542-6dc2-44af-a535-221b2ad96eb3/instrukcja-noszenia-maski-ochronnej.pdf (dostęp: 17.03.2021).
- Meydani S.N., Beharka A.A. 2001. Vitamin E and immune response in the aged. *Bibliotheca Nutritio et Dieta* 55, str. 148–158. DOI: [10.1159/000059469](https://doi.org/10.1159/000059469).

- Miller D.L., Ross E.M. 1978. National childhood encephalopathy study: an interim report. *British Medical Journal* 2(6143), str. 992–993. DOI: [10.1136/bmj.2.6143.992](https://doi.org/10.1136/bmj.2.6143.992).
- Ministerstwo Zdrowia. 2020. Dezynfekcja rąk to skuteczny sposób na ochronę przed #koronawirus. *Twitter*, 5.05.2020, 11:05. Dostępne online: https://twitter.com/mz_gov_pl/status/1257597150097141768 (dostęp: 3.05.2021).
- Mirowska-Guzel D., Kocki T., Okopień B., Buczek W., Szymański F., Filipak K.J. 2020. Stanowisko Komitetu Terapii i Nauk o Leku PAN (KTiNoL PAN), Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN (KNFiF), Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF), Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii (PTFKiT), Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) dotyczące chlorochiny w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 powodującego COVID-19. *Folia Cardiologica* 15(2), str. 114–117. DOI: [10.5603/FC.a2020.0015](https://doi.org/10.5603/FC.a2020.0015).
- Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. 2020. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan. *Eurosurveillance* 25(10). DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180).
- Moll J. 2018. Bill Gates alarmuje, że nowa pandemia może zabić 30 milionów ludzi. Dostępne online: <https://zmianyziemi.pl/wiadomosc/bill-gates-alarmuje-ze-nowa-pandemia-moze-zabic-30-milionow-ludzi> (17.05.2021).
- Moran A., Beavis K.G., Matushek S.M., Ciaglia C., Francois N., Tesic V., Love N. 2020. Detection of SARS-CoV-2 by Use of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 and Roche cobas SARS-CoV-2 Assays. *Journal of Clinical Microbiology* 58(8), nr art. e00772-20. DOI: [10.1128/jcm.00772-20](https://doi.org/10.1128/jcm.00772-20).
- Moses F.W., Gonzalez-Rothi R., Schmidt G. 2020. COVID-19 Outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China 2020. *Emerging Infectious Diseases* 26(9), nr art. 2298. DOI: [10.3201/eid2609.201749](https://doi.org/10.3201/eid2609.201749).
- Mostowy R. 2020. Jak zaczynają i kończą się pandemie? Dostępne online: <https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C85105%2Cjak-zaczynaja-i-koncza-sie-pandemie.html> (dostęp: 25.04.2021).
- Mp.pl – Szczepienia. 2021. Wariant B.1.617 wirusa a skuteczność szczepionek przeciwko COVID-19. Dostępne online: <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/270223,wariant-b1617-wirusa-a-skutecnosc-szczepionek-przeciwko-covid-19> (dostęp 20.05.2021).
- Mueller B. 2021. Vaccines Sharply Cut Coronavirus Hospitalization, U.K. Studies Show. Dostępne online: <https://www.nytimes.com/2021/02/22/world/europe/vaccine-studies-UK-hospital.html> (dostęp: 26.04.2021).
- Mycroft-West C.J., Su D., Pagani I., Rudd T.R., Elli S., Gandhi N.S., Guimond S.E., Miller G.J., Meneghetti M., Nader H.B., Li Y., Nunes Q.M., Procter P., Mancini N., Clementi M., Bisio A., Forsyth N.R., Ferro V., Turnbull J.E., Guerrini M., Fernig D.G., Vicenzi E., Yates E.A., Lima M.A., Skidmore M.A. 2020. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *ThrombHaemost* 120(12), str. 1700–1715. DOI: [10.1055/s-0040-1721319](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721319).
- Naczelna Izba Lekarska. 2021. Nowe warianty SARS-CoV-2 i odporność: aktualny stan wiedzy. Dostępne online: <https://nil.org.pl/aktualnosci/5285-nowe-warianty-sars-cov-2-i-odpornosc-aktualny-stan-wiedzy> (dostęp: 8.02.2021).
- Nairz M., Dichtl S., Schroll A., Haschka D., Tymoszek P., Theurl I., Weiss G. 2018. Iron and innate antimicrobial immunity – depriving the pathogen, defending the host. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 48, str. 118–133. DOI: [10.1016/j.jtemb.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.03.007).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2019. Na czym polega odporność zbiorowiskowa? Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/na-czym-polega-odpornosc-zbiorowiskowa/> (dostęp: 12.04.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2020a. Światowy Dzień Walki z Poliomyelitis i coraz bliżej eradykacji. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/swiatowy-dzien-walki-z-polio-coraz-blizej-eradykacji/> (dostęp: 3.05.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2021a. Czwarta szczepionka przeciw COVID-19 dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/czwarta-szczepionka-przeciw-covid-19-dopuszczona-do-obrotu-w-unii-europejskiej/> (dostęp: 13.04.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2021b. Druga szczepionka mRNA przeciw COVID-19 dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/druga-szczepionka-mrna-przeciw-covid-19-dopuszczona-do-obrotu-w-unii-europejskiej/> (dostęp: 13.04.2021).

- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2021c. Jakie szczepionki przeciw COVID-19 są dopuszczone do obrotu? Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-szczepionki-przeciw-covid-19-sa-dopuszczone-do-obrotu/> (dostęp: 14.04.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2021d. Komisja Europejska dopuściła do obrotu w UE trzecią szczepionkę przeciw COVID-19. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/ema-rekomenduje-dopuszczenie-do-obrotu-w-ue-trzeciej-szczepionki-przeciw-covid-19/> (dostęp: 13.04.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2021e. W jakim czasie po przechorowaniu COVID-19 można przeprowadzić szczepienie? Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/w-jakim-czasie-po-przechorowaniu-covid-19-mozna-przeprowadzic-szczepienie/> (dostęp 13.04.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2021f. Jakie są uprawnienia do kwalifikacji i wykonania szczepień przeciw COVID-19. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-sa-uprawnienia-do-kwalifikacji-i-wykonania-szczepien-przeciw-covid-19/> (dostęp: 28.04.2021).
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2022. Jakie szczepionki przeciw COVID-19 są dopuszczone do obrotu? Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-szczepionki-przeciw-covid-19-sa-dopuszczone-do-obrotu/> (dostęp: 28.07.2022).
- National Institutes of Health. 2021. Vitamin D. Fact sheet for health professionals. Dostępne online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (dostęp: 9.04.2021).
- Nauka w Polsce. 2020a. Aktywacja koronawirusa opisana. Dostępne online: <https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C82094%2Caktywacja-koronawirusa-opisana.html> (dostęp: 6.02.2021).
- Nauka w Polsce. 2020b. Ekspert: Jeśli do września zaszczepimy 20–30 proc. społeczeństwa, to wirus może przestać być epidemiczny i stanie się endemiczny. Dostępne online: <https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C85469%2Cekspert-jesli-do-wrzesnia-zaszczepimy-20-30-proc-spoleczenstwa-wirus-moze> (dostęp: 13.04.2021).
- Neupane B.B, Mainali S., Sharma A., Giri B. 2019. Optical microscopic study of surface morphology and filtering efficiency of face masks. *PeerJ* 7, nr art. e7142. DOI: [10.7717/peerj.7142](https://doi.org/10.7717/peerj.7142).
- Newman A., Smith D., Ghai R.R., Wallace R.M., Torchetti M.K., Loiacono C., Murrell L.S., Carpenter A., Moroff S., Rooney J.A., Barton Behravesh C. 2020. First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals - New York, March-April 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69(23), str. 710–713. DOI: [10.15585/mmwr.mm6923e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e3).
- Nguyen H.L., Lan P.D., Thai N.Q., Nissley D.A., O'Brien E.P., Li M.S. 2020. Does SARS-CoV-2 bind to human ACE2 more strongly than does SARS-CoV? *The Journal of Physical Chemistry B* 124(34), str.7336–7347. DOI: [10.1021/acs.jpcc.0c04511](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c04511).
- Nishiura H., Ejima K., Mizumoto K. 2014. Missing information in animal surveillance of MERS-CoV. *The Lancet Infectious Diseases* 14(2), nr art. 100. DOI: [10.1016/s1473-3099\(13\)70699-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70699-6).
- Nonaka C.K.V., Franco M.M., Gräf T., de Lorenzo Barcia C.A., de Ávila Mendonça R.N., de Sousa K.A.F., Neiva L.M.C., Fosenca V., Mendes A.V.A., de Aguiar R.S., Giovanetti M., de Freitas Souza B.S. 2021. Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 27(5), str. 1522–1524. DOI: [10.3201/eid2705.210191](https://doi.org/10.3201/eid2705.210191).
- Nunes B., Silva S., Rodrigues A., Roquette R., Batista I., Rebelo-de-Andrade H. 2018. The 1918–1919 influenza pandemic in Portugal: A regional analysis of death impact. *American Journal of Epidemiology* 187(12), str. 2541–2549. DOI: [10.1093/aje/kwy164](https://doi.org/10.1093/aje/kwy164).
- Obwieszczenie Prezesa Rady Ministrów z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie ustanowienia określonych ograniczeń, nakazów i zakazów w związku z wystąpieniem stanu epidemii. 2021. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000447/O/D20210447.pdf> (dostęp: 13.04.2021).
- Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., Lee T.H., Ng O.T., Wong M.S.Y., Marimuthu K. 2020. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 323(16), str. 1610–1612. DOI: [10.1001/jama.2020.3227](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227).
- Borowiec M. 2020. Nie wolno lekceważyć przeciwnika [wywiad]. Okręgowa Izba Lekarska w Łodzi, 12 maja 2020. Dostępne online: <https://oil.lodz.pl/aktualnosci/koronawirus/nie-wolno-lekcewazyc-przeciwnika.html> (dostęp: 11.08.2022).
