

Koronawirusy – niewidzialne zagrożenie o globalnym zasięgu¹

Coronaviruses – an invisible threat with a global reach

dr inż. AGATA STOBNICKA-KUPIEC

<https://orcid.org/0000-0003-1212-0651>

prof. dr hab. n. med. RAFAŁ L. GÓRNY

<https://orcid.org/0000-0001-5703-5835>

dr n. tech. MAŁGORZATA GOŁOFIT-SZYMCZAK

<https://orcid.org/0000-0003-1463-404X>

dr n. tech. ANNA ŁAWNICZEK-WAŁCZYK

<https://orcid.org/0000-0001-8234-340X>

dr hab. n. med. MARCIN CYPROWSKI

<https://orcid.org/0000-0001-6704-4567>

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

Streszczenie

Koronawirusy są przyczyną wielu chorób ludzi i zwierząt. Od momentu pierwszych obserwacji *Beaudette'a* i *Hudsona* w 1933 r., opisujących „zadyszkę kurczaków” jako śmiertelną chorobę układu oddechowego (*Beaudette, Hudson* 1933; 1937), aż po czasy współczesne zdominowane informacjami o światowej pandemii COVID-19, znaczenie tej grupy drobnoustrojów dla zdrowia i bezpieczeństwa zarówno populacji generalnej, jak i pracujących nabiera coraz większego znaczenia. Stosowane dziś nowoczesne metody analizy molekularnej oraz coraz bardziej precyzyjne rozpoznanie reakcji immunologicznych związanych z działaniem patogenów z tej grupy pozwala nie tylko na pełniejsze zrozumienie biologii koronawirusów, ale i na poznanie patogenyzy wywołanych przez nie chorób. W artykule opisano systematykę rodziny *Coronaviridae*, scharakteryzowano budowę wirionu i sposoby jego namnażania się, przedstawiono metodykę badań próbek klinicznych i środowiskowych na obecność w nich koronawirusów oraz opisano patogenność tej grupy drobnoustrojów wraz z krótką charakterystyką największych epidemii, których przyczyną były wirusy SARS i MERS. W artykule szczególną uwagę poświęcono wirusowi SARS-CoV-2, który jest odpowiedzialny za mającą obecnie miejsce światową pandemię, zapoznając czytelnika nie tylko ze skutkami zdrowotnymi zakażenia wywołanego przez ten koronawirus, ale i opisując działania stosowane w profilaktyce przeciwwirusowej, przedstawiając prace związane z opracowywaniem szczepionek przeciw temu koronawirusowi i charakteryzując zagrożenia wywołane jego obecnością w najbardziej narażonych sektorach gospodarki.

Słowa kluczowe: koronawirusy, SARS-CoV-2, środowisko pracy, diagnostyka, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Coronaviruses are causative agent of many human and animal diseases. Since the first observations made by *Beaudette* and *Hudson* in 1933, describing “gaspig disease” of chickens as a deadly respiratory disease, to modern times dominated by information about the global COVID-19 pandemic, the importance of this group of pathogens for the health and safety of both the general and the working populations has been constantly growing. Nowadays,

¹ Publikacja opracowana na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020–2022 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Numer projektu: II.PB.09.

the modern methods of molecular analysis and precise recognition of immunological reactions related to the activity of pathogens from this group allow not only a more complete understanding of the biology of coronaviruses, but also the pathogenesis of the diseases caused by them. This article describes the taxonomy of *Coronaviridae* family, characterizes the structure of the virion and methods of its multiplication, presents the methodology of clinical and environmental samples testing used to confirm the presence of coronaviruses, and describes the pathogenicity of this group of microorganisms along with a brief description of the largest epidemics caused by SARS and MERS coronaviruses. A special emphasis in this paper is given to SARS-CoV-2 coronavirus, which is responsible for the currently observed global pandemic, familiarizing the potential readers with the health effects of infection caused by this virus, activities used in antiviral prophylaxis, works related to the development of vaccines and the risk caused by its presence in the most vulnerable sectors of the economy.

Key words: coronaviruses, SARS-CoV-2, occupational environment, diagnostic, health sciences, environmental engineering.

1. TAKSONOMIA RODZINY CORONAVIRIDAE

Koronawirusy rodziny *Coronaviridae* są sklasyfikowane w królestwie *Riboviria* (*Orthornavirae*) i należą do typu *Pisuviricota*, klasy *Pisonivirecetes*, rzędu *Nidovirales* w podrzędzie *Cornidovirineae*. Rodzina *Coronaviridae* została utworzona w klasyfikacji taksonomicznej przez Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów (ang. *International Committee of Taxonomy of Viruses*, ICTV) w 1975 r. (Weiss, Navas-Martin 2005). Aktualną (marzec 2020 r.) klasyfikację wirusów należących do tej rodziny, ustaloną przez ICTV, przedstawiono w tabeli 1. Do rodziny *Coronaviridae* zaliczamy obecnie dwie podrodziny: *Letovirinae* i *Orthocoronavirinae*. Pierwsza z nich obejmuje jeden rodzaj *Alphaletovirus*, do którego należy tylko jeden gatunek. Z kolei podrodzina *Orthocoronavirinae* dzieli się na cztery rodzaje: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* oraz *Gammacoronavirus*, zawierające odpowiednio 14, 5, 3 oraz 3 podrodzaje i gromadzące łącznie 45 gatunków koronawirusów (Abramczuk i in. 2017; AVMA 2020; Gorbalenya i in. 2020; Weiss, Navas-Martin 2005; Zawilińska, Szostek 2020).

Analizy przeprowadzone metodą tzw. zegara molekularnego pozwoliły stwierdzić, że „praprzodek” tej grupy wirusów pojawił się około 8100 r. p.n.e., a beta-, delta-, gamma- i alfakoronawirusy pojawiły się odpowiednio około 3300, 3000, 2800 i 2400 r. p.n.e. O przyporządkowaniu do poszczególnych podgrup decyduje rodzaj receptorów wykorzystywanych przez koronawirusy w procesie wnikania do komórki żywiciela oraz różnice genetyczne pomiędzy ich gatunkami. Należy jednak zaznaczyć, że drzewa filogenetyczne genomu i sekwencji aminokwasów nie zapewniają tu wyraźnych linii rozgraniczających

między rodzajem koronawirusa, linią (podgrupą), żywicielem i układem narządów dotkniętych chorobą (AVMA 2020; Zawilińska, Szostek 2020).

Początkowo klasyfikacja koronawirusów opierała się w dużej mierze na serologicznych (krzyżowych) reaktywnościach na wirusowe białko kolca (białko szczytowe S), ale obecnie jest ona wynikiem analiz porównawczych sekwencji białek replikacyjnych. Wybór białek i metod ich analizy na potrzeby taksonomii tej grupy wirusów ewoluował stopniowo od początku obecnego wieku. Utworzona przy ICTV Grupa Badawcza ds. Koronawirusów (ang. *Coronavirus Study Group*) analizuje obecnie w tym celu domeny replikacyjne genomu 3CLpro, NiRAN, RdRp, ZBD i HEL1, czyli o dwie domeny mniej niż wykorzystywano w analizach przeprowadzonych w latach 2009-2015. Zgodnie z obecną wiedzą te pięć podstawowych domen jest jedynymi zachowanymi we wszystkich wirusach z rzędu *Nidovirales* (Gorbalenya i in. 2020; Saberi i in. 2018). Są one zatem wykorzystywane do klasyfikacji przez wszystkie grupy badawcze nidowirusów przy ICTV. Od 2011 r. klasyfikacja koronawirusów i innych nidowirusów jest wspomagana przez oprogramowanie DivErsity pARTitioning by hieRarchical Clustering (DEmARC), które definiuje stosowne taksony. Warto w tym miejscu podkreślić, że zaangażowanie wszystkich sekwencji genomu koronawirusa dostępnych w czasie analizy pozwala na określenie kryteriów demarkacji dla całej rodziny w obrębie jej systematyki, w tym gatunków, niezależnie od wielkości analizowanej próbki czy to jednego, czy setek wirusów (Gorbalenya i in. 2020).

Tabela 1.

Klasyfikacja wirusów z rodziny Coronaviridae według Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów (ang. International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV)

Podrodzina	Rodzaj	Podrodzaj	Gatunek	Skrót nazwy	Numer akcesyjny	Nosiciel	Znaczenie jako czynnik odzwierzęcy dla człowieka	
<i>Letovirinae</i>	<i>Alpha-letovirus</i>	<i>Milecovirus</i>	letowirus wąskopysków 1	MLeV	–	ptaki	nie	
<i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Alpha-coronavirus</i>	<i>Colacovirus</i>	koronawirus nietoperzy CDPHE15	BtCoV-CDPHE15	NC_022103.1	nietoperze	nie	
		<i>Decacovirus</i>	koronawirus nietoperzy HKU10	BtCoV-HKU10	NC_018871.1	nietoperze	nie	
			alfakoronawirus podkowca dużego HuB-2013	BtRfCoV-HuB13	KJ473807.1	nietoperze	nie	
		<i>Duvinacovirus</i>	ludzki koronawirus 229E	HCoV-229E	NC_002645.1	człowiek	nie	
		<i>Luchacovirus</i>	koronawirus Rn szczura z Lucheng	LRNV	NC_032730.1	szczury	nie	
		<i>Minacovirus</i>	koronawirus fretki	FRCoV	NC_030292.1	fretki	nie	
			koronawirus norek 1	MCoV	NC_023760.1	norki	nie	
		<i>Minunacovirus</i>	koronawirus podkasańca 1	BtMiCoV-1	EU420138.1	nietoperze	nie	
			koronawirus podkasańca HKU8	BtMiCoV-HKU8	EU420139.1	nietoperze	nie	
		<i>Mytacovirus</i>	koronawirus nietoperza płetwiastego Sax-2011	BtMy-Sax11	NC_028811.1	nietoperze	nie	
		<i>Nyctacovirus</i>	alfakoronawirus borowca karłowatego S.C.-2013	BtNy-Sc13	NC_028833.1	nietoperze	nie	
		<i>Pedacovirus</i>	wirus epidemicznej biegunki prosiąt	PEDV	NC_003436.1	świnie	nie	
			koronawirus ciemno-lubka 512	BtScCoV-512	NC_009657.1	nietoperze	nie ustalono	
		<i>Rhinacovirus</i>	koronawirus podkowca HKU2	BtRhCoV-HKU2 (SADS)	NC_009988.1	nietoperze, świnie	tak	
		<i>Setracovirus</i>	ludzki koronawirus NL63	Hcov-NL63	NC_005831.2	człowiek	nie	
			koronawirus nietoperza pokrewny szczepowi NL-63 BtKYNL63-9b	BtKYNL63	NC_032107.1	nietoperze	nie	
		<i>Tegacovirus</i>	alfakoronawirus 1	TGEV	NC_038861.1	świnie	nie	
				CCoV	KP_849472.1	psy	nie	
				FeCoV	JQ_408980.1	koty	nie	
		<i>Beta-coronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	betakoronawirus 1	HCoV-OC43	NC_006213.1	człowiek	nie
					BCoV	NC_003045.1	woły	nie
					ECoV	EF_446615.1	konie	nie

cd. tab. 1.

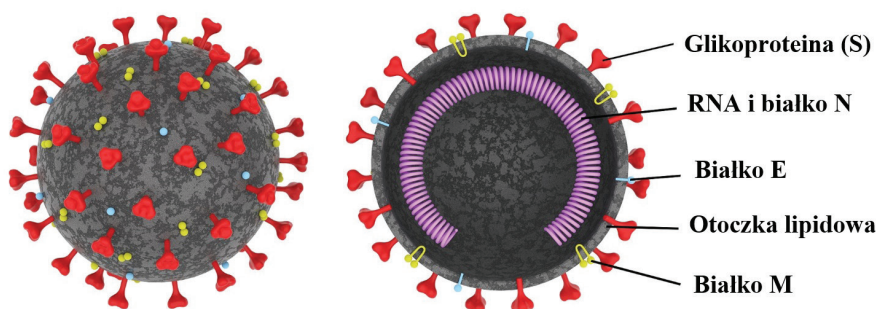
Podrodzina	Rodzaj	Podrodzaj	Gatunek	Skrót nazwy	Numer akcesyjny	Nosiciel	Znaczenie jako czynnik odzwierzęcy dla człowieka	
			koronawirus szczura chińskiego HKU24	RtCoV-HKU24	NC_026011.1	szczury	nie	
			ludzki koronawirus HKU1	HCoV-HKU1	NC_006577.2	człowiek	nie	
			koronawirus myszy	MHV	NC_001846.1	myszy	nie	
			koronawirus królika HKU14	RbCoV-HKU14	JN_874559	króliki	nie	
		<i>Hibecovirus</i>		Hp-beta-koronawirus nietoperzy Zhejiang2013	BtHpCoV-ZJ13	NC_025217.1	nietoperze	nie
		<i>Merbecovirus</i>		koronawirus jeży 1	EriCoV-1	NC_039207.1	jeże	nie
				koronawirus bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej	MERS-CoV	NC_019843.3	człowiek, wielbłądy, nietoperze	tak
				koronawirus karlika HKU5	BtPiCoV-HKU5	NC_009020.1	nietoperze	nie
				koronawirus bambusika HKU4	BtTyCoV-HKU4	NC_009019.1	nietoperze	nie
		<i>Nobecovirus</i>		koronawirus rudawca GCCDC1	BtRoCoV-GCCDC1	NC_030886.1	nietoperze	nie
				koronawirus rudawca HKU9	BtRoCoV-HKU9	MG762674.1	nietoperze	nie
		<i>Sarbecovirus</i>		koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego	SARS-CoV-1	NC_004718.3	człowiek, cywety palmowe, nietoperze	tak
			Niesklasyfikowane betakoronawirusy	koronawirus łuskowca	Pangolin-CoV	NA_606875.1	łuskowce	nie
		<i>Gamma-coronavirus</i>	<i>Cegacovirus</i>	koronawirus białugi SW1	BWCoV-SW1	NC_010646.1	walenie	nie
			<i>Igacovirus</i>	koronawirus ptasi	IBV	NC_001451.1	ptaki	nie
		<i>Delta-coronavirus</i>	<i>Andecovirus</i>	koronawirus świstuna HKU20	WiCoV-HKU20	NC_016995.1	ptaki	nie
			<i>Buldecovirus</i>	koronawirus bilbila HKU11	BuCoV-HKU11	NC_011547.1	ptaki	nie
				koronawirus HKU15	PoCoV-HKU15	NC_039208.1	świnie	nie
				koronawirus mniszki białorzutnej HKU13	MuCoV-HKU13	NC_011550.1	ptaki	nie
				koronawirus szklarnika HKU16	WECov-HKU16	NC_016991.1	ptaki	nie
<i>Herdecovirus</i>	koronawirus ślepowrona HKU19		NHCoV-HKU19	NC_016994.1	ptaki	nie		
<i>Moordecovirus</i>	koronawirus maury zwyczajnej HKU21		CMCoV-HKU21	NC_016996.1	ptaki	nie		

2. BUDOWA KORONAWIRUSÓW I SPOSÓB ICH NAMNAŻANIA SIĘ

Nazwa „koronawirus” została po raz pierwszy zaproponowana w 1968 r. Inspiracją do jej utworzenia był zaobserwowany w mikroskopie elektronowym charakterystyczny wygląd wirionu, czyli pojedynczej, kompletnej cząstki wirusowej, z wystającymi z jego powierzchni maczugowa-

tymi bądź kulistymi wypustkami białkowymi w obrazie mikroskopowym przypominającymi swym kształtem koronę słoneczną (Tyrrell i in. 1968). Wygląd i budowę wirionu koronawirusa na przykładzie SARS-CoV-2 przedstawiono schematycznie na rysunku 1.

SARS-CoV-2



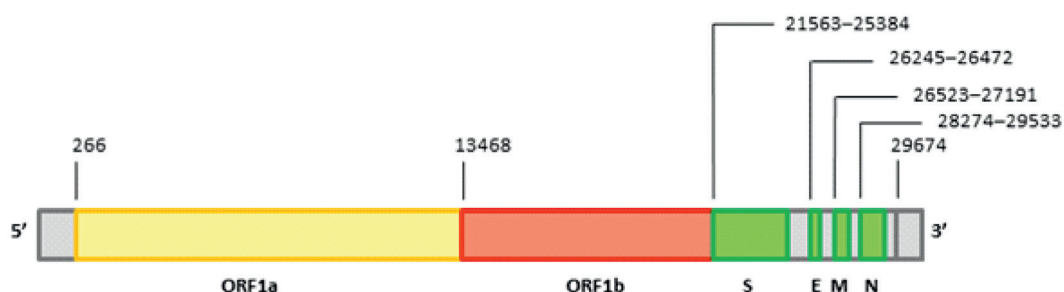
Rys. 1. Schemat budowy wirionu koronawirusa na przykładzie SARS-CoV-2

Koronawirusy to wirusy otoczkowe, których wiriony cechuje pleomorfizm, czyli różnokształtność. Ich średnica wynosi zwykle około 125 nm, choć może wahać się 60 ÷ 220 nm. Koronawirusy zawierają jednoniciowe, niesegmentowane RNA o dodatniej polarności (+ssRNA). Są drobno-ustrojami o jednym z największych dotychczas zidentyfikowanych genomów wśród RNA wirusów, o długości około 25 000 ÷ 32 000 nukleotydów (25 ÷ 32 kb). RNA genomu jest powiązane z podstawowym białkiem nukleokapsydu (N), tworząc spiralny heliks. Białko N pełni dwie funkcje, tj. chroni cząsteczkę RNA oraz aktywnie uczestniczy w modyfikacji procesów komórkowych i replikacji wirusa. Błony wszystkich koronawirusów zawierają też co najmniej trzy białka: szczytowe, osłonkowe i błonowe. Białko szczytowe (białko strukturalne, białko kolca, S), jest glikoproteiną odpowiedzialną za interakcję z receptorem na powierzchni komórek. Kolce zawierają w swoich górnych częściach glikoproteinę S-1, która łącząc się z receptorem ACE2 (enzymem konwertującym angiotensynę 2), pomaga koronawirusowi w wiązaniu się z powierzchnią komórek gospodarza, podczas gdy transbło-

nowa proteaza serynowa typu II (TMPRSS2) i glikoproteina S-2 (znajdująca się w dolnych częściach kolców) umożliwiają mu wejście do tych komórek. Po przedostaniu się w ten sposób do organizmu, koronawirus może zaatakować inne komórki, w których są receptory ACE2, powodując uszkodzenia m.in. serca czy nerek. Z kolei wysoce hydrofobowe białko otoczki (białko osłonkowe, białko płaszcz, E), odpowiada m.in. za formowanie wirionów. W końcu białko błonowe (białko membranowe, matriks, M), mające N-końcową ektodomenę i cytoplazmatyczny ogon, jest głównym białkiem macierzy wirusa. Niektóre gatunki koronawirusów, np. betakoronawirusy z podgrupy A, mają dodatkowe dimeryczne białko błonowe – esterazę hemaglutyniny (HE), która poprawia zdolność wirusa do rozprzestrzeniania się i wnikania przez błony śluzowe, mając znaczenie w patogenezie wirusa *in vivo* (jest odpowiedzialna za odcinanie receptora komórkowego, co ułatwia wejście wirusa do komórki), (Abramczuk i in. 2017; Dhama i in. 2020; Domingo i in. 2020; Lan i in. 2020; Pyrc 2015; Weiss, Navas-Martin 2005; Zawilińska, Szostek 2020).

Genomy wszystkich koronawirusów mają podobną strukturę (rys. 2.). Można w nich wyróżnić 6 otwartych ramek odczytu (ORF), w których zawarte są informacje dla 15 ÷ 16 białek niestrukturalnych potrzebnych do replikacji i transkrypcji, 4 ÷ 5 białek strukturalnych oraz 1 ÷ 9 białek pomocniczych. Koniec 5' o długości około 20 ÷ 22 kb, zakończony metylowaną czapką, niesie gen replikazy, który koduje liczne aktywności enzymatyczne. Produkty genów replikazy są zakodowane w dwóch bardzo dużych otwartych ramkach odczytu, ORF 1a i 1b, które ulegają translacji do dwóch dużych polipeptydów, pp1a i pp1ab, poprzez mechanizm przesunięcia ramki z udziałem struktury pseudowęzłów utworzonej przez genomowy RNA. Białka strukturalne są kodowane (w kolejności S, E, M i N) na końcu 3' o długości około 10 kb, stanowiącym około 1/3 genomu i zwieńczonym poliadenylovanym (poliA) ogonkiem. Są tu też kodo-

wane specyficzne białka pomocnicze. Gdy białko HE ulega ekspresji, jest kodowane w regionach od 5' do S. W genomie na obu końcach, tj. 5' i 3', istnieją też nieulegające translacji regiony, które jak się uważa, oddziałują z białkami gospodarza i być może wirusowymi w celu kontrolowania replikacji RNA, co obejmuje syntezę nici RNA o dodatniej i ujemnej polarności. Podobnie na początku miejsc transkrypcji znajdują się konserwatywne sekwencje dla każdego z wielu subgenomowych mRNA. Nazywane są one sekwencjami regulatorowymi transkrypcji (wcześniej znane jako sekwencje międzygenowe), (Abramczuk i in. 2017; Bredenbeek i in. 1990; Brian, Baric 2005; Chen i in. 2020; Fehr, Perlman 2015; Gorbalenya 2001; Ksiazek i in. 2003; Lee i in. 1991; Perlman, Netland 2009; Snijder i in. 2016; Ujike, Taguchi 2015; Weiss, Navas-Martin 2005; Zawilińska, Szostek 2020).



Rys. 2. Schemat budowy genomu koronawirusa na przykładzie SARS-CoV-2

Zakażenie rozpoczyna się, gdy wirus dostanie się do komórki gospodarza, a białko S przyłączy do komplementarnego receptora tej komórki. Wywołuje to zmianę konformacyjną w kolcu S, który następnie pośredniczy w fuzji błon wirusa i komórki, co skutkuje uwolnieniem nukleokapsydu do komórki. Za pomocą białka S koronawirus wiąże się z cząsteczkami błony komórkowej, takimi jak aminopeptydaza N. Wirusy, które mają białko błonowe HE, mogą również wiązać się z kwasem N-acetyleneuraminowym błony komórkowej służącym jako współreceptor. Po przyłączeniu się białka S enzym proteolityczny komórki gospodarza rozszczepia i aktywuje makrocząsteczkę kolca przyłączonego do receptora. W zależności od dostępnego enzymu proteolitycznego komórki gospodarza rozszczepienie i aktywacja umożliwiają wejście wirusa do komórki dzięki endocytozie lub bezpośredniej fuzji otoczki wirusowej z błoną gospodarza. Jak dotąd

nie jest w pełni jasne, czy wirus przedostaje się do komórki gospodarza poprzez fuzję wirusa i błony komórkowej, czy też przez endocytozę za pośrednictwem receptora, ponieważ wirus jest wbudowywany przez endosom, który następnie jest zakwaszany przez pompy protonowe. W takim przypadku wirus musi uniknąć zniszczenia i przenieść się do lizosomu. Po wejściu wirusa do komórki koniec 5' genomu, tj. ramki ORF 1a i 1b, ulega translacji do polipeptydów pp1a i pp1ab (do pp1ab poprzez mechanizm przesunięcia ramki, który występuje z dużą częstotliwością, tj. 25 ÷ 30%). ORF 1a koduje jedną lub dwie proteazy podobne do papainy (PLpro lub PLP) i pikornawirusa 3C (3CLpro), przetwarzające pp1a i pp1ab w dojrzałe białka replikazy. W domenie X ORF 1a jest również kodowana (przypuszczalna) aktywność ADP-rybozy 1"-fosfatazy. Natomiast zakodowane w ORF 1b i przetworzone z pp1ab są: zależna od RNA polimeraza RNA (RdRp)

i helikaza, a także inne aktywności enzymatyczne, w tym prawdopodobnie 3'-5' egzonukleaza, poli(U)-specyficzna endorybonukleaza i zależna od S-adenozylometioniny ryboza 2'-O-metylotransferaza. Dodatkowa (domniemana) aktywność enzymatyczna w postaci cyklicznej fosfodiesterazy jest kodowana w ORF 2a. Przypuszcza się, że te liczne aktywności enzymatyczne odgrywają rolę w metabolizmie RNA koronawirusa i (lub) w zakłócaniu procesów zachodzących w komórkach gospodarza. Mechanizm syntezy grupy RNA o dodatniej i ujemnej nici obejmuje unikalny, nieciągły mechanizm transkrypcji, który nie jest do końca poznany. Uważa się, że synteza subgenomowego mRNA jest regulowana przez sekwencje regulujące transkrypcję obecne w genomie RNA w miejscach rozpoczęcia transkrypcji dla każdego mRNA. Ponieważ koronawirusy mają jednoniciowe RNA o dodatniej polarności, mogą bezpośrednio wytwarzać swoje białka i nowe genomy w cytoplazmie. Początkowo wirus syntetyzuje polimerazę RNA, która rozpoznaje i wytwarza tylko wirusowe RNA. Ten

enzym syntetyzuje nic o ujemnej polarności przy użyciu nici dodatniej jako szablonu. Następnie ta ujemna nic służy jako szablon do transkrypcji mniejszych subgenomowych dodatnich RNA, które są używane do syntetyzowania wszystkich innych białek. Ponadto ta ujemna nic służy do replikacji nowych genomów o dodatniej nici RNA. Białko N wiąże genomowy RNA, a białko M integruje się z błoną retikulum endoplazmatycznego, podobnie jak białka otoczki S i HE. Po związaniu nukleokapsydy ze spiralnie skręconym RNA pączkują do światła retikulum endoplazmatycznego i są otaczone jego błoną. To potomstwo wirusa jest ostatecznie transportowane przez pęcherzyki Golgiego do błony komórkowej i uwalniane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej (Bredenbeek i in. 1990; Brian, Baric 2005; Gorbalenya 2001; Hafeez i in. 2020; Ivanov i in. 2004; Lee i in. 1991; Lundin i in. 2014; Perlman, Netland 2009; Pyrc i in. 2007; Snijder i in. 2016; Ujike, Taguchi 2015; Weiss, Navas-Martin 2005; Zawilińska, Szostek 2020; Ziebuhr 2005; Ziebuhr i in. 2001).

3. TRWAŁOŚĆ WIRUSÓW W ŚRODOWISKU

Stabilność oraz zachowanie właściwości infekcyjnych wirusów w środowisku uwarunkowane są wieloma czynnikami, wynikającymi zarówno z charakterystyki samych wirusów (m.in. przynależności taksonomicznej, rodzaju materiału genetycznego, obecności lub braku otoczki), jak i czynników zewnętrznych. W powietrzu i na powierzchniach na cząstki wirusowe oddziałuje szereg czynników fizycznych, takich jak temperatura, wilgotność, pH, promieniowanie UV czy stopień porowatości podłoża. W środowisku wewnątrz zarówno promieniowanie UV, jak i pH powierzchni mają ograniczony wpływ na cząstki wirusowe, podczas gdy temperatura i wilgotność względna mogą odgrywać znaczącą rolę w ich stabilności, choć jednoczesny wpływ tych czynników jest trudny do oszacowania (Memarzadeh 2012). Z kolei na zewnątrz budynków światło słoneczne może stanowić kluczowy czynnik dezaktywujący wiriony, co znacznie zmniejsza ryzyko zakażenia na otwartej przestrzeni (Ratnesar-Shumate i in. 2020).

Według Choi i in. (2014) wirusy posiadające w swoim genomie jednoniciowe RNA, takie

jak koronawirusy, są bardziej podatne na degradację pod wpływem wysokiej temperatury niż te z dwuniciowym DNA. Według niektórych autorów stabilność wirionów i ich zdolność do infekcji może zwiększać się lub zmniejszać w zależności od liczby drobnoustrojów obecnych na powierzchni (Boone, Gerba 2007; 2010). Komórki bakteryjne i grzybowe mogą w stosunku do wirusów wykazywać działanie ochronne, zabezpieczając je przed wysuszeniem czy działaniem środków dezynfekcyjnych. Niemniej oddziaływanie bakteryjnych proteaz i enzymów grzybowych może powodować degradację cząstek wirusowych na powierzchniach (Boone, Gerba 2007; Sobsey, Meschke 2003). Według Abad i in. (1994) w porównaniu do powierzchni porowatych większą stabilność cząstek wirusowych obserwowano w przypadku powierzchni gładkich, takich jak plastik, szkło czy stal nierdzewna. W tabeli 2. przedstawiono stabilność na powierzchniach wirusów powodujących infekcje układu oddechowego.

Tabela 2.

Stabilność na powierzchniach wirusów powodujących infekcje układu oddechowego (van Doremalen i in. 2020; Kramer i in. 2006)

Typ wirusa	Stabilność na powierzchniach
Wirus SARS-CoV-2	4 ÷ 72 h
Inne wirusy z grupy SARS (SARS-CoV-1, MERS)	72 ÷ 96 h
Pozostałe wirusy z rodziny <i>Coronaviridae</i>	3 h
Wirus grypy	1 ÷ 2 dni
Wirus Coxsackie	> 2 tyg.
Rinowirus	2 h ÷ 7 dni
Wirus RSV (wirus syncytialny)	do 6 h

Wirus SARS-CoV-2, podobnie jak pozostałe koronawirusy i inne patogeny układu oddechowego, rozprzestrzenia się drogą kropelkową. Wiriony SARS-CoV-2 obecne są w płwocinie, cieczy łzowej oraz wydzielinie z nosa i gardła. W związku z tym jako aerozole zawierające wiriony zagregowane z kropelkami płynów ustrojowych i wydzieliną z jamy nosowo-gardłowej z łatwością emitowane są do środowiska podczas kaszlu, kichania, silnego wydechu, śmiechu czy głośnej rozmowy (Xia i in. 2020). Według dostępnych danych podczas kaszlu do powietrza może zostać wyemitowane do 2 100, a w trakcie rozmowy ponad 6 700 kropelek śliny, które tworzą aerozol biologiczny (Chao i in. 2009; Xie i in. 2009). Choć wirusy mogą być obecne w powietrzu jako pojedyncze wiriony, to wykazują silną tendencję do szybkiej agregacji (Hogan i in. 2005; Verreault i in. 2008). Wirusy zagregowane z większymi cząstkami (< 300 nm) odznaczają się większą stabilnością niż pojedyncze wiriony (Alonso i in. 2015; Anderson i in. 2017; Zuo i in. 2013). Jak podaje van Doremalen i in. (2020), stabilność wirusa SARS-CoV-2 w powietrzu wynosi co najmniej 3 h. W zależności od panującej wilgotności względnej może ona jednak ulegać zmianom i wynosić od wspomnianych 3 h przy wilgotności wynoszącej 80%, poprzez 27 h przy wilgotności wynoszącej 30%, aż do 67 h przy 50% wilgotności względnej powietrza (Harmooshi i in. 2020). Wirus może być obecny także na powierzchniach i przedmiotach zanieczyszczonych wydzielinami zainfekowanej osoby. Jak wykazują badania, wirus SARS-CoV-2 może zachowywać stabilność i zdolność do infekcji na różnych powierzchniach, np. na miedzianych do 4 h, kartonowych do 24 h, z tworzyw sztucznych i stali nierdzewnej – nawet do 3 dni. Głównym czynnikiem

wpływającym na aktywność i stabilność wirusa SARS-CoV-2 jest temperatura. W temperaturze 4 °C może on przetrwać ponad 14 dni, z kolei w temperaturze pokojowej (22 °C) lub wyższej jego stabilność nie przekracza 14 dni, podczas gdy w temperaturze 70 °C czas jego inaktywacji jest zredukowany do 5 minut (Chin i in. 2020; van Doremalen i in. 2020). Według Chan i in. (2020) wirus SARS-CoV-2 może pozostawać aktywny w temperaturze pokojowej w stanie wysuszonym 3 ÷ 5 dni, a w roztworach wodnych nawet do tygodnia. Badacze zwracają także uwagę na wysoką tolerancję wirusa SARS-CoV-2 na szeroki zakres pH. W roztworach zarówno o pH kwaśnym (pH 3), jak i zasadowym (pH 11) wirus ten pozostaje stabilny nawet przez kilka dni (Chan i in. 2020; Chin i in. 2020). Koronawirusy takie jak SARS-CoV-1 czy SARS-CoV-2 mogą być wydalane z moczem i kałem osób zakażonych, co może skutkować obecnością infekcyjnych wirionów w ściekach komunalnych, a co za tym idzie stwarzać zagrożenie dla pracowników niektórych grup zawodowych, np. pracowników oczyszczalni ścieków czy konserwatorów instalacji wodno-kanalizacyjnych. Dostępne dane potwierdzają, że choć stabilność wirusa SARS-CoV-2 w kale nie przekracza 2 dni, a w moczu 4 dni, to w temperaturze 4 °C wirus ten był wykrywany w ściekach nawet przez 14 dni (Yongjian Liu i in. 2020; X.-W. Wang i in. 2005; WHO 2020).