- Oreshkova N., Molenaar R.J., Vreman S., Harders F., Munnink B.B.O., Hakke-van der Honing R.W., Gerhards N., Tolsma P., Bouwstra R., Sikkema R.S., Tacken M.G.J., de Rooij M.M.T., Weesendorp E., Engelsma

- M.Y., Brusckhe C.J.M., Smit L.A.M., Koopmans M., van der Poel W.H.M., Stegeman A. 2020. SARS-CoV2 infection in farmed mink, Netherlands, April 2020. *BioRxiv*. DOI: [10.1101/2020.05.18.101493](https://doi.org/10.1101/2020.05.18.101493).
- Orisakwe O.E., Orish C.N., Nwanaforo E.O. 2020. Coronavirus disease (COVID-19) and Africa: Acclaimed home remedies. *Scientific African* 10, nr art. e00620. DOI: [10.1016/j.sciaf.2020.e00620](https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00620).
- Otfinowska S. 2021. MZ: od 27 lutego zakaz zasłaniania nosa i twarzy z wykorzystaniem przyłbic czy szalików. Dostępne online: <https://pulsmedycyny.pl/mz-od-27-lutego-zakaz-zaslania-nosa-i-twarzy-z-wykorzystaniem-przylbic-czy-szalikow-1109272> (dostęp: 7.04.2021).
- Ozen M., Kocabas Sandal G., Dinleyici E.C. 2015. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review. *Expert Opinion on Biological Therapy* 15(1), str. 9–20. DOI: [10.1517/14712598.2015.980233](https://doi.org/10.1517/14712598.2015.980233).
- Pan J., Harb C., Leng W., Marr L.C. 2020. Inward and outward effectiveness of cloth masks, a surgical mask, and a face shield. *Aerosol Science and Technology* 55(6), str. 718–733. DOI: [10.1101/2020.11.18.20233353](https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20233353).
- Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J, Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. 2020. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive. Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology* 115(5), str. 766–773 DOI: [10.14309/ajg.0000000000000620](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620).
- Pan Tabletki. 2018. Probiotyk lek – wiesz jak wybrać najlepszy? Dostępne online: <https://pantabletki.pl/probiotyk-lek/> (dostęp: 9.04.2021).
- Pazura N. 2022. Testy na koronawirusa na milion mieszkańców – jak Polska wypada na tle Europy i nie tylko? Zestawienie. Dostępne online: <https://www.euractiv.pl/section/zdrowie/news/testy-na-koronawirusa-na-milion-mieszkanow-krotkie-zestawienie/> (dostęp: 10.05.2021).
- Petersen E. 2021. COVID-19 is not influenza. *The Lancet Respiratory Medicine* 9(3), str. 219–220. DOI: [10.1016/s2213-2600\(20\)30577-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30577-4).
- Petrillo M., Brogna C., Cristoni S., Querci M., Piazza O., Van den Eede G. 2021. Increase of SARS-CoV-2 RNA load in faecal samples prompts for rethinking of SARS-CoV-2 biology and COVID-19 epidemiology. *F1000 Research* 10, nr art. 370. DOI: [10.12688/f1000research.52540.3](https://doi.org/10.12688/f1000research.52540.3).
- Philips N. 2021. The coronavirus is here to stay – here’s what that means. *Nature* 590(7846), str. 382–384. DOI: [10.1038/d41586-021-00396-2](https://doi.org/10.1038/d41586-021-00396-2).
- Pikór E. 2020. Granica państwa na Podkarpaciu w czasie stanu epidemii. Dostępne online: <https://www.bieszczadzki.strazgraniczna.pl/bie/aktualnosci/37216,Granica-panstwa-na-Podkarpaciu-w-czasie-stanu-epidemii.html> (dostęp: 1.04.2021).
- Pires de Mello C.P., Tao X., Kim T.H., Vicchiarelli M., Bulitta J.B., Kaushik A., Brown A.N. 2018. Clinical regimens of favipiravir inhibit zika virus replication in the hollow – fiber infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 62(9), nr art. e00967-18. DOI: [10.1128/aac.00967-18](https://doi.org/10.1128/aac.00967-18).
- Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S., Bonniaud P., Blot M., Tubert-Bitter P., Quantin C. 2021. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 9(3), str. P251–P259. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0).
- Piskorska M. 2021. Suplementacja witaminy D – aktualne zalecenia. Dostępne online: <https://opieka.farm/preparaty/aktualne-zalecenia-racjonalnej-suplementacji-witaminy-d/> (dostęp: 9.04.2021).
- Polska Policja. 2020. Nasza służba w czasie walki z pandemią. Dostępne online: <https://bit.ly/3BH0tAO> (dostęp: 4.08.2022).
- Polityka Zdrowotna. 2019. OECD: w Polsce wydatki na zdrowie to 6,3 proc. PKB. Ile stanowią wydatki publiczne? Dostępne online: <https://www.politykazdrowotna.com/51172,oced-w-polsce-wydatki-na-zdrowie-to-63-proc-pkb-ile-stanowia-wydatki-publiczne> (dostęp: 9.05.2021).
- Pościk A. 2019. Środki ochrony indywidualnej, CIOP. Dostępne online: https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/appmanager/ciop/pl?_nfpb=true&_pageLabel=P17600564961351869251623 (dostęp: 1.04.2021).
- Powiatowe Centrum Zarządzania Kryzysowego w Tarnowie. 2021. Ospa prawdziwa. Dostępne online: <https://pczk.powiat.tarnow.pl/index.php/katalog-zagrozen/ospa-prawdziwa> (dostęp 30.04.2021).
- Prawo.pl / Rynek Zdrowia. 2021. Gigantyczne kolejki karetek przed szpitalami. Powód, to brak centralnej ewidencji łóżek. Dostępne online: <https://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Gigantyczne-kolejki-karetek-przed-szpitalami-Powod-to-brak-centralnej-ewidencji-lozek,220183,8.html> (dostęp: 10.05.2021).

- Proc P. 2020. Nie wolno lekceważyć przeciwnika. *Panaceum* 249(5), str. 10–12.
- Psycholog i Psychiatra Wrocław – SUPER-ego. 2021. Fake newsy, błędy poznawcze, epidemia koronawirusa. Niebezpieczny miks. Dostępne online: <https://www.superego.com.pl/fake-newsy-bledy-poznawcze-epidemia-koronawirusa-niebezpieczny-miks/> (dostęp: 9.05.2021).
- Puls Medycyny. 2021. AstraZeneca obniża skuteczność swojej szczepionki przeciw COVID-19 do 76 proc. Dostępne online: <https://pulsmedycyny.pl/astrazeneca-obniza-skuteczosc-swojej-szczepionki-przeciw-covid-19-do-76-proc-1112126> (dostęp: 12.04.2021).
- Pyrć K. 2015. Ludzkie koronawirusy. *Postępy Nauk Medycznych* 28(4B), str. 48–54.
- Rainska-Giezek T., Pawlik A. 2011. Tocilizumab – antagonist receptoru interleukiny-6 w farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Akademia Medycyny* 4, str. 26–28.
- Rastawicki W., Rokosz-Chudziak N. 2020. Characteristics and assessment of the usefulness of serological tests in the diagnostic of infections caused by coronavirus SARS-CoV-2 on the basis of available manufacturers data and literature review. *Przegląd Epidemiologiczny* 74(1), str. 49–68. DOI: [10.32394/pe.74.11](https://doi.org/10.32394/pe.74.11).
- Raverdeau M., Mills K.H.G. 2014. Modulation of T Cell and Innate Immune Responses by Retinoic Acid. *The Journal of Immunology* 192(7), str. 2953–2958. DOI: [10.4049/jimmunol.1303245](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303245).
- Reardon S. 2021. The Most Worrying Mutations in Five Emerging Coronavirus Variants. Dostępne online: <https://www.scientificamerican.com/article/the-most-worrying-mutations-in-five-emerging-coronavirus-variants/> (dostęp: 7.02.2021).
- Ren S.Y., Wang W.B., Hao Y.G., Zhang H.R., Wang Z.C., Chen, Y.L., Gao R.D. 2020. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World Journal of Clinical Cases* 8(8), str. 1391–1399. DOI: [10.12998/wjcc.v8.i8.1391](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1391).
- Ritchie H., Mathieu E., Rodés-Guiaro L., Appel C., Giattino C., Ortiz-Espina E., Hasell J., McDonald B., Beltekian D., Roser M. 2021. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Dostępne online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (dostęp: 9.05.2021).
- Robinson K.R. 2020. Comparing the Spanish flu and COVID-19 pandemics: Lessons to carry forward. *Nursing Forum* 56(2), str. 350–357. DOI: [10.1111/nuf.12534](https://doi.org/10.1111/nuf.12534).
- Rokicicka-Żuk A. 2022. Lek na COVID-19 już w Polsce – Molnupiravir został dopuszczony do obrotu. Jak działa i dla kogo jest dostępny?. Dostępne online: <https://stronazdrowia.pl/lek-na-covid19-juz-w-polsce-molnupiravir-zostal-dopuszczony-do-obrotu-jak-dziala-i-dla-kogo-jest-dostepny/ar/c14-15851167>.
- Ross A.C. 1996. Vitamin A Deficiency and Retinoid Repletion Regulate the Antibody Response to Bacterial Antigens and the Maintenance of Natural Killer Cells. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 80(3), str. S63–S72. DOI: [10.1006/clin.1996.0143](https://doi.org/10.1006/clin.1996.0143).
- Rowland R.R., Chauhan V., Fang Y., Pekosz A., Kerrigan M., Burton M.D. 2005. Intracellular Localization of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Protein: Absence of Nucleolar Accumulation during Infection and after Expression as a Recombinant Protein in Vero Cells. *Journal of Virology* 79(17), str. 11507–11512. DOI: [10.1128/jvi.79.17.11507-11512.2005](https://doi.org/10.1128/jvi.79.17.11507-11512.2005).
- Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 19 marca 2021 r. w sprawie ustanowienia określonych ograniczeń, nakazów i zakazów z związku z wystąpieniem stanu pandemii. 2021. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000512/O/D20210512.pdf> (dostęp: 21.04.2021).
- Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Sardin J., Burns L.A., Landry M.L. 2010. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* 5(6), nr art. e11088. DOI: [10.1371/journal.pone.0011088](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088).