Ogólnie uznaje się jednak, że stabilność i infekcyjność wirusa SARS-CoV-2 w aerozolach i na powierzchniach, podobnie jak jego podatność na działanie powszechnie stosowanych środków dezynfekcyjnych, są zbliżone do wirusa SARS-CoV-1. Niemniej jednak charakterystyka epidemiologiczna (szybkość i zasięg rozprzestrzeniania się) tych wirusów jest odmienna, co

wynika prawdopodobnie zarówno z wysokiego miana wirusa SARS-CoV-2 w wydzielinach z górnych dróg oddechowych osób zainfekowa-

nych, jak również z możliwości wydalania i przenoszenia wirusa przez osoby przechodzące zakażenie SARS-CoV-2 bezobjawowo (Zhang 2020).

4. METODYKA BADAŃ PRÓBEK KLINICZNYCH I ŚRODOWISKOWYCH

Detekcja wirusów chorobotwórczych dla człowieka jest istotna w wielu dziedzinach badań, takich jak diagnostyka medyczna i weterynaryjna czy badania środowiska, w tym badania środowiska pracy. O ile diagnostyka wirusologiczna jest powszechnie stosowana w medycynie w sytuacji, gdy u pacjenta występują objawy sugerujące wirusową przyczynę choroby, to w przypadku badania próbek środowiskowych procedura ta nadal jest rzadko stosowana. Wynika to przede wszystkim z trudności analitycznych, które pojawiają się w badaniach tego typu próbek, zwykle bardzo złożonych, o małej zawartości wody i zawierających inne czynniki biologiczne, takie jak bakterie i grzyby, oraz niejednokrotnie różnego rodzaju zanieczyszczenia fizyczne i chemiczne.

W przypadku analiz medycznych diagnostyka wirusologiczna polega na wyizolowaniu z pobranych próbek materiału genetycznego wirusa i jego zidentyfikowaniu lub stwierdzeniu obecności jego antygenów albo przeciwciał przeciw określonym antygenom wirusa w organizmie gospodarza. W przypadku diagnostyki infekcji wirusowych układu oddechowego, w tym wywołanych przez SARS-CoV-2 i inne koronawirusy, zgodnie z zaleceniami Głównego Inspektora Sanitarnego materiałem do badań są próbki pobrane z dolnych dróg oddechowych takie jak aspiraty przetchnawicze (TTA), popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), płwocina nieindukowana oraz wymazy lub aspiraty z jamy nosowo-gardłowej. W szczególnych przypadkach, jeśli nie można pobrać próbek z nosogardzieli, dopuszcza się wymaz z nosa i gardła lub tylko z nosa. Przyjmuje się, że próbki materiału klinicznego z dolnych dróg oddechowych (BAL, bronchoaspirat, odkrztuszana płwocina) mają większą wartość diagnostyczną niż próbki z górnych dróg oddechowych (np. wymaz z nosogardzieli). Z kolei do oznaczenia przeciwciał zaleca się pobieranie krwi pełnej (Gualano i in. 2020; WSSE 2020).

W badaniach środowiskowych analizowane są próbki powietrza, wymazy powierzchniowe oraz materiał, z którym pracownicy mają kontakt na stanowiskach pracy, np. próbki ścieków w zakładach ich oczyszczania. Wirusy w środowisku występują zazwyczaj w bardzo niskim stężeniu, dlatego kluczowym czynnikiem gwarantującym skuteczną i precyzyjną ich detekcję jest wybór odpowiednich metod pomiarowych i analitycznych. Możliwość wykrycia wirusa w badanej próbce zależy od zastosowanej procedury badawczej, począwszy od rodzaju próbki i techniki jej pobierania (próbki kliniczne, wymazy powierzchniowe, próbki powietrza itp.), poprzez sposób jej dostarczenia do laboratorium obejmujący wybór właściwego podłoża transportowego, czas i temperaturę transportu, aż po dobór odpowiedniej dla pobranej próbki analitycznej metody detekcji danego wirusa (Druce i in. 2012).

Analiza danych piśmiennictwa przedmiotu dowodzi, że próbki wymazów przeznaczone do badań na obecność wirusów powinny być pobierane za pomocą syntetycznych wymazówek wykonanych z poliestru, wiskozy, nylonu lub sztucznego jedwabiu na pałeczkach poliestrowych lub aluminiowych. Taka konstrukcja wymazówek zapewnia na kolejnych etapach analizy najlepszy odzysk cząstek wirusa. Ze względu na pozostałości środków wybielających mogących prowadzić do rozkładu cząstek wirusowych lub do ich dezaktywacji (wpływających niekorzystnie na wyniki testów molekularnych), niewskazane jest stosowanie wymazówek drewnianych z włóknem bawełnianym lub wykonanych z alginianu wapnia (Ganime i in. 2015; Julian i in. 2011; Smith 2000; Stobnicka i in. 2018; Stobnicka-Kupiec, Górny 2018). Wymazówka przed użyciem może zostać zwilżona płynem Ringera, solą fizjologiczną, roztworem PBS lub podłożem przeznaczonym do transportu wirusów, którego skład opiera się zwykle na modyfikowanym roztworze Hanka (ang. *Hank's Balanced Salt*

Solution, HBSS) z dodatkiem kompleksu antybiotyków. W przypadku analizy wirusów powodujących infekcje układu oddechowego, ze względu na wspomnianą powyżej możliwość ich dezaktywacji, nie zaleca się także transportu wymazówek na podłożu węglowym (Johnson 1990; Public Health England 2020; Stobnicka-Kupiec, Górny 2018). Jak pokazuje praktyka laboratoryjna, odpowiednio zbilansowane podłoże umożliwia przechowywanie pobranego materiału do 96 h (Latorre-Margalef i in. 2016), a transport próbek wymazów do badania obecności wirusów powinien odbywać się w pozycji pionowej, w pojemniku termoizolacyjnym zapewniającym stałą temperaturę 4 °C (Johnson 1990).

Próbki powietrza przeznaczone do badań na obecność wirusów mogą być pobierane różnymi metodami. Zastosowanie znajduje tu zarówno impakcja na podłoże stałe z wykorzystaniem różnego typu impaktorów (np. impaktor MAS-100, 1- i 6-stopniowe impaktory Andersena), jak i na podłoże ciekłe z wykorzystaniem impingerów (np. AGI-30, OMNI-3000, BioSampler, aspirator Coriolisa) oraz filtracja z wykorzystaniem aspiratorów stacjonarnych (np. 7-, 8- czy 10-stopniowe impaktory kaskadowe), przenośnych (np. AirPort MD-8) i indywidualnych (np. głowice GSP, impaktory Sioutasa czy Marple'a). Najlepszym podłożem stałym do pobierania tego typu czynników biologicznych wydaje się agar ME (ang. *Mycoplasma Experience*) o bogatym składzie substancji odżywczych z dodatkiem antybiotyków lub podłoże dwufazowe, gdzie warstwa agaru pokryta jest cienką warstwą podłoża płynnego. Taka kombinacja warunkuje maksymalny odzysk i stabilizację cząstek wirusowych przy jednoczesnym zahamowaniu wzrostu niepożądanego mikrobioty (Booth i in. 2005; Stobnicka-Kupiec i in. 2020; Zhao i in. 2014). Jako podłoże płynne zastosowanie ma najczęściej wzbogacony bufor fosforanowy z wapniem i magnezem (PBS) oraz HBSS (Lednicky, Loeb 2013; Zhao i in. 2014). Badania z ostatnich lat pokazują, że zastosowanie w impingerach (np. typu AGI-30) złoża ziarnistego w postaci kulek szklanych pozwala na zmaksymalizowanie efektywności pobierania cząstek wirusowych do poziomu sięgającego nawet 99% ich odzysku z próbki (Yu i in. 2016). Część autorów rekomenduje pobieranie próbek powietrza na filtry żelatynowe lub

politetrafluoroetylenowe PTFE, a odzysk cząstek wirusowych z filtru następuje wówczas odpowiednio poprzez jego rozpuszczenie lub wymycie np. w roztworze HBSS lub MEM medium (ang. *Eagle's minimum essential medium*), (Hatagishi i in. 2014; Lednicky, Loeb 2013; Verreault i in. 2008; Zhao i in. 2014). Metoda filtracyjna nie jest jednak powszechnie używana z uwagi na fakt, iż filtry często powodują uszkodzenie cząstek wirusowych, co ma szczególne znaczenie, gdy dalsza diagnostyka odbywa się metodami *in vitro*. Jednak przy zastosowaniu technik molekularnych zachowanie zdolności infekcyjnych pobranych cząstek wirusowych nie ma aż tak dużego znaczenia. Technika PCR umożliwia bowiem detekcję kwasów nukleinowych wirusa, co dostarcza informacji o ogólnym „ładunku” cząstek wirusowych w badanym bioaerozolu (Verreault i in. 2008). Analiza danych piśmiennictwa przedmiotu wykazuje, że do pobierania próbek powietrza na obecność koronawirusów stosowane są najczęściej impingery, 2-stopniowy pobornik cyklonowy (NIOSH BC 251), impaktory Andersena oraz jedno- i wielostopniowe poborniki na filtry PTFE i żelatynowe (Bekking i in. 2019; Faridi i in. 2020; Lane i in. 2020).

Jakościową detekcję wirusów w pobranych próbkach można przeprowadzić technikami bazującymi na aktywności wirusa (hodowle *in vitro*), technikami biologii molekularnej wykorzystującymi amplifikację materiału genetycznego wirusa oraz testami immunoenzymatycznymi. Obecnie najskuteczniejszą i najpowszechniej stosowaną metodą detekcji wirusów, a jednocześnie charakteryzującą się największą czułością i swoistością, jest reakcja PCR, czyli łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*), bazująca na powielaniu wirusowych kwasów nukleinowych RNA lub DNA. Technika PCR oraz jej różnorodne modyfikacje umożliwiają wykrycie wirionów o zdolnościach infekcyjnych, jak również cząstek nieinfekcyjnych oraz fragmentów kwasów nukleinowych wirusa. Tego typu informacje są bardzo cenne, ponieważ umożliwiają powierdzenie obecności wirusów w badanym środowisku, mimo że w danym momencie nie wywołują one infekcji. Detekcja koronawirusów, w tym wirusa SARS-CoV-2, znajdująca zastosowanie zarówno w diagnostyce klinicznej, jak i w badaniach środowiskowych, odbywa się

najczęściej za pomocą reakcji PCR z odwrotną transkrypcją (RT-PCR, ang. *Reverse Transcription PCR*), w której matrycowy materiał RNA wirusa przepisywany jest najpierw na cDNA, a następnie ulega powieleniu i identyfikacji w dalszych etapach tej reakcji (Martinez 2020; Udugama i in. 2020). Według George i in. (2020)

test PCR SARS-CoV-2 z wymazów z nosogardzieli od pacjentów wykazujących objawy choroby charakteryzuje się czułością i swoistością wynoszącą odpowiednio 87 i 97%, przy dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) wynoszącej 0,98 i ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) wynoszącej 0,80.

5. PATOGENNOŚĆ KORONAWIRUSÓW

Blisko 30 lat przed odkryciem pierwszego ludzkiego koronawirusa (zidentyfikowany w 1962 r. koronawirus B814 pochodził od dziecka z objawami przeziębienia) dowiedziono istnienia wirusa IBV (ang. *Infectious Bronchitis Virus*) odpowiedzialnego za infekcje układu oddechowego, pokarmowego oraz rozrodczego u kurcząt, który przyczyniał się do dużych strat ekonomicznych w przemyśle drobiarskim, związanych zarówno z hodowlą niosek, jak i drobiu mięsnego (Cavanagh 2007; Zawilińska, Szostek 2020). Wirus IBV najintensywniej replikuje w komórkach nabłonka górnych dróg oddechowych, ale namnaża się także w nerkach, jajowodach i jądrach oraz w różnych częściach układu pokarmowego i powoduje zapalenia nerek oraz zmniejszenie produkcji jaj. Grupa, do której należy koronawirus IBV, obejmuje jeszcze inne wirusy, dla których żywicielami są różne gatunki ptaków, w tym i te będące przedmiotem hodowli przemysłowej. W ten sposób wyróżniono koronawirusy indyków, kaczek, gęsi i bażantów (Dhinakar Raj, Jones 1997; Domańska-Blicharz 2018).

Koronawirusy zdiagnozowane jako czynnik etiologiczny infekcji układu oddechowego wykryto także u innych grup zwierząt, w tym psów (wirus CRCoV) oraz bydła (wirus BCoV). Wirus BCoV jest również uznawany za główną przyczynę zapalenia żołądka i jelit, „czerwonki zimowej” u krów w okresie laktacji oraz zapalenia płuc u bydła hodowlanego. Badania wykazały, że na skutek genetycznej rekombinacji wirus BCoV przekroczył barierę międzygatunkową, w wyniku czego powstały wirusy do niego podobne (ang. *Bovine-like coronaviruses*), które izolowano od zwierząt domowych takich jak bawół wodny, owca, koza, lama, alpaka czy dromader. U przedstawicieli większości tych gatunków obecność koronawirusów wywołuje zapalenie żołądka

i jelit, a u młodych osobników także biegunkę ze skutkiem śmiertelnym (Amer 2018).

Rodzina *Coronaviridae* obejmuje także wirusy mające zdolność wywoływania infekcji u ludzi. Do chwili obecnej odkryto łącznie 7 koronawirusów ludzkich, które ze względu na stopień oddziaływania na organizm człowieka można podzielić na dwie zasadnicze grupy: wirusy o niskiej i wysokiej patogenności. Do pierwszej z tych grup należy zaliczyć wirusy: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 oraz HCoV-HKU1, których dystrybucję należy uznać za globalną, choć skutki zdrowotne ich oddziaływania ograniczają się zwykle do łagodnych infekcji układu oddechowego. Druga grupa koronawirusów, do której należą: SARS-CoV-1, MERS-CoV oraz SARS-CoV-2, w zależności od wieku, stanu zdrowia i predyspozycji genetycznych zainfekowanych osób może być odpowiedzialna zarówno za łagodne objawy, jak i poważne, wielonarządowe niekorzystne skutki zdrowotne, prowadzące często do śmierci pacjentów (Renu i in. 2020; Zawilińska, Szostek 2020).

Wśród ludzkich koronawirusów o niskiej patogenności w połowie lat 60. ubiegłego stulecia został odkryty wirus, oznaczony jako HCoV 229E, który morfologicznie przypominał ptasięgo wirusa IBV. Jego obecność w organizmie człowieka manifestowała się objawami typowymi dla przeziębienia, takimi jak: złe samopoczucie, ból głowy, wydzielina z nosa, kichanie i ból gardła. U mniejszej liczby pacjentów (maksymalnie do 20%) zaobserwowano również gorączkę i kaszel. Ocenia się, że czas inkubacji tego wirusa wynosi około 2 ÷ 5 dni, po czym choroba trwa 2 ÷ 18 dni i klinicznie jest trudna do odróżnienia od zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez inne patogeny, takie jak rinowirusy czy grypa typu A (Tyrrell i in. 1993). Podobnym oddziaływa-

niem na organizm człowieka charakteryzuje się inny odkryty w tym samym czasie koronawirus HCoV-OC43 (*McIntosh* i in. 1967). Ocenia się, że te dwa wirusy odpowiadają za 15 ÷ 29% wszystkich diagnozowanych stanów przeziębieniowych na świecie (*Monto* 1974). Dwa pozostałe koronawirusy zaklasyfikowane do grupy koronawirusów o niskiej patogenności to HCoV-NL63 oraz HCoV-HKU1. Według dostępnych danych cechą charakterystyczną wirusa HCoV-NL63 jest jego częste występowanie u małych dzieci oraz u osób w podeszłym wieku. Infekcje przez niego wywołane zazwyczaj prowadzą do łagodnych chorób układu oddechowego, charakteryzujących się kaszlem, wyciekaniem z nosa, przyspieszeniem oddechu, gorączką i niedotlenieniem. Obserwowane jest także obturacyjne zapalenie krtani, znane również jako krup (*Abdul-Rasool, Fielding* 2010). Szacuje się, że wirus HCoV-NL63 odpowiedzialny jest za około 4,7% chorób układu oddechowego (*van der Hoek* i in. 2006). Z kolei u pacjentów zakażonych wirusem HCoV-HKU1 występuje gorączka, katar, kaszel oraz duszność (*Woo* i in. 2009). Do tej pory odnotowano jednak tylko dwa zgony w związku z zapaleniem płuc będącym konsekwencją zakażenia tym koronawirusem, zaś u dzieci chorujących na zapalenie opon mózgowych zaobserwowano dodatkowo występowanie drgawek. W odniesieniu do obu tych wirusów w większości przypadków odnotowuje się zazwyczaj samoograniczenie zakażenia (*Gaunt* i in. 2010; *Woo* i in. 2005).