- Sadanand S.. 2020. Putting smallpox out to pasture. Dostępne online: <https://www.nature.com/articles/d42859-020-00007-6> (dostęp: 1.05.2021)
- Sakowski Ł. 2019. Antyszczepionkowcy kiedyś i dziś. XIX, XX i XXI wiek. Dostępne online: <https://www.totylkoteoria.pl/2019/04/historia-antyszczepionkowcy.html> (dostęp: 9.05.2021).
- Saleem A., Azher M. 2013. The next Pandemic – Tuberculosis: The oldest disease of mankind rising one more time. *British Journal of Medical Practitioners* 6(2), nr art. a615.
- Sande M., van der, Teunis P., Sabel R. 2008. Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS ONE* 3(7), nr art. e2618. DOI: [10.1371/journal.pone.0002618](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002618).

- Santarpia J.L., Rivera D.N., Herrera V.L., Morwitzer M.J., Creager H.M., Santarpia G.W., Crown K.K., Brett-Major D.M., Schnaubelt E.R., Broadhurst M.J., Lawler J.V., Reid St. P., Lowe J.J. 2020. Aerosol and surface transmission potential of SARS-CoV-2. *Scientific Reports* 10(1). DOI: [10.1101/2020.03.23.20039446](https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446).
- Schmidt F. 2021. Diagnoza COVID-19 mimo szczepionki? To możliwe. Dostępne online: <https://p.dw.com/p/3rFMR> (dostęp: 10.05.2021).
- Pacjent.gov.pl. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. 2022. Piąta szczepionka przeciw COVID-19 do wyboru. Dostępne online: <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/piata-szczepionka-przeciw-covid-19-do-wyboru> (dostęp: 7.06.2022)
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. 2020a. Działania służb MSWiA w związku z koronawirusem. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/mswia/dzialania-sluzb-mswia-w-zwiazku-z-koronawirusem> (dostęp: 31.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. 2020b. Pierwszy przypadek koronawirusa w Polsce. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/pierwszy-przypadek-koronawirusa-w-polsce> (dostęp: 25.02.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. 2020c. Zamykamy granice przed koronawirusem. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/koronawirus/zamykamy-granice-przed-koronawirusem> (dostęp: 30.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. 2020d. Zero tolerancji dla nieprzestrzegających zasad bezpieczeństwa. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zero-tolerancji-dla-nieprzestrzegajacych-zasad-bezpieczenstwa> (dostęp: 30.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. 2020f. Informacja Głównego Inspektora Sanitarnego dla uczelni w związku z potencjalnym ryzykiem zakażenia koronawirusem. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/edukacja-i-nauka/informacja-glownego-inspektora-sanitarnego-dla-uczelni-w-zwiazku-z-potencjalnym-ryzykiem-zakazenia-koronawirusem> (dostęp: 30.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. [2021a]. Aktualne zasady. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/koronawirus/aktualne-zasady-i-ograniczenia> (dostęp: 28.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Zdrowia. 2020. Informacje dotyczące produktów wykorzystywanych podczas zwalczania COVID-19. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/informacje-dotyczace-produktow-wykorzystywanych-podczas-zwalczania-covid-19> (dostęp: 18.08.2022).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Nowym Tomysłu. 2021b. Polska dołączy do krajów, w których produkowane są szczepionki przeciw COVID-19. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/psse-nowy-tomysl/polska-dolaczy-do-krajow-w-ktorych-produkowane-sa-szczepionki-przeciw-covid-19> (dostęp: 13.04.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Główny Inspektorat Sanitarny. 2021c. Szczepienie i test, a zwolnienie z kwarantanny wjazdowej. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/gis/szczepienie-i-test-a-zwolnienie-z-kwarantanny-wjazdowej> (dostęp: 29.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. 2021d. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/mswia/mswia> (dostęp: 31.03.2021).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. 2021e. Od kiedy mogę się zaszczepić?. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/szczepimysie/od-kiedy-moge-sie-zaszczepic> (dostęp: 7.06.2022).
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. 2022. Dystans społeczny i maseczki. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/koronawirus/dystans-spoeczny-i-maseczki> (dostęp 11.08.2022).
- Serwis Samorządowy PAP. 2020. Straż miejska znów oddelegowywana do zwalczania epidemii. Dostępne online: <https://samorząd.pap.pl/kategoria/aktualnosci/straz-miejska-znow-oddelegowywana-do-zwalczania-epidemii> (dostęp: 1.04.2021).
- Sharma A., Tiwari S., Deb M.K., Marty J.L. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56(2), nr art. 106054. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106054](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106054).

- Shimizu K., Kondo K., Osugi Y., Negita M., Mase H., Kondo T., Aoki M., Taniguchi K., Shibuya K., Tokuda Y. 2021. Early COVID-19 testing is critical to end the pandemic. *Journal of General and Family Medicine* 22(2), str. 67–69. DOI: [10.1002/jgf2.420](https://doi.org/10.1002/jgf2.420).
- Sieczkowska G. 2019. Ile w Polsce jest pielęgniarzek? Sprawdzamy słowa Kidawy-Błóńskiej. Dostępne online: <https://konkret24.tvn24.pl/zdrowie,110/ile-w-polsce-jest-pielegniarek-sprawdzamy-slowa-kidawy-blonskiej,990593.html> (dostęp: 9.05.2021).
- Sit T., Brackman C.J., Ip S.M., Tam K., Law P., To E., Yu V., Sims L.D., Tsang D., Chu D., Perera R., Poon L., Peiris M. 2020. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 586(7831), str. 776–778. DOI: [10.1038/s41586-020-2334-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5).
- Skegg D., Gluckman P., Boulton G., Hackmann H., Karim S., Piot P., Woopen C. 2021. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 397(10276), str.777–778. DOI: [10.1016/s0140-6736\(21\)00424-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00424-4).
- Smith D.R. 2021. Review a brief history of coronaviruses in Thailand. *Journal of Virological Methods* 289, nr art. 114034. DOI: [10.1016/j.jviromet.2020.114034](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114034).
- Sridhar D., Gurdasani D. 2021. Herd immunity by infection is not an option. *Science* 371(6526), str. 230–231. DOI: [10.1126/science.abf7921](https://doi.org/10.1126/science.abf7921).
- Stanisławski P. 2018. Epidemia ospy prawdziwej we Wrocławiu – dziś mija 55 lat. Dostępne online: <https://www.crazynauka.pl/epidemia-ospy-prawdziwej-we-wroclawiu-dzis-mija-55-lat/> (dostęp: 1.05.2021).
- Stefanoff P. 2021. Co to jest szczepionka? Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wszystko-o-szczepieniach/co-to-jest-szczepionka/>(dostęp 13.04.2021).
- Stefanoff P., Wiczorek M. 2022. Szczepionka przeciw poliomyelitis. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/poliomyelitis/> (dostęp: 3.05.2021).
- Stefańska I., Dzieciatkowski T., Młynarczyk G. 2012. Zakażenia ortomyksowirusami u osób z zaburzeniami odporności. *Postępy Mikrobiologii* 51(2), str. 99–108.
- Stöppler M.C. 2021. Medical Definition of Seroconversion. Dostępne online: <https://www.medicinenet.com/seroconversion/definition.htm> (dostęp: 10.04.2021).
- Stratton K., Gable A., Shetty P., McCormick M. 2001. *Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism*. National Academies Press, Washington. DOI: [10.17226/10101](https://doi.org/10.17226/10101).
- Straż Miejska w Lublinie. 2020. Działania strażników miejskich w czasie pandemii. Dostępne online: <https://www.986.pl/straznicy-w-czasie-epidemii,748.html?Lang=pl> (dostęp: 1.04.2021).
- Stróżyk A. 2020. Pandemia koronawirusa na świecie i w Polsce – kalendarium. Dostępne online: <https://www.medicover.pl/o-zdrowiu/pandemia-koronawirusa-na-swiecie-i-w-polsce-kalendarium,7252,n,192> (dostęp: 29.03.2021).
- Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G.F. 2016. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology* 24(6), str. 490–502. DOI: [10.1016/j.tim.2016.03.003](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003).
- Szczepaniak W. 2020. Koronawirus. Jak wzmocnić swoją odporność na zakażenia. Dostępne online: <https://zdrowie.pap.pl/byc-zdrowym/jak-wzmocnic-swoja-odpornosc-na-zakazenia> (dostęp: 9.04.2021).
- Szczepaniak W. 2021. Suplementy diety – argumenty za i przeciw. Dostępne online: <https://zdrowie.pap.pl/dieta/suplementy-diety-argumenty-za-i-przeciw> (dostęp: 18.08.2022)
- Szymczak M. 2020. Straż pożarna w obliczu pandemii. *W Akcji* (2), str. 24–28.
- Talarek E. 2021. Jak można odróżnić objawy COVID-19 od objawów przeziębienia i grypy? Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-sa-objawy-przeziebienia-grypy-i-covid-19/> (dostęp: 11.02.2021).
- Tamura J., Kubota K., Murakami H., Sawamura M., Matsushima T., Tamura T., Saitoh T., Kurabayashi H., Naruse T. 1999. Immunomodulation by vitamin B12: Augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical and Experimental Immunology* 116(1), str. 28–32. DOI: [10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x).
- Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. 2020. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18(5), str. 1094–1099. DOI: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817).
- Taylor D.B. 2021. A Timeline of the Coronavirus Pandemic. Dostępne online: <https://www.nytimes.com/article/coronavirus-timeline.html> (dostęp: 17.03.2021).

- Telewizja Polska S.A. 2020. Poles leave hospital after 2-week coronavirus observation. Dostępne online: <https://polandin.com/46727935/peles-leave-hospital-after-2week-coronavirus-observation> (dostęp: 25.02.2021).
- The College of Physicians of Philadelphia. 2020. Coronavirus Timeline. Dostępne online: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/coronavirustimeline> (dostęp: 21.02.2021).
- The History of Vaccines. 2018a. Disease Eradication. Dostępne online: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/disease-eradication> (dostęp: 2.05.2021).
- The History of Vaccines. 2018b. History of Anti-vaccination Movements. Dostępne online: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/misconceptions-about-vaccines/history-anti-vaccination-movements#Source2> (dostęp: 8.05.2021).
- The History of Vaccines. 2018c. Polio. Dostępne online: <https://www.historyofvaccines.org/timeline/polio> (dostęp: 3.05.2021).