Pojawienie się w 2002 r. nowego ludzkiego koronawirusa zmieniło dotychczasowe postrzeganie tej grupy patogenów. Wirus, któremu nadano nazwę SARS-CoV-1, równie łatwo jak jego poprzednicy rozprzestrzenił się wśród ludzi, ale cechowało go znacznie szersze spektrum objawów i niekorzystnych skutków zdrowotnych oraz większa śmiertelność. Pacjenci zakażeni SARS-CoV-1 początkowo zgłaszali gorączkę, bóle mięśni, głowy, złe samopoczucie i dreszcze. Po okresie 5 ÷ 7 dni pojawiały się najczęściej kaszel, duszność i wreszcie ostra niewydolność oddechowa, która dotykała około 20% chorych (*Weiss, Navas-Martin* 2005). We wczesnych stadiach choroby badacze obserwowali znacznie podwyższone poziomy cytokin prozapalnych CXCL10/IP-10 oraz CCL2/MCP-1 we krwi pacjentów, które są dominującym typem komórek

zapalnych w płucach osób zakażonych wirusem SARS (*Nicholls* i in. 2003; *Wong* i in. 2004). Ocenia się, że na skutek następujących zmian w płucach zmarło około 7% chorych (*Weiss, Navas-Martin* 2005). Najczęściej w drugim tygodniu infekcji stwierdzano również zakażenia przewodu pokarmowego, wątroby, nerek i mózgu, a także limfopenię. U około 30 ÷ 40% pacjentów zakażonych SARS-CoV-1 występowała trwająca 2 ÷ 4 dni wodnista biegunka, a także pojawiały się bóle brzucha, nudności i wymioty. Wśród chorych były także przypadki osób, u których infekcja wirusem SARS-CoV-1 przechodziła atypowo, tj. nie występowała gorączka, w płucach nie stwierdzano zmian w postaci zmian w obrazie radiologicznym, a identyfikacja zakażenia tym koronawirusem następowała dopiero po wykonaniu testów i właściwym dochodzeniu epidemiologicznym. Rozprzestrzenianie się pierwszej światowej pandemii wywołanej wirusem SARS-CoV-1 zostało zahamowane w 2003 r. na skutek podjętych działań, w tym głównie dzięki powszechnie stosowanej kwarantannie. Niemniej jednak epidemia ta na całym świecie przyczyniła się do śmierci 775 osób, co dla całej populacji przełożyło się na wskaźnik śmiertelności na poziomie 9,6%. Jednakże w przypadku osób powyżej 60. roku życia wskaźnik ten wynosił nawet około 50% (*Rabaan* i in. 2020).

Blisko 10 lat po wystąpieniu epidemii koronawirusa SARS-CoV-1 świat musiał zmierzyć się z kolejnym groźnym patogenem z tej rodziny. Wirus po raz pierwszy wyizolowany w Arabii Saudyjskiej od 60-letniego pacjenta został nazwany MERS-CoV. Do chwili obecnej uważa się go za jeden z najbardziej niebezpiecznych wirusów dla człowieka, gdyż jak podaje WHO (2019) w skali globu stwierdzono 2 494 przypadki zakażenia tym wirusem, z czego 34,4% wykrytych infekcji zakończyło się śmiercią pacjentów. Objawy kliniczne infekcji MERS-CoV obejmowały zarówno przypadki bezobjawowe, jak i ciężkie zapalenia płuc z ostrą niewydolnością oddechową, wstrząsem septycznym i niewydolnością nerek prowadzącą do zgonu. Najczęściej choroba zaczynała się od gorączki, kaszlu, dreszczy, bólu gardła, mięśni i stawów, po czym następowała duszność i szybki rozwój zapalenia płuc. U blisko 30% pacjentów stwierdzano też objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka i wymioty.

Wydaje się jednak, że objawem wyróżniającym chorobę wywoływaną przez MERS-CoV na tle innych infekcji koronawirusowych była ostra niewydolność nerek (Zumla i in. 2015). Po raz pierwszy na taką skalę stwierdzono również, że blisko 75% pacjentów, którzy zmarli na tę chorobę, cierpiało na inne choroby współistniejące.

Ostatnim poznany koronawirusem charakteryzującym się wysoką patogennością jest

zdiagnozowany w grudniu 2019 r. w Wuhan w Chinach wirus oznaczony jako SARS-CoV-2 (C. Wang i in. 2020). Jego szybkie rozprzestrzenienie się w świecie połączone z ostrymi skutkami zdrowotnymi, szczególnie ze strony układu oddechowego, sprawiło, że WHO ogłosiła światową pandemię choroby wywoływanej przez tego wirusa, określanej jako COVID-19 (WHO 2020b).

6. EPIDEMIE WYWOŁANE KORONAWIRUSAMI

Koronawirusy wywołały do chwili obecnej dwie epidemie, czyli zjawiska występowania na określonym terenie i w określonym czasie przypadków zachorowań na określoną chorobę zakaźną w liczbie większej niż oczekiwana, oraz jedną pandemię, czyli epidemię o szczególnie dużych rozmiarach, na dużym obszarze, obejmującą kraje, a nawet kontynenty. Charakterystykę tych epidemii przedstawiono w tabeli 3.

Pierwszą epidemię wywołaną przez nieznaną wcześniej jako ludzki patogen, wysoce zakaźny gatunek koronawirusa SARS-CoV-1 przyniósł światu początek XXI wieku. Jej nazwa powstała od zespołu chorobowego wywołanego wirusem SARS (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome*). Epidemia miała swój początek w listopadzie 2002 r. w chińskiej prowincji Guangdong. Epidemia SARS objęła 26 krajów. Wysoka śmiertelność (~10%) oraz bardzo wysoka zakaźność patogenu doprowadziły do globalnej paniki, której efekty ekonomiczne można obserwować do dnia dzisiejszego. Jednak dzięki zastosowanym środkom zaradczym oraz naturalnej sezonowości występowania koronawirusów już po kilku miesiącach wirus zniknął z ludzkiej populacji (Drosten i in. 2003; Ksiazek i in. 2003; Rota i in. 2003).

W 2012 r., po 10 latach od wybuchu epidemii SARS-CoV-1, ogłoszono przypadki nowej choroby układu oddechowego wywoływanej przez koronawirus MERS (ang. *Middle East Respiratory Syndrome*). Pierwszy przypadek odnotowano w sierpniu 2012 r. u pacjenta z Arabii

Saudyjskiej. Tym razem nie doszło do wybuchu ogólnoświatowej epidemii, jednakże zagrożenie nie zniknęło, bowiem liczba zakażeń i ofiar śmiertelnych wzrasta z roku na rok. Ponad 75% zachorowań na MERS występuje w Arabii Saudyjskiej. O pierwszym przypadku śmiertelnym MERS na terenie Europy doniesiono w Niemczech w czerwcu 2015 r. Do tej pory w Europie najczęściej zachorowań wykryto w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Francji i Królestwie Niderlandów (Zaki i in. 2012).

Koronawirusy po raz kolejny dały o sobie znać 7 lat później, w listopadzie 2019 r., w Azji. W Wuhan w chińskiej prowincji Hubei 17 listopada 2019 r. odnotowano pierwsze zachorowania spowodowane przez wirus SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Od tego momentu do 5 marca 2020 r. wykryto go już w 84 krajach świata. W dniu 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła, że mamy do czynienia z pandemią, epidemią o wymiarze globalnym. Pierwszy przypadek COVID-19 w Polsce został odnotowany 4 marca 2020 r., a pierwszy zgon w wyniku tej choroby zarejestrowano 12 marca 2020 r. Do chwili obecnej (2 października 2020 r.) przypadki COVID-19 odnotowano w każdym państwie naszego globu, a ich ogólna zarejestrowana liczba (według serwisu Worldometer) to 34 484 731. Liczba ofiar śmiertelnych w skali globalnej przekroczyła 1 milion.

Tabela 3.

Charakterystyka epidemii wywołanych przez koronawirusy (Ying Liu i in. 2020; RCB 2020; Rymer i in. 2020; Stobnicka-Kupiec, Gołofit-Szymczak 2020)

Charakterystyka epidemii	Epidemia SARS	Epidemia MERS	Pandemia COVID-19
Nazwa jednostki chorobowej	SARS – <i>severe acute respiratory syndrome</i> , czyli zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej	MERS – <i>Middle East respiratory syndrome</i> , czyli bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej	COVID-19
Nazwa wirusa	wirus SARS, SARS-CoV-1	wirus MERS, MERS-CoV	wirus SARS-CoV-2
Pierwsze wykrycie	listopad 2002 r., prowincja Guangdong, Chiny	sierpień 2012 r., prowincja Mekka, miasto Dżudda, Arabia Saudyjska	listopad 2019 r., prowincja Hubei, miasto Wuhan, Chiny
Pochodzenie wirusa	odzwierzęce (zoonoza)		
Rezerwuar wirusa	nietoperze, cywety, kotowate	wielbłądy jednogarbne (dromadery), nietoperze	nietoperze z rodzaju <i>Rhinolophus</i> , łuskowce
Okres inkubacji	5 ÷ 6 dni w ciągu 2 ÷ 3 dni po zakażeniu (najdłużej 13 dni)	2 ÷ 14 dni, średnio 5 ÷ 6 dni	1 ÷ 14 dni, średnio 5 ÷ 6 dni
Główne objawy	gorączka (> 38 °C), trudności z oddychaniem, suchy kaszel, duszności, złe samopoczucie, bóle mięśniowe, osłabienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból gardła	gorączka (> 38 °C), dreszcze, uczucie zmęczenia, kaszel (czasem krwiopłucie), bóle mięśni, stawów, głowy, rzadziej objawy ze strony układu pokarmowego (nudności oraz wymioty, ból brzucha, biegunka), ból gardła i nieżyt nosa; występująca początkowo duszność u połowy pacjentów szybko przechodzi w bardzo ciężkie zapalenie płuc, możliwy zespół ostrej niewydolności oddechowej, czasami niewydolność nerek, wstrząs septyczny lub niewydolność wielonarządowa, zaburzenia krzepnięcia	zwykle łagodne objawy (część chorych przechodzi infekcję bezobjawowo), gorączka, suchy kaszel, zmęczenie i płytki oddech, rzadziej biegunka, ból gardła, katar, kichanie, utrata węchu i smaku; większość przypadków choroby ma łagodny przebieg, jednak u części chorych może prowadzić do zapalenia płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej, posocznicy i wstrząsu septycznego oraz do śmierci
Współczynnik reprodukcji (R0) ^{a)}	3	< 1	2 ÷ 3 ^{b)} (Polska 1,36)
Śmiertelność	9,5%	34,4%	szacowana na 1 ÷ 3% (wg danych 4,8%)
Liczba zakażonych	8 096 (w 29 krajach)	2 494 ^{c)} (w 27 krajach)	34 484 731 ^{d)} (w 215 krajach)
Liczba zgonów	774	858 ^{c)}	1 027 661 ^{d)}
Sposób rozprzestrzeniania się	droga kropelkowa i przez zanieczyszczone powierzchnie		
Dostępne metody leczenia	leczenie objawowe, niektóre leki przeciwwirusowe i glikokortykosteroidy	leczenie objawowe; do hamowania replikacji wirusa rekomendowane są: interferon α , interferon β , lopinawir/ritonawir, rybawiryna, cyklosporyna, blokery receptorów komórkowych wirusa (DPP4, zwany również CD26); potencjalnym lekiem jest kwas mykofenolowy	leczenie objawowe, eksperymentalne, interferon α oraz lopinawir/rytonawir, hydroksychlorochina (lek przeciwmalaryczny), leki przeciwwirusowe, przeciwciała monoklonalne, immunoglobuliny specyficzne anty SARS-CoV-2 (frakcjonowanie osocza ozdrowieńców)
Dostępna szczepionka	gotowa, gdy epidemia już się skończyła	brak	w trakcie badań
Koniec epidemii	kwiecień 2004 r.	?	?

Objaśnienia:

^{a)} określa, ile osób może zarazić jedna zakażona osoba.

^{b)} według Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC).

^{c)} stan na koniec 2019 r.

^{d)} stan na 2 października 2020 r.

7. KORONAWIRUSY W ŚRODOWISKU PRACY

Ryzyko zawodowe będące wynikiem narażenia na SARS-CoV-2 podczas pandemii zależy od rodzaju stanowiska pracy (np. praca w pomieszczeniach zamkniętych, praca na świeżym powietrzu) oraz rodzaju wykonywanych czynności zawodowych (konieczność bezpośredniego kontaktu z osobami, o których wiadomo lub których podejrzewa się, że są zakażone SARS-CoV-2). Szacuje się, że na około 45 mln stanowisk za-

wodowych w ramach rynku pracy w Unii Europejskiej (EU), (stanowiących 23% całkowitego zatrudnienia w UE) istnieje bardzo wysokie narażenie zawodowe na SARS-CoV-2 (Pouliakas, Branka 2020). Według Europejskiej Agencji Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy można wyróżnić cztery poziomy ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na SARS-CoV-2 (tab. 4.), (EU-OSHA 2020).

Tabela 4.

Poziomy ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na SARS-CoV-2

Poziom ryzyka	Narażeni pracownicy
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> – pracownicy służby zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> - lekarze, pielęgniarki, dentyści, ratownicy medyczni wykonujący procedury medyczne, w czasie których istnieje prawdopodobieństwo generacji bioaerozolu (np. intubacja, bronchoskopia, niektóre zabiegi stomatologiczne) u pacjentów z potwierdzonym lub podejrzewanym COVID-19 - personel medyczny lub laboratoryjny pobierający lub analizujący próbki pobrane od pacjentów z potwierdzonym lub podejrzewanym COVID-19 - pracownicy przeprowadzający sekcje zwłok osób z potwierdzonym lub podejrzewanym COVID-19 w chwili śmierci
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> – personel medyczny i pomocniczy (personel szpitala, który musi wchodzić do sal pacjentów) narażony na kontakt z pacjentami z potwierdzonym lub podejrzewanym COVID-19 – pracownicy transportu medycznego (operatorzy karettek) przewożący pacjentów z potwierdzonym lub podejrzewanym COVID-19 w zamkniętych pojazdach – pracownicy zajmujący się przygotowaniem ciał do pochówku lub kremacji osób z potwierdzonym lub podejrzewanym COVID-19 w chwili śmierci – strażacy i funkcjonariusze organów ścigania
Średnie	<ul style="list-style-type: none"> – pracownicy wykonujący prace wymagające częstego/bliskiego kontaktu z osobami, które mogą być zarażone (brak potwierzonego COVID-19): <ul style="list-style-type: none"> - pracownicy, którzy mogą mieć częsty kontakt z turystami powracającymi z rejonów, w których występuje wyjątkowo intensywne rozprzestrzenianie się COVID-19 (personel naziemny lotnisk, stewardesy) - pracownicy, którzy mogą mieć kontakt z dużą liczbą osób (np. w szkołach, przedszkolach, pracownicy handlu detalicznego, transportu publicznego)
Małe	<ul style="list-style-type: none"> – pracownicy wykonujący pracę zdalnie (tj. osoby pracujące podczas pandemii w domu) – pracownicy biurowi, którzy nie mają częstego/bliskiego kontaktu ze współpracownikami, klientami – pracownicy zakładów produkcyjnych i przemysłowych, którzy nie mają częstego bliskiego kontaktu ze współpracownikami, klientami – pracownicy służby zdrowia świadczący wyłącznie usługi telemedyczne – kierownicy ciężarówek na długich dystansach

W 15 państwach UE i Wielkiej Brytanii od marca do lipca 2020 r. odnotowano 1 376 ognisk zakażenia zawodowego spowodowanego wirusem SARS-CoV-2 skutkującego wystąpieniem COVID-19 (tab. 5.), (ECDC 2020a). Zdecydowana większość (95%) ognisk zachorowań na COVID-19 wśród pracowników występowała na stanowiskach pracy zlokalizowanych w pomiesz-

czeniach zamkniętych. Wskazuje to na znaczenie tego typu pomieszczeń (głównie ze względu na brak możliwości zachowania odpowiedniego dystansu społecznego) jako czynnika zwiększającego ryzyko zawodowe w przypadku narażenia na SARS-CoV-2.

Tabela 5.

Potwierdzone przypadki COVID-19 w różnych gałęziach gospodarki na terenie UE i Wielkiej Brytanii (ECDC 2020a; 2020b)

Sektor gospodarki/stanowisko pracy		Liczba ognisk COVID-19	Liczba państw zgłaszających ogniska COVID-19	Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19	Liczba zgonów z powodu COVID-19
Służba zdrowia i opieka społeczna	szpitale	241	10	3 298	82
	długoterminowa opieka zdrowotna	591	8	5 670	46
	podstawowa opieka zdrowotna	4	3	14	0
Przemysł spożywczy, rolnictwo		153	14	3 856	4
Produkcja przemysłowa (różne gałęzie)		77	4	1 032	0
Budownictwo		27	9	402	0
Biura		65	10	410	4
Oświata/edukacja		22	5	143	1
Handel detaliczny		22	0	188	6
Wojsko, policja, straż miejska		29	8	269	0
Przemysł wydobywczy/kopalnie		4	1	1 538	1
Transport, usługi, gastronomia		79	11	696	4
Niesklasyfikowany		63	4	683	18
Suma		1 376	16	18 170	166

Większość ognisk potwierdzonych przypadków COVID-19 wśród pracowników pochodziła z sektora opieki zdrowotnej i społecznej. Przypadki zachorowań wśród pracowników obejmowały głównie oddziały intensywnej opieki medycznej, domy opieki społecznej, sanatoria, szpitale psychiatryczne czy oddziały pogotowia ratunkowego (ECDC 2020a). Z danych piśmiennictwa przedmiotu wynika, że 10 ÷ 20% wszystkich zakażeń COVID-19 występuje wśród pracowników służby zdrowia (Lazzerini, Putoto 2020; Nguyen i in. 2020). Tak liczne występowanie ognisk zakażenia w tym sektorze jest spowodowane przez szereg czynników (Koh, Goh 2020):

- bezpośredni kontakt z osobami zakażonymi,
- niewłaściwie dobrane środki ochrony indywidualnej,
- praca w zamkniętych, małych pomieszczeniach (np. oddziały radiologii),
- wspólne zakwaterowanie personelu.

W sektorze obejmującym przemysł spożywczy i rolnictwo odnotowywane przypadki zachorowań na COVID-19 dotyczyły głównie przetwórstwa mięsa (pracownicy rzeźni i zakładów mięsnych), ryb, przemysłu mleczarskiego, piekarniczo-cukierniczego oraz produkcji rolnej

(np. zbiór owoców). Największą liczbę zachorowań w tym sektorze odnotowano w Niemczech, Irlandii, Hiszpanii i Włoszech. W czerwcu 2020 r. na terenie rzeźni w Niemczech wykryto 1 500 przypadków zachorowań, co skutkowało objęciem kwarantanną 7 000 pracowników (ECDC 2020a). W Hiszpanii, w regionie Katalonii, odnotowano 12 ognisk wśród pracowników zatrudnionych przy zbiorze owoców (Summers 2020). Na początku lipca 2020 r. we Włoszech na terenie jednego regionu wykryto 6 ognisk i 68 przypadków zachorowań w rzeźniach i zakładach mięsnych (La Repubblica 2020). Mimo narastającego zagrożenia do tej pory udokumentowano niewiele ognisk (22) zakażenia COVID-19 w placówkach edukacyjnych (szkoły, przedszkola). Może to wynikać z reakcji władz wielu krajów skutkującej zamknięciem tego typu placówek na terenie UE i Wielkiej Brytanii tuż po ogłoszeniu pandemii. W kwietniu 2020 r. 80% państw UE zamknęło przedszkola, 90% państw szkoły podstawowe, a 100% szkoły średnie lub wyższe (ECDC 2020b).

Wśród pracowników biurowych do tej pory udokumentowano istnienie kilkudziesięciu ognisk COVID-19 w 10 krajach. Obejmowały one banki, siedziby firm, budynki rządowe oraz centra obsługi telefonicznej (Park i in. 2020; Rothe i in. 2020).

Przemysł wydobywczy jest sektorem gospodarki, który poniósł znaczne straty z powodu pandemii. W Polsce na początku czerwca 2020 r. ponad 10 kopalń zostało zamkniętych z powodu licznego występowania przypadków COVID-19 (Forbes 2020; WNP 2020). Tylko 19 lipca 2020 r. w trzech polskich kopalniach województwa śląskiego odnotowano ponad 6 600 przypadków COVID-19 (Money 2020).

Badania przeprowadzone w Szwecji wśród pracowników sektora transportowego wykazały, że najwyższe ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 występuje wśród taksówkarzy (ECDC 2020a). W Anglii i Walii wśród mężczyzn w wieku 20 ÷ 64 lat zatrudnionych w tym sektorze stwierdzono istotnie statystycznie wyższą w stosunku do populacji generalnej śmiertelność z powodu COVID-19 wśród taksówkarzy oraz kierowców autobusów. Również w innych gałęziach przemysłu takich jak produkcja części samochodowych, zabawek, odzieży czy w przemyśle chemicznym odnotowywane są wśród pracowników przypadki zachorowań na COVID-19 (UK Office for National Statistics 2020).

W celu ograniczenia ryzyka zawodowego związanego z narażeniem pracowników na SARS-CoV-2 na stanowiskach pracy pracodawca jest zobowiązany przygotować plan działań zapobiegawczych, a następnie zapewnić jego wdrożenie. Jednym z podstawowych środków ograniczających prawdopodobieństwo zarażenia

się wirusem SARS-CoV-2 w miejscu pracy jest zapewnienie odpowiedniego dystansu fizycznego pomiędzy pracownikami. Z danych piśmiennictwa przedmiotu wynika, że brak możliwości zachowania dystansu oraz bezpośredni kontakt z osobami chorymi są najbardziej istotnymi czynnikami determinującymi narażenie zawodowe na SARS-CoV-2. Wśród działań na rzecz ograniczenia kontaktów bezpośrednich pracowników jest między innymi kierowanie pracowników do pracy zdalnej, choć szacuje się, że w UE tylko 35% pracowników może wykonywać swoje zadania zawodowe w tym trybie (ECDC 2020a).

Istotną kwestię stanowi również wdrożenie i ścisłe przestrzeganie zasad higieny w miejscu pracy (mycie rąk, dezynfekcja sprzętów i powierzchni roboczych, odpowiednia wentylacja pomieszczeń). Należy pamiętać, że jeżeli charakter wykonywanej pracy uniemożliwia zachowanie odpowiedniego dystansu fizycznego i czas bezpośredniego kontaktu między pracownikami jest dłuższy niż 15 min, a prawdopodobieństwo kontaktu z SARS-CoV-2 lub osobą chorą na COVID-19 jest duże, pracownicy powinni być zaopatrzeni w odpowiednie środki ochrony indywidualnej, takie jak: filtrujący sprzęt ochronny układu oddechowego, środki ochrony oczu i twarzy (gogle, osłony), całotworzywowe rękawice jednorazowe czy kombinezony ochronne.

8. BEZPOŚREDNIE SKUTKI ZDROWOTNE ZAKAŻENIA WIRUSEM SARS-COV-2

Według danych z 25 października 2020 r. gromadzonych przez Coronavirus Resource Center przy Johns Hopkins University od momentu zdiagnozowania 26 grudnia 2019 r. pierwszego przypadku zakażenia w chińskim Wuhan w wyniku pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 na całym świecie zostało zakażonych ponad 60 mln ludzi, z czego ponad 1,4 mln zmarło (Worldometer). Dane te pokazują, że globalny wskaźnik śmiertelności jest obecnie na poziomie około 2,9% i różni się on pomiędzy krajami od 0,05% w Singapurze do 28,9% w Jemenie (Coronavirus Resource Center 2020). Mając ponadto na uwadze, że do tej pory nie opracowano skutecznego

leku ani szczepionki przeciw COVID-19, należy z dużą dozą prawdopodobieństwa przypuszczać, że statystyki te będą się jeszcze pogarszały. Istotny wpływ na taki stan rzeczy ma sposób oddziaływania wirusa SARS-CoV-2 na organizm człowieka i wynikające z niego szerokie spektrum skutków zdrowotnych obserwowanych u pacjentów chorych na COVID-19.

Koronawirus SARS-CoV-2 przenosi się drogą kropelkową i przenika do organizmu osoby narażonej przez jej układ oddechowy, ale także przez błony śluzowe. Na podstawie analizy przypadków z Chin oceniono, że u 2,5% osób pierwsze objawy pojawiały się już po 2,2 dnia od zakaże-

nia, zaś po 11,5 dniach były one już obserwowane u 97,5% pacjentów. Wyliczono, że wartość mediany okresu inkubacji wynosi 5,1 dnia (Lauer i in. 2020). Choć objawy zakażenia tym koronawirusem przypominają zapalenie płuc, to jednak COVID-19 charakteryzuje się szerszym zakresem objawów klinicznych i ich skutków, począwszy od zakażenia bezobjawowego po wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządową i zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym. Na wczesnym etapie epidemii we Włoszech przebadano 44 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 (Colaneri i in. 2020). U blisko 90% osób odnotowano podwyższoną temperaturę ($> 37,5$ °C), u 36% przyspieszony oddech (> 22 oddechów/min), zaś u 20% kaszel. Pogłębiona diagnostyka w postaci zdjęć RTG klatki piersiowej u 70% pacjentów wykazała śródmiąższowe zapalenie płuc. Badanie krwi potwierdziło limfopenię (88% pacjentów), leukopenię (50%), trombocytopenię (43%) oraz podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej LDH (34%). Jednak tylko u 18% badanych wykazano podwyższony poziom białka C-reaktywnego (ang. *C reactive protein*, CRP) świadczący o wystąpieniu stanu zapalnego.

Analizując podczas pierwszej fali epidemii grupę 1 054 pacjentów z Wielkiej Brytanii, którzy zgłaszali różne dolegliwości ze strony układu oddechowego, u 33,4% potwierdzono wystąpienie choroby COVID-19 (Brendish i in. 2020). Osoby te najliczniej zgłaszały: uczucie zmęczenia (78%), skrócenie oddechu (77%), wystąpienie kaszlu (75%), zmniejszenie apetytu (73%), gorączkę (63%), dreszcze (55%), ból głowy (49%), bóle mięśniowe (41%), biegunkę (37%), a także ból gardła i utratę węchu, czyli anosmię (po 33%). Pogłębiona diagnostyka, podobnie jak we Włoszech, wykazała u tych pacjentów istotnie częstsze w porównaniu z osobami niezarażonymi koronawirusem SARS-CoV-2 występowanie przyspieszonego oddechu, podwyższonej temperatury, limfopenii oraz potwierdzonego w badaniu RTG zapalenia płuc. Dodatkowo stwierdzono, że ponad 38% z nich wymagało suplementacji tlenem. Spośród wymienionych powyżej symptomów chorobowych duże znaczenie w diagnostyce COVID-19 ma wystąpienie anosmii, która może dotyczyć do 55% osób zakażonych. Dolegliwość ta pojawiała się zazwyczaj nagle i u około 10% zgłaszających ją pacjentów trwała dłużej niż jeden miesiąc (Borsetto i in. 2020).

Zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 wiąże się z aktywacją układu immunologicznego, co przejawia się w obecności limfocytów T pomocniczych CD4+ oraz CD8+. Odpowiedzi limfocytów CD4+ towarzyszy zwykle wysoki poziom immunoglobulin IgA oraz IgG (Grifoni i in. 2020). Jednak u niektórych pacjentów obserwowano burzliwą odpowiedź immunologiczną wynikającą z nadprodukcji cytokin prozapalnych, tzw. burzy cytokin (Noroozi i in. 2020), która finalnie prowadziła do uszkodzenia różnych narządów, w tym płuc, nerek, serca i naczyń krwionośnych, układu pokarmowego oraz nerwowego (Tay i in. 2020). Ocenia się, że około 5% pacjentów przechodzi ciężkie zapalenie płuc, z którym wiąże się trwałe uszkodzenie pęcherzyków płucnych utrudniające wymianę gazową (Huang i in. 2020). Z kolei uszkodzenie nerek może objawiać się występowaniem białkomoczu, krwiomoczu, a także podwyższonym poziomem kreatyniny i azotu mocznikowego (Ronco i in. 2020). U osób chorych na COVID-19 obserwowano również niewydolność serca, arytmie (Zheng i in. 2020) oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (Klok i in. 2020). Niezwykle niepokojące jest odkrycie, że u dzieci zakażonych wirusem SARS-CoV-2 występują objawy takie jak zapalenie spojówek, rumień i obrzęk kończyn górnych wraz z wysypką grudkowo-plamkową i utrzymującą się gorączką, które wskazują na wystąpienie u nich choroby Kawasaki (Viner, Whittaker 2020). Pojawiają się także doniesienia, że na skutek zakażenia u niektórych pacjentów diagnozowano rozległe uszkodzenia okrężnicy z krwotocznym zapaleniem jelita grubego (Carvalho i in. 2020). Ponadto u chorych stwierdzano zróżnicowane objawy ze strony układu nerwowego, w tym: ataksję (niezbornosć ruchów), drgawki, zaburzenia świadomości oraz zawroty i bóle głowy (Mao i in. 2020). Potwierdzono również występowanie licznych zmian na skórze, takich jak: plamica, pokrzywka, zmiany opryszczkowe czy pojawienie się naczyniaka wiśniowego (Bouaziz i in. 2020). Przypuszcza się, że na tak szerokie spektrum oddziaływania koronawirusa SARS-CoV-2 ma wpływ lokalizacja w organizmie człowieka enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który służy jako receptor ułatwiający wnikanie tego patogenu (Lan i in. 2020).

Znaczna liczba zgonów osób chorujących na COVID-19 sprawiła, że od początku pandemii prowadzone są analizy mające na celu scharakteryzowanie grup najwyższego ryzyka. Między innymi Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) w Stanach Zjednoczonych, przyglądając się 10 647 przypadkom śmiertelnym w okresie od lutego do maja 2020 r., wykazało, że istotne znaczenie ma tu wiek pacjentów, ich płeć oraz pochodzenie etniczne (Wortham i in. 2020). Odsetek zgonów zwiększał się wraz z wiekiem chorych, a najliczniejszą grupę stanowili zmarli powyżej 65. roku życia (79,6% wszystkich przypadków). Niemniej jednak, tragiczne skutki epidemii były widoczne wśród każdej grupy wiekowej. Stwierdzono ponadto, że koronawirus SARS-CoV-2 częściej przyczyniał się do śmierci mężczyzn (55,4%) oraz osób rasy białej (40,3%). Inna analiza przeprowadzona na podstawie danych z 14 krajów świata, w tym Kanady, Indii, Meksyku, 11 krajów europejskich, a także 13 stanów USA, wykazała, że ryzyko zgonu osób starszych powyżej 65. roku życia z powodu

zakażenia SARS-CoV-2 jest od 10 (Indie, Meksyk) do nawet 100 razy (kraje europejskie i Kanada) wyższe niż w przypadku osób młodych (Ioannidis i in. 2020). Niewątpliwie oprócz samego zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2 na taki stan rzeczy ma wpływ występowanie u pacjentów różnych chorób współistniejących, które sprawiają, że stają się oni bardziej podatni na tę infekcję, a jej przebieg ma u nich często skutek śmiertelny (K. Liu i in. 2020). Według danych CDC (Wortham i in. 2020) niezależnie od wieku ofiar COVID-19 najczęściej diagnozowano u nich obecność chorób układu krążenia (60,9%), cukrzycy (39,5%), chorób nerek (20,8%) oraz przewlekłych chorób płuc (19,2%). Bardziej szczegółowe dane dotyczące jednostek chorobowych zdiagnozowanych u osób zmarłych w samym Nowym Jorku podaje Franki (2020), stwierdzając, że wśród chorób współistniejących dominowały: nadciśnienie tętnicze (55,4%), cukrzyca (37,3%), hiperlipidemia (18,5%), choroba niedokrwienna serca (12,4%) oraz choroby nerek (11%).