- City of New York. 2020. Czy to grypa, czy COVID-19? Dostępne online: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/flu/flu-or-covid-19-po.pdf> (dostęp: 11.02.2021).
- Thorn A. 2020. The new mutation of SARS-CoV-2. Dostępne online: <https://insidcorona.net/the-new-mutation-of-sars-cov-2> (dostęp: 7.02.2021).
- Timani K.A., Liao Q., Ye L., Zeng Y., Liu J., Zheng Y., Ye L., Yang X., Lingbao K., Gao J.Y.Z. 2005. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Research* 114(1–2), str. 23–34. DOI: [10.1016/j.virusres.2005.05.007](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.05.007).
- To K.K., Hung I.F., Ip J.D., Chu A.W., Chan W.M., Tam A.R., Fong C.H., Yuan S., Tsoi H.W., Ng A.C., Lee L.L., Wan P., Tso E., To W.K., Tsang D., Chan K.H., Huang J.D., Kok K.H., Cheng V.C., Yuen K.Y. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clinical Infectious Disease* 73(9), str. 2946–2951. DOI: [10.1093/cid/ciaa1275](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275).
- Tok FM / Rynek Zdrowia. 2020. W szpitalach brakuje wszystkiego, od worków na zwłoki, po sprzęt do wspomagania oddychania. Dostępne online: <https://www.rynekzdrowia.pl/Aparatura-i-wyposazenie/W-szpitalach-brakuje-wszystkiego-od-workow-na-zwloki-po-sprzet-do-wspomagania-oddychania,215272,5.html> (dostęp: 20.03.2021).
- Trilla A., Trilla G., Daer C. 2008. The 1918 “Spanish Flu” in Spain. *Clinical Infectious Diseases* 47(5), str. 668–673. DOI: [10.1093/cid/ciaa1275](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275).
- U.S. Food and Drug Administration 2020. COVID-19 Update: FDA Authorizes First Diagnostic Test Where Results Can Be Read Directly From Testing Card. Dostępne online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-authorizes-first-diagnostic-test-where-results-can-be-read-directly-testing-card> (dostęp: 10.04.2021).
- Verma S., Dhanak M., Frankenfield J. 2020. Visualizing droplet dispersal for face shields and masks with exhalation valves. *Physics of Fluids* 32(9), nr art. 091701. DOI: [10.1063/5.0022968](https://doi.org/10.1063/5.0022968).
- Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. 2020. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet* 395(10223), str. 470–473. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30185-9).
- Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. 2020. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 323(18), str.1843–1844. DOI: [10.1001/jama.2020.3786](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786).
- Weber J. 2021. Fake newsy i teorie spiskowe. I świat staje się zrozućniały. Dostępne online: <https://p.dw.com/p/3pls4> (dostęp: 9.05.2021).
- Wernicki P. 2021a. Opóźnione podawanie drugiej dawki szczepionki to szybkie korzyści, ale później może być problem. Dostępne online: <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C86877%2COpoznione-podawanie-drugiej-dawki-szczepionki-szybkie-korzysci-ale-pozniej> (dostęp: 11.05.2021).
- Wernicki P. 2021b. Szczepionka przeciw COVID-19 Johnson & Johnson: charakterystyka. *Puls Medycyny* [online], 16 marca 2021. Dostępne online: <https://pulsmedycyny.pl/szczepionka-przeciw-covid-19-johnson-johnson-charakterystyka-1111174> (dostęp: 12.04.2021).
- Wierzejska R. 2021. Witamina D a COVID-19. Aktualny stan wiedzy. Dostępne online: <https://ncez.pl/abc-zywienia-zasady-zdrowego-zywienia/witamina-d-a-covid-19-aktualny-stan-wiedzy> (dostęp: 9.04.2021).
- Wise J. 2020. Covid-19 and thrombosis: what do we know about the risks and treatment? *BMJ (Clinical research ed.)* 369, nr art. m2058. DOI: [10.1136/bmj.m2058](https://doi.org/10.1136/bmj.m2058).
- Wise J. 2021a. Covid-19: Convalescent plasma may cut deaths in patients not on ventilation, study indicates. *BMJ (Clinical research ed.)* 372, nr art. n130. DOI: [10.1136/bmj.n130](https://doi.org/10.1136/bmj.n130).

- Wise J. 2021b. Covid-19: Pfizer BioNTech vaccine reduced cases by 94% in Israel, shows peer reviewed study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, nr art. n567. DOI: [10.1136/bmj.n567](https://doi.org/10.1136/bmj.n567).
- Wojtasiński Z. 2020. Ekspert: koronawirus i wirus grypy nie mogą się połączyć, ale mogą to zrobić koronawirusy. Dostępne online: <https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C83916%2C%20ekspert-koronawirus-i-wirus-grypy-nie-moga-sie-polaczyc-ale-moga-zrobic> (dostęp: 20.04.2021).
- Wolfe R.M., Sharp L.K. 2002. Anti-vaccinationists past and present. *British Medical Journal* 325(7361), str. 430–432. DOI: [10.1136/bmj.325.7361.430](https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.430).
- World Health Federation. 2020. COVID-19 Transmission. Dostępne online: <https://www.world-heart-federation.org/resources/covid-19-transmission/> (dostęp: 15.02.2021).