9. PROFILAKTYKA PRZECIWWIRUSOWA

Łatwość rozprzestrzeniania się w populacji ludzkiej wirusa SARS-CoV-2 i skala zagrożenia powodowanego chorobą COVID-19 sprawiają, że na całym świecie prowadzone są intensywne badania nad opracowaniem zarówno najsukcesywniejszych strategii zapobiegania zakażeniu tym wirusem, jak i metod leczenia powodowanej przez niego choroby. Do podstawowych środków profilaktyki przeciwwirusowej w okresie występowania pandemii wirusa SARS-CoV-2 zalicza się (WHO 2020b):

- zachowanie dystansu społecznego,
- zakrywaniu ust i nosa w miejscach, gdzie jest to wymagane,
- szybka identyfikacja przypadków, śledzenie kontaktów i izolowanie osób zakażonych,
- stosowanie się do zaleceń higienicznych, utrzymanie reżimu sanitarnego i edukacja społeczna.

W celu trwałego zredukowania ryzyka związanego z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-

-CoV-2 w populacji konieczne jest wprowadzenie zintegrowanych działań zapobiegawczych w zakresie zdrowia publicznego i kontroli zakażeń zarówno na szczeblu lokalnym, krajowym, jak i międzynarodowym. Według zaleceń WHO oraz amerykańskich Centrów Kontroli i Prewencji Chorób (CDC) globalna strategia walki z pandemią COVID-19 powinna opierać się w dużej mierze na ograniczeniu transmisji wirusa oraz zminimalizowaniu wpływu COVID-19 na populację w krajach szczególnie podatnych na zagrożenie, czyli o ograniczonych możliwościach działania w sferach leczenia i profilaktyki. Zalecane działania profilaktyczne na szczeblu międzynarodowym polegają przede wszystkim na (CDC 2020a; WHO 2020d):

- zwiększeniu gotowości krajów do reagowania na zagrożenie (m.in. poprzez zwiększenie zasobów środków ochrony indywidualnej, sprzętu medycznego, możliwości testowania i szkolenia),
- wspieraniu badań nad szczepionką, opcjami terapeutycznymi oraz testami

diagnostycznymi poprzez zwiększenie współpracy międzynarodowej i wymiany doświadczeń w tych obszarach,

- utworzeniu narzędzia służącego do sprawnej współpracy międzynarodowej w ramach globalnej walki z COVID-19.

Należy podkreślić, iż strategie profilaktyczne przeciw COVID-19 powinny być przede wszystkim praktyczne, wykonalne i dostosowane do potrzeb danej społeczności (m.in. powinny uwzględniać czynniki społeczno-ekonomiczne,

uwarunkowania kulturowe i poziom zaawansowania technologicznego). Strategie te powinny służyć realizacji celów podstawowych, czyli obniżania ryzyka transmisji wirusa w społeczeństwie oraz wskaźnika śmiertelności z powodu COVID-19, i nie zakłócać leczenia innych chorób (CDC 2020a; ECDC 2020c; 2020d; WHO 2020d). Przykłady działań profilaktycznych stosowanych na szczeblu krajowym i lokalnym przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.

Działania profilaktyczne przeciw COVID-19 stosowane na szczeblu krajowym i lokalnym (AOTMiT 2020; CDC 2020b; ECDC 2020c; 2020d; Ministerstwo Rozwoju... 2020; Serwis Rzeczypospolitej Polskiej 2020; WHO 2020a)

Rodzaj działań	Przykłady
Dystansowanie społeczne	<ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie do minimum kontaktów pomiędzy ludźmi, zapewnienie fizycznego oddalenia poprzez zachowanie odległości co najmniej 2 m między ludźmi - ograniczanie zgromadzeń, imprez okolicznościowych, sportowych i artystycznych, liczby osób przebywających w tym samym pomieszczeniu lub środku transportu publicznego - czasowe ograniczenia funkcjonowania instytucji lub zakładów pracy (<i>lockdown</i>) – blokowanie aktywnych obszarów epidemii, co zapewnia ograniczenie transmisji
Stosowanie reżimu sanitarnego	<ul style="list-style-type: none"> - dbanie o higienę rąk – częste mycie (ciepłą wodą z mydłem) lub dezynfekowanie rąk środkami na bazie alkoholu (o stężeniu minimum 60 ÷ 70%) - unikanie dotykania twarzy (oczu, ust, nosa) - dezynfekowanie powierzchni użytkowych - odpowiednie zachowanie podczas kaszlu lub kichania (zgięty łokieć lub chusteczka, którą należy niezwłocznie wyrzucić, a ręce dokładnie umyć) - unikanie skupisk ludzkich - informowanie o zachowaniu ostrożności podczas używania środków do dezynfekcji
Stosowanie środków ochrony indywidualnej (ŚOI)	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie odpowiednio dobranych do zagrożenia ŚOI - szkolenia w zakresie prawidłowego stosowania ŚOI
Monitorowanie klastrow zachorowań, śledzenie kontaktów i nadzór epidemiologiczny	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie możliwości testowania (wykorzystanie testów przesiewowych i szybkich testów RT-PCR) - wczesne wykrywanie przypadków i izolowanie chorych; kwarantanna osób, które miały kontakt z osobą zakażoną, śledzenie kontaktów nawet do 14 dni przed wystąpieniem objawów (jest to szczególnie istotne w przypadku transmisji wirusa przez osoby bezobjawowe lub znajdujące się w fazie przed wystąpieniem objawów) - stosowanie wskaźników epidemiologicznych determinujących decyzje w zakresie wprowadzania lub znoszenia restrykcji, np. <ul style="list-style-type: none"> a) współczynnik reprodukcji wirusa R (informuje o liczbie osób, które może zarazić jedna osoba, u której stwierdzono SARS-CoV-2). Współczynnik $R > 1$ oznacza, że epidemia jest w fazie rozwoju, $R = 1$ wskazuje na stabilny okres epidemii, natomiast $R < 1$ oznacza, że epidemia jest w fazie wygasania); wskaźnik liczby nowych przypadków na tydzień; b) odsetek zajętych łóżek na oddziałach intensywnej opieki medycznej przez pacjentów z COVID-19; c) liczba potwierdzonych przypadków i liczba ognisk w danym regionie, liczba przyjęć do szpitala z powodu COVID-19 i wskaźnik śmiertelności - wykorzystywanie aplikacji na telefon do monitorowania epidemii
Ochrona grup wysokiego ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> - zalecenia specjalne kierowane do seniorów, osób chorych na nowotwór, po przeszczepieniu narządów, osób przyjmujących leki immunosupresyjne, z ciężkimi chorobami układu oddechowego, w tym z mukowiscydozą, ciężką astmą i ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, osób z rzadkimi chorobami i wrodzonymi chorobami metabolicznymi, z cukrzycą, kobiet w ciąży, osób bezdomnych i innych osób szczególnie narażonych na ciężki przebieg infekcji COVID-19
Kontrola podróżujących	<ul style="list-style-type: none"> - testowanie lub utrzymanie obowiązku odbycia kwarantanny dla osób podróżujących/powracających z krajów, w których występują aktywne ogniska choroby

cd. tab. 6.

Rodzaj działań	Przykłady
Kampanie edukacyjne	<ul style="list-style-type: none"> – przekazywanie społeczeństwu rzetelnych danych na temat COVID-19 – promowanie zachowań prewencyjnych – rozmieszczenie znaków i plakatów przypominających o zagrożeniach związanych z COVID-19 oraz o środkach, które są niezbędne do powstrzymania rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 i rozpoznania objawów choroby COVID-19
Przystosowanie stanowisk pracy	<ul style="list-style-type: none"> – w miarę możliwości praca zdalna lub modyfikacja zadań i projektów w celu zwiększenia odległości między pracownikami korzystającymi w tym samym czasie ze wspólnych obszarów – wprowadzenie systemu zmianowego lub rotacyjnego – opracowanie i wdrożenie zakładowych planów higieny oraz procedur postępowania w przypadku wykrycia osoby mającej symptomy COVID-19
Organizacja opieki zdrowotnej i społecznej	<ul style="list-style-type: none"> – zwiększenie zdolności do testowania (zwiększenie liczby mobilnych punktów umożliwiających pobieranie wymazów do badań laboratoryjnych) – skoncentrowanie się na testowaniu pacjentów objawowych (z gorączką, dusznością i innymi objawami charakterystycznymi dla COVID-19) – testowanie pacjentów bezobjawowych w ramach dochodzenia epidemiologicznego i typowania ognisk zakażeń – wykorzystanie szybkich testów w szpitalnych oddziałach ratunkowych do diagnozy pacjentów z objawami COVID-19 – zminimalizowanie transmisji grypy i jej wpływu na rozwój epidemii COVID-19 – zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie wśród pracowników ochrony zdrowia, pracowników socjalnych oraz oświaty, a także wśród osób z grup wysokiego ryzyka – wykorzystanie zdalnych konsultacji w opiece szpitalnej i pozaszpitalnej, a tam, gdzie to konieczne, ułatwienie dostępu do świadczeń zdrowotnych – opracowanie zakresu usług wspierających rehabilitację rosnącej liczby pacjentów z powikłaniami po COVID-19

10. PROJEKTOWANIE SZCZEPIONEK PRZECIW KORONAWIRUSOM

Od czasów epidemii SARS i MERS opracowano wiele szczepionek skierowanych przeciw tym patogenom, obejmujących użycie żywych oraz unieszkodliwionych szczepów koronawirusów, jednakże ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były na niewystarczającym poziomie (Menachery i in. 2018; Zumla i in. 2016). Dzisiaj na całym świecie podejmuje się ogromne starania w celu opracowania szczepionek przeciw wirusowi SARS-CoV-2. Do 2 października 2020 r. 151 rodzajów szczepionek na ten rodzaj koronawirusa było testowanych w próbach przedklinicznych, 42 szczepionki rozpoczęły badania kliniczne, z czego co najmniej 24 były już w II i III fazie testowania (WHO 2020e; 2020f; 2020g). Należy podkreślić, że opracowanie i wdrożenie do praktyki nowej szczepionki zazwyczaj trwa co najmniej 10 lat. Każda nowa szczepionka przed rejestracją i produkcją na masową skalę musi pomyślnie przejść kilka następujących po sobie etapów badań przedklinicznych (obejmujących badania naukowe i eksperymenty na zwierzętach) oraz klinicznych (obejmujących 3 różne fazy badań z udziałem ochotników), trwających w sumie około 10 lat (tab. 7.). Badania nowego preparatu mają na celu ocenę jego immunogen-

ności, skuteczności, a przede wszystkim sprawdzają bezpieczeństwo jego stosowania, czyli występowania niekorzystnych dla pacjentów efektów zdrowotnych. Biorąc pod uwagę ogromne zagrożenie, jakie wirus SARS-CoV-2 stwarza dla zdrowia publicznego, prace nad szczepionką chroniącą przed COVID-19 uzyskały zgodę światowych organizacji, m.in. WHO, Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) i amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), na tzw. uproszczoną ścieżkę testowania i rejestracji badanych preparatów, trwającą około 12 ÷ 18 miesięcy (EC 2020; EMA 2020a; FDA 2020b; WHO 2020e). Uproszczona ścieżka testowania szczepionki umożliwi realizację kilku etapów badań jednocześnie, skracając czas oczekiwania na szczepionkę do wspomnianego okresu. Dzięki temu, badania kliniczne na ochotnikach wykonywane są równolegle z badaniami przedklinicznymi, a producenci i inwestorzy (w oczekiwaniu na wyniki I fazy badań klinicznych) prowadzą prace nad rozwojem i dostosowaniem linii produkcyjnych w celu zapewnienia dostępu do szczepionki wszystkim pacjentom na całym świecie. Do opracowania

szczepionki w tak krótkim czasie niezbędna jest międzynarodowa współpraca dająca zespołom naukowców wsparcie finansowe, merytoryczne i prawne. Światowa Organizacja Zdrowia wspierana m.in. przez Komisję Europejską, liczne rządowe i pozarządowe (np. Global citizen, CEPI) organizacje, uruchomiła globalną inicjatywę

mającą na celu mobilizację znacznych zasobów finansowych, które będą potrzebne, by przyspieszyć opracowywanie nowych rozwiązań profilaktycznych oraz zapewnić powszechny i równy dostęp do opracowanych szczepionek (EC 2020; WHO 2020c).

Tabela 7.

Fazy opracowania i produkcji szczepionek (EMA 2020b; PZH 2020)

Fazy opracowania i produkcji szczepionek	Charakterystyka	Czas trwania
Faza przedkliniczna (badania naukowe i testy na zwierzętach)	– identyfikacja najlepszego antygeny (np. białka powierzchniowego wirusa), który będzie miał kluczowe znaczenie w indukcji odporności przeciw wirusowi – opracowanie składu szczepionki	2 ÷ 4 lat
Badania kliniczne – I faza	– testy na niewielkiej grupie ochotników (20 ÷ 200 osób) – gromadzenie danych na temat bezpieczeństwa i ewentualnych skutków ubocznych stosowania szczepionki	> 2 lata
Badania kliniczne – II faza	– testy na większej grupie ochotników (100 ÷ 300 osób) – gromadzenie danych na temat bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki – wyznaczenie optymalnej dawki szczepionki i sprawdzenie, czy wywołuje ona pożądane zmiany w układzie odpornościowym człowieka	> 2 lata
Badania kliniczne – III faza	– testy na dużej grupie ochotników (> 10 000 osób) – gromadzenie danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki oraz możliwości podawania jej ze szczepionkami już ujętymi w programie szczepień	< 4 lata
Rejestracja szczepionki	– przeprowadzenie oceny zgodności przedstawionej dokumentacji z restrykcyjnymi wytycznymi Farmakopei Europejskiej, EMA i WHO pod kątem jakości, bezpieczeństwa dla ludzi i środowiska oraz skuteczności szczepionki – po zarejestrowaniu szczepionki są prowadzone badania porejestracyjne obejmujące uzupełniające badania kliniczne IV fazy, w których bada się duże populacje; ma to służyć wychwyceniu rzadziej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP)	1 ÷ 1,5 roku
Produkcja i dystrybucja	– dostosowanie linii produkcyjnej – zabezpieczenie surowców	< 2 lata

Należy podkreślić, iż mimo skrócenia fazy testowania szczepionek na COVID-19 standardy dotyczące ich jakości, bezpieczeństwa i skuteczności farmaceutycznej są przestrzegane tak samo, jak dla innych preparatów (EMA 2020a; FDA 2020a; 2020b; PZH 2020). Kluczowym krokiem w projektowaniu szczepionki jest faza badawcza polegająca na identyfikacji antygeny związanego z patogenem, który może wzbudzić syntezę przeciwciał. Faza ta jest bardzo pracochłonna i kosztowna. Jednakże przy opracowywaniu preparatów na COVID-19 w większości przypadków skorzystano ze sprawdzonych i już opatentowanych rozwiązań tzw. platform technologicznych, które stosowano w pracach nad

innymi szczepionkami. Platformy te mają za zadanie dostarczyć antygen (np. białko kolca S wchodzące w skład tzw. korony wirusa) do komórek immunologicznych człowieka inicjujących odporność na SARS-CoV-2 (EMA 2020b; Pandey i in. 2020). Przykłady szczepionek oraz rodzaje platform wykorzystywanych do opracowania szczepionek na COVID-19 zaprezentowano w tabeli 8.

Po zakończeniu fazy badań szczepionki mogą być zarejestrowane w procesie postępowania o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W Unii Europejskiej proces ten prowadzi EMA, w Polsce Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów

Biobójczych, a w Stanach Zjednoczonych FDA. Warto podkreślić, iż oceniana dokumentacja będzie obejmowała również wyniki badań stabilności szczepionki przez cały czas, gdy będzie ona dostępna na rynku. Dzięki temu możliwa będzie ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności jej stosowania. Proces rejestracji szczepionki może trwać nawet 1,5 roku (EMA 2020a; 2020b; FDA 2020b; PZH 2020).

Ze względu na presję czasową prace nad wynalezieniem szczepionki przeciw wirusowi SARS-CoV-2 stanowią dziś ogromne wyzwania

dla nauki i medycyny. By zaspokoić światowy popyt oraz w pełni dopasować skuteczność szczepionki do poszczególnych grup odbiorców (uwzględniając wiek pacjentów, stan zdrowia, charakterystykę danej populacji itp.), niezbędne będzie opracowanie kilku rodzajów szczepionek. Jednakże obserwowane obecnie natężenie prac, różnorodność testowanych rozwiązań, a także wsparcie finansowe i społeczne dają dużą nadzieję na wyprodukowanie w niedalekiej przyszłości (tj. w ciągu 1 ÷ 2 lat) bezpiecznych i skutecznych preparatów przeciw COVID-19.

Tabela 8.

Przykłady testowanych obecnie szczepionek na COVID-19 (Pandey i in. 2020; WHO 2020c)

Rodzaj platformy	Charakterystyka	Przykład szczepionki, wytwórca	Dawkowanie	Fazy badań
Szczepionki przeciw całemu patogenowi	składają się z całych patogenów, które zostały atenuowane (pozbawione właściwości chorobotwórczych) lub inaktywowane (zabite); preparaty te silnie pobudzają odpowiedź immunologiczną, ale ocena ich bezpieczeństwa jest długotrwała i trudna	Sinovac's Adsorbed COVID-19 Vaccine in Healthcare Professionals (PROFISCOV) – szczepionka inaktywowana; Butantan Institute/Sinovac Life Sciences, Co., Ltd.	2 dawki: 0 i 14. dnia	I, II i III
		Codagenix – szczepionka zawiera wirus SARS-CoV-2 atenuowany metodą deoptymalizacji kodonów, wykorzystuje rozwiązania stosowane w szczepionkach HAV, InfA, ZIKV, FMD, SIV, RSV, DENV; Serum Institute of India	nie ustalono	przed-kliniczna
Szczepionki podjednostkowe	dostarczają do komórek odpornościowych gospodarza wyłącznie antygen; są słabo immunogenne i wymagają stosowania adiuwantów	Novavax – pełnowymiarowa rekombinowana szczepionka SARS-CoV-2 z nanocząsteczkami glikoproteiny, adjuwantowana matriksiem M; Novavax, Inc./Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)	2 dawki: 0 i 21. dnia	I/II, IIb i III
		KBP-201 COVID-19 Vaccine – skierowana przeciw tzw. domenie wiążącej receptor (RBD) – fragment białka S, który wiąże się z receptorem ACE2 na komórkach gospodarza i umożliwia wnikanie do nich; Kentucky Bioprocessing, Inc.	2 dawki: 0 i 21. dnia	I/II
Szczepionki przeciw wektorom wirusowym	przenoszą materiał genetyczny do komórek ludzkich za pomocą łagodnego wirusa (np. atenuowany adenowirus, pokswirus, wirus rzekomego pomoru drobiu); zmodyfikowany genetycznie wirus posiada gen chorobotwórczy kodujący obce białko odpowiedzialne za wywoływanie odpowiedzi immunologicznej	Non-Replicating Viral Vector Adenovirus Type 5 Vector – zawiera zmodyfikowany adenowirus typ 5, do którego wprowadzono geny kodujące główne antygeny SARS-CoV-2; CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	1 dawka	I, II i III
		AZD1222 – gen kodujący białko S został włączony do materiału genetycznego adenowirusa szympansa, po iniekcji szczepionki w organizmie pacjentów powstaje białko S, przeciw któremu zaczyna się rozwijać odpowiedź immunologiczna; University of Oxford/AstraZeneca	1 dawka	I/II, II i III
Szczepionki przeciw kwasom nukleinowym mRNA lub DNA	zawierają kwas kodujący strukturalne białko S; szczepionki DNA i RNA są łatwe do skalowania i nie wymagają manipulowania materiałem zakaźnym, do tej pory żadna szczepionka z tej grupy nie została zarejestrowana do stosowania u ludzi w profilaktyce chorób zakaźnych	mRNA-1273 Vaccine – zawiera fragment mRNA (mRNA-1273) kodujący glikoproteinę powierzchniową S, nośnikiem mRNA w tej szczepionce są nanocząsteczki lipidowe (LNP); Moderna/NIAID	2 dawki: 0 i 28. dnia	I, II i III
		INO-4800, DNA plasmid vaccine with electroporation – oparta na plazmidowym DNA kodującym antygeny SARS-CoV-2 podawane metodą elektroporacji (INO-4800); Inovio Pharmaceuticals/International Vaccine Institute	2 dawki: 0 i 28. dnia	I/II

PODSUMOWANIE

Koronawirusy chorobotwórcze dla ludzi znane są od lat 60. ubiegłego stulecia, jednakże przez ponad pół wieku poza kręgiem badających je wirusologów nie budziły one powszechnego zainteresowania z uwagi na przekonanie, iż powodują jedynie łagodne infekcje dróg oddechowych. Dopiero wywołane przez nie epidemie SARS i MERS oraz obecna pandemia COVID-19, której przyczyną jest koronawirus SARS-CoV-2, pokazują zupełnie inne oblicze tych patogenów.

Wśród naukowców panuje zgodne przekonanie, że infekcje koronawirusowe pozostaną w populacji ludzkiej już na zawsze, a opanowanie pandemii COVID-19 będzie możliwe prawdopodobnie dopiero po opracowaniu skutecznej szczepionki. Patogeny z tej grupy drobnoustrojów stanowią swoistą „bombę z opóźnionym zapłonem” i należy liczyć się z faktem, iż wybuch kolejnej epidemii jest prawdopodobnie tylko kwestią czasu.

PIŚMIENNICTWO

Abad F.X., Pintó R.M., Bosch A. (1994). Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl. Environ. Microbiol.* 60, 3704–3710.

Abdul-Rasool S., Fielding B.C. (2010). Understanding human coronavirus HCoV-NL63. *Open Virol. J.* 4, 76–84.

Abramczuk E., Pancer K., Gut W., Litwińska B. (2017). Niepandemiczne koronawirusy człowieka – charakterystyka i diagnostyka. [Non-pandemic human coronaviruses – characteristic and diagnostics] *Post. Mikrobiol. [Advancements of Microbiology]* 56(2), 205–213.

Alonso C., Raynor P.C., Davies P.R., Torremorell M. (2015). Concentration, size distribution, and infectivity of airborne particles carrying swine viruses. *PLoS One* 10(8), e0135675.

Amer H.M. (2018). Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim. Health Res. Rev.* 19, 113–124.

Anderson B.D., Lednicky J.A., Torremorell M., Gray G.C. (2017). The use of bioaerosol sampling for airborne virus surveillance in swine production facilities: a mini review. *Front. Vet. Sci.* 4, 121.

AOTMiT (2020). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Przegląd strategii walki z COVID-19 w okresie jesienno-zimowym. 5.08.2020 [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/08/1_1_aotmit_strategi_walki_z_covid-19_v.1.0.pdf, data dostępu: 14.10.2020].

AVMA (2020). American Veterinary Medical Association [<https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>, data dostępu: 5.10.2020].

Beaudette F.R., Hudson C.B. (1933). Newly recognized poultry disease. *North Am. Vet.* 14, 50–54.

Beaudette F.R., Hudson C.B. (1937). Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 90, 51–58.

Bekking C., Yip L., Groulx N., Doggett N., Finn M., Mubareka S. (2019). Evaluation of bioaerosol samplers for the detection and quantification of influenza virus from artificial aerosols and influenza virus-infected ferrets. *Influenza Other Respir. Viruses* 13(6), 564–573.

Boone S.A., Gerba C.P. (2007). Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral diseases. *Appl. Environ. Microbiol.* 73(6), 1687–1696.

Boone S.A., Gerba C.P. (2010). The prevalence of human parainfluenza virus 1 on indoor office fomites. *Food Environ. Virol.* 2(1), 41–46.

Booth T.F., Kournikakis B., Bastien N., Ho J., Kobasa D., Stadnyk L., Li Y., Spence M., Paton S., Henry B., Mederski B., White D., Low D.E., McGeer A, Simor A., Vearncombe M., Downey J., Jamieson F.B., Tang P., Plummer F. (2005). Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J. Infect. Dis.* 191, 1472–1477.

Borsetto D., Hopkins C., Philips V., Obholzer R., Tirelli G., Polesel J., Boscolo-Rizzo P. (2020). Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology.*

Bouaziz J.D., Duong T., Jachiet M., Velter C., Lestang P., Cassius C., Arsouze A., Domergue Than Trong E., Bagot M., Begon E., Sulimovic L., Rybojad M. (2020). Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 34, e252–254.

Bredenbeek P.J., Pachuk C.J., Noten A.F., Charité J., Luytjes W., Weiss S.R., Spaan W.J. (1990). The primary structure and expression of the second open reading frame of the polymerase gene of the coronavirus MHV-A59; a highly conserved polymerase is expressed by an efficient ribosomal frameshifting mechanism. *Nucleic Acids Res.* 18, 1825–1832.

- Brendish N.J., Poole S., Naidu V.V., Mansbridge C.T., Norton N., Borca F., Phan H.T., Wheeler H., Harvey M., Presland L., Clark T.W. (2020). Clinical characteristics, symptoms and outcomes of 1054 adults presenting to hospital with suspected COVID-19: a comparison of patients with and without SARS-CoV-2 infection. *J. Infect.*
- Brian D.A., Baric R.S. (2005). Coronavirus genome structure and replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 287, 1–30.
- Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S., DeBenedet A.T. (2020). SARS-CoV-2 gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: implications for detection and transmission of COVID-19 disease. *Am. J. Gastroenterol.* 115, 942–946.
- Cavanagh D. (2007). Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet. Res.* 38(2), 281–297.
- CDC (2020a). Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Global Response. 5.08.2020 [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/global-response.html>, data dostępu: 25.09.2020].
- CDC (2020b). Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions. 6.10.2020 [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>, data dostępu: 25.09.2020].
- Chan K.H., Sridhar S., Zhang R.R., Chu H., Fung A.Y.F., Chan G., Chan J.F.W., To K.K.W., Hung I.F.N., Cheng V.C.C., Yuen K.Y. (2020). Factors affecting stability and infectivity of SARS-CoV-2. *J. Hosp. Infect.* 106(2), 226–231.
- Chao C.Y.H., Wan M.P., Morawska L., Johnson G.R., Ristovski Z., Hargreaves M., Mengersen K.L., Corbett S., Li Y., Xie X., Katoshevski D. (2009). Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *J. Aerosol Sci.* 40(2), 122–133.
- Chen Y., Liu Q., Guo D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 92(4), 418–423.
- 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. *Lancet Microbe* 1(1), e10.
- Choi W.S., Rodríguez R.A., Sobsey M.D. (2014). Persistence of viral genomes after autoclaving. *J. Virol. Methods* 198, 37–40.
- Colaneri M., Sacchi P., Zuccaro V., Biscarini S., Sachs M., Roda S., Pieri T.C., Valsecchi P., Piralla A., Seminari E., Di Matteo A., Novati S., Maiocchi L., Pagnucco L., Tirani M., Baldanti F., Mojoli F., Perlini S., Bruno R., COVID19 IRCCS San Matteo Pavia Task Force (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020. *Euro Surveill.* 25(16), 2000460.
- Coronavirus Resource Center (2020). Johns Hopkins University [<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, data dostępu: 10.10.2020].
- Dhama K., Khan S., Tiwari R., Sircar S., Bhat S., Malik Y.S., Singh K.P., Chaicumpa W., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. (2020). Coronavirus disease 2019 – COVID-19. *Clin. Microbiol. Rev.* 33, e00028-20.
- Dhinakar Raj G., Jones R.C. (1997). Infectious bronchitis virus: immunopathogenesis of infection in the chicken. *Avian Pathol.* 26(4), 677–706.
- Domańska-Blicharz K. (2018). Zakaźne zapalenie oskrzeli kur – ogólnoswiatowy problem w przemyśle drobiarskim. *Życie Weterynaryjne* 93(6), 384–387 [publication in Polish].
- Domingo P., Mur I., Pomar V., Corominas H., Casademont J., de Benito N. (2020). The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine* 58, 102887.
- van Doremalen N., 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. *N. Eng. J. Med.* 382, 1564–1567.
- Drosten C., Günther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., Rabenau H., Panning M., Kolesnikova L., Fouchier R.A., Berger A., Burguière A.-M., Cinatl J., Eickmann M., Escriou N., Grywna K., Kramme S., Manuguerra J.C., Müller S., Rickerts V., Stürmer M., Vieth S., Klenk H.D., Osterhaus A.D., Schmitz H., Doerr H.W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976.
- Druce J., Garcia K., Tran T., Papadakis G., Birch C. (2012). Evaluation of swabs, transport media, and specimen transport conditions for optimal detection of viruses by PCR. *J. Clin. Microbiol.* 50(3), 1064–1065.
- EC (2020). European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the European Council, the Council and the European Investment Bank. EU Strategy for COVID-19 vaccines. Brussels, 17.06.2020. COM/2020/245 final [data dostępu: 10.10.2020].
- ECDC (2020a). European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 clusters and outbreaks in occupational settings in the EU/EEA and UK. Technical report [<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-occupational-settings.pdf>, data dostępu: 10.10.2020].
- ECDC (2020b). European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission, 6 August 2020. Stockholm: ECDC [<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-schools-transmission-August%202020.pdf>, data dostępu: 10.10.2020].
- ECDC (2020c). European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. ECDC: Stockholm. 24.09.2020 [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidelines>].

non-pharmaceutical-interventions#copy-to-clipboard, data dostępu: 10.10.2020].

ECDC (2020d). European Centre for Disease Prevention and Control. Resurgence of reported cases of COVID-19 in the EU/EEA, the UK and EU candidate and potential candidates. ECDC: Stockholm. 2.07.2020 [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-resurgence-reported-cases-covid-19, data dostępu: 10.10.2020].

EMA (2020a). European Medicines Agency. Coronavirus disease (COVID-19). Treatments and vaccines for COVID-19 [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats, data dostępu: 14.10.2020].

EMA (2020b). European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: key facts [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-vaccines-key-facts, data dostępu: 2.10.2020].

EU-OSHA (2020) [www.osha.gov, data dostępu: 12.10.2020].

Faridi S., Niazi S., Sadeghi K., Naddafi K., Yavarian J., Shamsipour M., Jandaghi N.Z.S., Sadeghniai K., Nabizadeh R., Yunesian M., Momeni F., Mokamel A., Hassanvand M.S., Azad T.M. (2020). A field indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran. *Sci. Total Environ.* 725, 138401.

FDA (2020a). Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19, data dostępu: 24.09.2020].

FDA (2020b). Food and Drug Administration. FDA Guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency [https://www.fda.gov/media/136238/download, data dostępu: 21.09.2020].

Fehr A.R., Perlman S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 1282, 1–23.

Forbes (2020). Kopalnie wstrzymują prace. Rekordowa liczba zakażeń koronawirusem na Śląsku [The mines are stopping work. Record number of coronavirus infections in Silesia], [https://www.forbes.pl/gospodarka/koronawirus-wstrzymaniewydobycia-wegla-w-12-kopalniach-na-slasku-od-9-czerwca-2020-r/2814pdk 30, data dostępu: 24.09.2020].

Franki R. (2020). Comorbidities the rule in New York's COVID-19 deaths. *Hospitalist* [https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/220457/coronavirus-updates/comorbidities-rule-new-yorks-covid-19-deaths, data dostępu: 25.09.2020].

Ganime A.C., Leite J.P.G., de Abreu Corrêa A., Melgaço F.G., Carvalho-Costa F.A., Miagostovich M.P. (2015). Evaluation of the swab sampling method to recover viruses from fomites. *J. Virol. Methods* 217, 24–27.

Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C.J., Simmonds P., Templeton K.E. (2010). Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2940–2947.

Gorbalenya A.E. (2001). Big nidovirus genome. When count and order of domains matter. *Adv. Exp. Med. Biol.* 494, 1–17.

Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., deGroot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D.V., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol.* 5, 536–544.

George B., McGee J., Giangrosso E., Finkelstein S., Wu S., Glatt A.E. (2020). What is the predictive value of a single nasopharyngeal SARS-cov-2 PCR swab test in a patient with COVID-like symptoms and/or significant COVID-19 exposure? *Open Forum Infect. Dis.* 7(10), ofaa399.

Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Rydzynski Moderbacher C., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.F., Greenbaum J.A., Peters B., Krammer F., Smith D.M., Crotty S., Sette A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 181, 1489–1501. e15.