- World Health Organization. 2014. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Dostępne online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=41AA684FB64571CE8D8A453C4F2B2096?sequence=1 (dostęp: 29.02.2021).
- World Health Organization. 2019. *World Health Organization Model List of Essential Medicines*. Genewa, WHO, wyd. 21, str. 119–134. Dostępne online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf> (dostęp: 25.08.2022).
- World Health Organization. 2020a. Breastfeeding and COVID-19. Dostępne online: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19> (dostęp 1.03.2021).
- World Health Organization. 2020b. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 204. Dostępne online: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200811-covid-19-sitrep-204.pdf> (dostęp: 23.03.2021).
- World Health Organization. 2020c. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. Dostępne online: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation> (dostęp: 27.02.2021).
- World Health Organization. 2020d. Mask use in the context of COVID-19. Dostępne online: [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak) (dostęp: 28.02.2021).
- World Health Organization. 2020e. Novel Coronavirus (2019 n-CoV). *Twitter*, 21.01.2020, 10:41. Dostępne online: <https://twitter.com/WHO/status/1219736700093632513?s=20> (dostęp: 21.02.2021).
- World Health Organization. 2021. Coronavirus disease (COVID-19). Similarities and differences with influenza. Dostępne online: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza> (9.08.2022).
- Worldometers.info. 2022a. Age, Sex, Existing Conditions of COVID-19 Cases and Deaths. Dostępne online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/> (dostęp: 10.08.2022).
- Worldometers.info. 2022b. India. Dostępne online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/india/> (20.08.2022).
- Worldometers.info. 2022c. Poland. Dostępne online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/poland/> (dostęp: 10.08.2022).
- Wójcicka K., Klinger K.. 2020. Pandemia ma skutki nie tylko zdrowotne. Trzy scenariusze rozwoju sytuacji. *Dziennik. Gazeta prawna* [online], 19 maja 2022. Dostępne online: <https://www.gazetaprawna.pl/wiadomosci/kraj/artykuly/8421066.covid-19-pandemia-ma-skutki-nie-tylko-zdrowotne.html> (dostęp 7.06.2022).
- Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L, Holmes E.C., Zhang Y.Z. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579(7798), str. 265–269. DOI: [10.1038/s41586-020-2008-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3).
- Wu Z., McGoogan J.M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323(13), str. 1239–1242. DOI: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).

- Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. 2020. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science* 12(1), nr art. 8. DOI: [10.1038/s41368-020-0074-x](https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x).
- Yang G. 2022. If you're still waiting for herd immunity for COVID-19, it's time to move on: Experts. Dostępne online: <https://abcnews.go.com/Health/youre-waiting-herd-immunity-covid-19-time-move/story?id=84910302> (dostęp: 8.06.2022).
- Yang P., Seale H., MacIntyre C.R., Zhang H., Zhang Z., Zhang Y., Wang X., Li X., Pang X.Q.W. 2011. Mask-wearing and respiratory infection in healthcare workers in Beijing, China. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 15(2), str. 102–108. DOI: [10.1016/s1413-8670\(11\)70153-2](https://doi.org/10.1016/s1413-8670(11)70153-2).
- Yang W., Petkova E., Shaman J. 2014. The 1918 influenza pandemic in New York City: age-specific timing, mortality, and transmission dynamics. *Influenza and other Respiratory Viruses* 8(2), str. 177–188. DOI: [10.1111/irv.12217](https://doi.org/10.1111/irv.12217).
- Yoshii K., Hosomi K., Sawane K., Kunisawa J. 2019. Metabolism of dietary and microbial vitamin b family in the regulation of host immunity. *Frontiers in Nutrition* 6, nr art. 48. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. 2012. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine* 367(19), str. 1814–1820. DOI: [10.1056/nejmoa1211721](https://doi.org/10.1056/nejmoa1211721).
- Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. 2022. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce. Dostępne online: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (dostęp: 10.02.2021).
- Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. 2020. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 369, nr art. m1443. DOI: [10.1136/bmj.m1443](https://doi.org/10.1136/bmj.m1443).
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 382(8), str.727–733. DOI: [10.1056/nejmoa2001017](https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017).
- Zieliński A., Poznańska A. [2013]. Słowniczek terminów epidemiologicznych. *Przegląd Epidemiologiczny* [online]. Dostępne online: <http://www.przglepidemiol.pzh.gov.pl/slowniczek-terminow-epidemiologicznych> (dostęp: 4.02.2021).
- Zucman N., Uhel F., Descamps D., Roux D., Ricard J.D. 2021. Severe Reinfection With South African Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variant 501Y.V2. *Clinical Infectious Diseases* 73(10), str. 1945–1946. DOI: [10.1093/cid/ciab129](https://doi.org/10.1093/cid/ciab129).
- Żuradzki T. 2021. Niewiedza, pułapki myślenia i zaufanie do nauki: dlaczego część ludzi nie chce się szczepić przeciw Covid-19? Dostępne online: <http://filozofiauwpraktyce.pl/niewiedza-pulapki-myslenia-i-zaufanie-do-nauki-dlaczego-czesc-ludzi-nie-chce-sie-szczepic-przeciw-covid-19/> (dostęp: 8.05.2021).