Gualano G., Musso M., Mosti S., Mencarini P., Mastrobattista S., Pareo C., Zaccarelli M., Migliorisi P., Vittozzi P., Zumla A., Ippolito G., Palmieri F. (2020). Usefulness of bronchoalveolar lavage in the management of patients presenting with lung infiltrates and suspect COVID-19-associated pneumonia: a case report. *Int. J. Infect. Dis.* 97, 174–176.

Hafeez A., Ahmad S., Siddqui S., Ahmad M., Mishra S. (2020). A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis, treatments and prevention. *EJMO* 4(2), 116–125.

Harmooshi N.N., Shirbandi K., Rahim F. (2020). Environmental concern regarding the effect of humidity and temperature on 2019-nCoV survival: fact or fiction. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 27(29), 36027–36036.

Hatagishi E., Okamoto M., Ohmiya S., Yano H., Hori T., Saito W., Miki H., Suzuki Y., Saito R., Yamamoto T., Shoji M., Morisaki Y., Sakata S., Nishimura H. (2014). Establishment and clinical applications of a portable system for capturing influenza viruses released through coughing. *PLoS One* 9, e103560.

van der Hoek L., Pyrc K., Berkhout B. (2006). Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol. Rev.* 30, 760–773.

- Hogan C.J. Jr., Kettleson E.M., Lee M.-H., Ramaswami B., Angenent L.T., Biswas P. (2005). Sampling methodologies and dosage assessment techniques for submicrometre and ultrafine virus aerosol particles. *J. App. Microbiol.* 99, 1422–1434.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.
- Ioannidis J.P.A., Axfors C., Contopoulos-Ioannidis D.G. (2020). Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ. Res.* 188, 109890.
- Ivanov K.A., Hertzog T., Rozanov M., Bayer S., Thiel V., Gorbalenya A.E., Ziebuhr J. (2004). Major genetic marker of nidoviruses encodes a replicative endoribonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 12694–12699.
- Johnson F.B. (1990). Transport of viral specimens. *Clin. Microbiol. Rev.* 3(2), 120–131.
- Julian T.R., Tamayo F.J., Leckie J.O., Boehm A.B. (2011). Comparison of surface sampling methods for virus recovery from fomites. *App. Environ. Microbiol.* 77(19), 6918–6925.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145–147.
- Koh D., Goh H.P. (2020). Occupational health responses to COVID-19: what lessons can we learn from SARS? *J. Occup. Health* 62(1), e12128.
- Kramer A., Schwebke I., Kampf G. (2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* 6, 130.
- Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R., Peret T., Emery S., Tong S., Urbani C., Comer J.A., Lim W., Rollin P.E., Dowell S.F., Ling A.-E., Humphrey C.D., Shieh W.-J., Guarner J., Paddock C.D., Rota P., Fields B., DeRisi J., Yang J.-Y., Cox N., Hughes J.M., LeDuc J.W., Bellini W.J., Anderson L.J., SARS Working Group (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348(20), 1953–1966.
- La Repubblica (2020). Coronavirus, focolai nel Mantovano tra macelli e salumifici: 68 persone positive [https://milano.repubblica.it/cronaca/2020/07/05/news/coronavirus_focolai_nel_mantovano_tra_macelli_e_salumifici_68_persone_positive-261021987/], data dostęp: 16.09.2020].
- Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 581, 215–220.
- Lane M.A., Brownsword E.A., Morgan J.S., Babiker A., Vanairsdale S.A., Lyon G.M., Mehta A.K., Ingersoll J.M., Lindsley W.G., Kraft C.S. (2020). Bioaerosol sampling of a ventilated patient with COVID-19. *Am. J. Infect. Control.*
- Latorre-Margalef N., Avril A., Tolf C., Olsen B., Waldenström J. (2016). How does sampling methodology influence molecular detection and isolation success in influenza A virus field studies? *App. Environ. Microbiol.* 82(4), 1147–1153.
- 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. *Ann. Intern. Med.* 172(9), 577–582.
- Lazzerini M., Putoto G. (2020). COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob. Health* 8(5), e641–e642.
- Lednicky J.A., Loeb J.C. (2013). Detection and isolation of airborne influenza A H3N2 virus using a sioutas personal cascade impactor sampler. *Influenza Res. Treat.* 656825.
- Lee H.J., Shieh C.K., Gorbalenya A.E., Koonin E.V., La Monica N., Tuler J., Bagdzhadzhyan A., Lai M.M. (1991). The complete sequence (22 kilobases) of murine coronavirus gene 1 encoding the putative proteases and RNA polymerase. *Virology* 180, 567–582.
- Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* 80(6), e14–e18.
- Liu Ying, Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.* 27(2), taaa021.
- Liu Yongjian, Li T., Deng Y., Liu S., Zhang D., Li H., Wang X., Jia L., Han J., Bei Z., Zhou Y., Li L., Li J. (2020). Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *MedRxiv.*
- Lundin A., Dijkman R., Bergström T., Kann N., Adamiak B., Hannoun C., Kindler E., Jónsdóttir H.R., Muth D., Kint J., Forlenza M., Müller M.A., Drosten C., Thiel V., Trybala E. (2014). Targeting membrane-bound viral RNA synthesis reveals potent inhibition of diverse coronaviruses including the Middle East respiratory syndrome virus. *PLoS Pathog.* 10(5), e1004166.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77, 683–690.
- Martinez R.M. (2020). Clinical samples for SARS-CoV-2 detection: review of the early literature. *Clin. Microbiol. Newsl.* 42(15), 121–127.
- McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B., Kapikian A.Z., Chanock R.M. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel

- viruses from patients with respiratory disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 57(4), 933–940.
- Memarzadeh F. (2012). Literature review of the effect of temperature and humidity on viruses. *ASHRAE Tran.* 118(1), 1049–1060.
- Menachery V.D., Gralinski L.E., Mitchell H.D., Dinno K.H. III, Leist S.R., Yount B.L. Jr, McAnarney E.T., Graham R.L., Waters K.M., Baric R.S. (2018). Combination attenuation offers strategy for live attenuated coronavirus vaccines. *J. Virol.* 92, e00710-18.
- Money.pl (2020). Kopalnie wylęgarnią koronawirusa. Ponad 6,6 tys. zakażonych w 3 spółkach [The mines are the incubators of coronavirus. Over 6.6 thousand infected in 3 companies], [<https://www.money.pl/gospodarka/kopalnie-wylęgarniakoronawirusa-ponad-66-tys-zakazonych-w-3-spolkach-6533789016266881a.html>, data dostępu: 23.09.2020].
- Monto A.S. (1974). Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J. Biol. Med.* 47, 234–251.
- Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S., Joshi A.D., Guo C.G., Ma W., Mehta R.S., Sikavi D.R., Lo C.H., Kwon S., Song M., Mucci L.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Eliassen A.H., Hart J.E., Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Davies R., Capdevila J., Lee K.A., Lochlainn M.N., Varsavsky T., Graham M., Sudre C.H., Cardoso M.J., Wolf J., Ourselin S., Steves C., Spector T., Chan A.T. *in in.* (2020). Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Pub. Health* (5)9, e475–e483.
- Nicholls J.M., Poon L.L., Lee K.C., Ng W.F., Lai S.T. et al. (2003). Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361, 1773-1778.
- Noroozi R., Branicki W., Pyrc K., Łabaj P.P., Pospiech E., Taheri M., Ghafouri-Fard S. (2020). Altered cytokine levels and immune responses in patients with SARS-CoV-2 infection an related conditions. *Cytokine* 133, 155143.
- Pandey S.C., Pande V., Satia D., Upreti S., Samant M. (2020). Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci.* 256, 117956.
- Park S.Y., Kim Y.-M., Yi S., Lee S., Na B.-J., Kim C.B., Kim J.-I., Kim H.S., Kim Y.B., Park Y., Huh I.S., Kim H.K., Yoon H.J., Jang H., Kim K., Chang Y., Kim I., Lee H., Gwack J., Kim S.S., Kim M., Kweon S., Choe Y.J., Park O., Park Y.-J., Jeong E.K. (2020). Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 26(8), 1666–1670.
- Perlman S., Netland J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 439–450.
- Ministerstwo Rozwoju, Pracy i Technologii (2020). Wytuczne dla branż [<https://www.gov.pl/web/rozwoj-praca-technologie/wytuczne-dla-branz>, data dostępu: 10.10.2020].
- Pouliakas K., Branka J. (2020). EU jobs at highest risk of Covid-19 social distancing: is the pandemic exacerbating the labour market divide? Luxembourg: Publications Office of the European Union. Cedefop working paper. No. 1. [www.cedefop.europa.eu/en/publications-andresources/publications/6201, data dostępu: 10.09.2020].
- Public Health England (2020). COVID-19: guidance on alternative swab types and transport media [<https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories/covid-19-guidance-for-alternative-swab-types-and-transport-media>, data dostępu: 25.09.2020].
- Pyrc K. (2015). Ludzkie koronawirusy [The human coronaviruses]. *Post. N. Med. [Progress in Medicine]*. 28(4B), 48–54.
- Pyrc K., Berkhout B., van der Hoek L. (2007). The novel human coronavirus NL63 and HKU1. *J. Virol.* 81, 3051–3057.
- PZH (2020). Państwowy Zakład Higieny [National Institute of Hygiene]. Ile czasu potrzebujemy na opracowanie nowej szczepionki przeciw COVID-19? [How much time do we need to develop new COVID-19 vaccine?]. 10.09.2020 [<https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/ile-czasu-potrzebujemy-na-opracowanie-nowej-szczepionki-przeciw-covid-19/>, data dostępu: 23.09.2020].
- Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yattoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez. Med.* 28(2), 174–184.
- Ratnesar-Shumate S., Williams G., Green B., Krause M., Holland B., Wood S., Bohannon J., Boydston J., Freeburger D., Hooper I., Beck K., Yeager J., Altamura L.A., Biryukov J., Yolitz J., Schuit M., Wahl V., Hevey M., Dabisch P. (2020). Simulated sunlight rapidly inactivates SARS-CoV-2 on surfaces. *J. Infect. Dis.* 222(2), 214-222.
- RCB (2020). Rządowe Centrum Bezpieczeństwa [Government Centre for Security], [<https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>, data dostępu: 17.09.2020].
- Renu K., Prasanna P.L., Gopalakrishnan A.V. (2020). Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage: a review. *Life Sci.* 255, 117839.
- Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Resp. Med.* 8(7), 738–742.
- Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S., Nix W.A., Campagnoli R., Icenogle J.P., Peñaranda S., Bankamp B., Maher K., Chen M.-H., Tong S., Tamin A., Lowe L., Frace M., DeRisi J.L., Chen Q., Wang D., Erdman D.D., Peret T.C., Burns C., Ksiazek T.G., Rollin P.E., Sanchez A., Liffick S., Holloway B., Limor J., McCaustland K., Olsen-Rasmussen M., Fouchier R., Günther S., Osterhaus A.D., Drosten C., Pallansch M.A.,

- Anderson L.J., Bellini W.J. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300, 1394–1399.
- Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V., Janke C., Guggemos W., Seilmaier M., Drosten C., Vollmar P., Zwirgmaier K., Zange S., Wölfel R., Hoelscher M. (2020). Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 382(10), 970–971.
- Rymer W., Wroczyńska A., Matkowska-Kocjan A. (2020). COVID-19 – aktualny stan wiedzy [COVID-19 – current state of knowledge]. *Med. Prakt. [Practical Medicine]* 3, 102–121.
- Saberi A., Gulyaeva A.A., Brubacher J.L., Newmark P.A., Gorbalenya A.E. (2018). A planarian nidovirus expands the limits of RNA genome size. *PLoS Pathog.* 14, e1007314.
- Serwis Rzeczypospolitej Polskiej (2020). Aktualne zasady i ograniczenia. 10.10.2020 [<https://www.gov.pl/web/koronawirus/aktualne-zasady-i-ograniczenia>, data dostępu: 17.10.2020].
- Smith T.F. (2000). Specimen requirements; selection, collection, transport, and processing. [In:] S. Spector, R.L. Hodinka, S.A. Young. *Clinical Virology Manual*, 3rd edition. ASM Press. Washington, D.C.
- Snijder E.J., Decroly E., Ziebuhr J. (2016). The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Adv. Virus Res.* 96, 59–126.
- Sobsey M.D., Meschke J.S. (2003). Virus survival in the environment with special attention to survival in sewage droplets and other environmental media of fecal or respiratory origin.
- Stobnicka A., Gołofit-Szymczak M., Wójcik-Fatla A., Zajac V., Korczyńska-Smolec J., Górny R.L. (2018). Prevalence of human parainfluenza viruses and noroviruses genomes on office fomites. *Food Environ. Virol.* 10, 133–140.
- Stobnicka-Kupiec A., Gołofit-Szymczak M. (2020). Koronawirusy – patogeny XXI wieku [Coronaviruses – the pathogens of the 21st century]. *Bezpieczeństwo Pracy. Nauka i Praktyka [Occupational Safety. Science and Practice]* 4, 6–8.
- Stobnicka-Kupiec A., Gołofit-Szymczak M., Górny R.L., Cyprowski M. (2020). Prevalence of Bovine Leukemia Virus (BLV) and Bovine Adenovirus (BADV) genomes among air and surface samples in dairy production. *J. Occup. Environ. Hyg.* 17(6), 312–323.
- Stobnicka-Kupiec A., Górny R.L. (2018). Metody detekcji wirusów w różnych środowiskach pracy [Methods of virus detection in various work environment]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 3(97), 5–18.
- Summers A. (2020). Spain imposes regional lockdowns amid resurgence of COVID-19. *World Socialist Web Site* [<https://www.wsws.org/en/articles/2020/07/10/spai-j10.html>].
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 363–374.
- Tyrrell D.A.J., Almedia J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., Hamre D., Hofstad M.S., Malluci L., McIntosh K. (1968). Coronaviruses. *Nature* 220, 650.
- Tyrrell D.A., Cohen S., Schlarb J.E. (1993). Signs and symptoms in common colds. *Epidemiol. Infect.* 111, 143–156.
- Udugama B., Kadhiresan P., Kozłowski H.N., Malekjahani A., Osborne M., Li V.Y.C., Chen H., Mubareka S., Gubbay J.B., Chan W.C.W. (2020). Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano.* 14(4), 3822–3835.
- Ujike M., Taguchi F. (2015). Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. *Viruses* 7, 1700–1725.
- UK Office for National Statistics (2020). Coronavirus (COVID-19) related deaths by occupation, England and Wales: deaths registered up to and including 25 May 2020 [<https://www.ons.gov.uk/releases/coronaviruscovid19relateddeathsbyoccupationenglandandwalesdeathsregistereduptoandincluding25may2020>, data dostępu: 23.09.2020].
- Verreault D., Moineau S., Duchaine C. (2008). Methods for sampling of airborne viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 72(3), 413–444.
- Viner R.M., Whittaker E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 395(10239), 1741–1743.
- Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395(10223), 470–473.
- Wang X.-W., Li J.-S., Jin M., Zhen B., Kong Q.-X., Song N., Xiao W.-J., Yin J., Wei W., Wang G.-J., Si B.-Y., Guo B.-Z., Liu C., Ou G.-R., Wang M.-N., Fang T.-Y., Chao F.-H., Li J.-W. (2005). Study on the resistance of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Virol. Methods* 126(1–2), 171–177.
- Weiss S.R., Navas-Martin S. (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 69, 635–664.
- WHO (2019). World Health Organization. MERS monthly summary, November 2019 [<https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>, data dostępu: 20.09.2020].
- WHO (2020a). World Health Organization. Actions for consideration in the care and protection of vulnerable population groups for COVID-19 [<https://www.who.int/westernpacific/internal-publications-detail/WPR-DSE-2020-021-eng>, data dostępu: 28.06.2020].
- WHO (2020b). World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>, data dostępu: 7.10.2020].

- WHO (2020c). World Health Organization. COVAX: working for global equitable access to COVID-19 vaccines [https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax, data dostępu: 7.10.2020].
- WHO (2020d). World Health Organization. Covid-19 SPRP. Operational planning guidance to support country preparedness and response. 22.05.2020 [https://www.who.int/publications/i/item/draft-operational-planning-guidance-for-un-country-teams, data dostępu: 7.10.2020].
- WHO (2020e). World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines, data dostępu: 2.10.2020].
- WHO (2020f). World Health Organization. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network [https://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/, data dostępu: 2.10.2020].
- WHO (2020g). World Health Organization. Novel coronavirus (2019-ncov) technical guidance: laboratory testing for 2019-ncov in humans 2020 [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance, data dostępu: 2.10.2020].
- WNP.pl (2020). Koronawirus: dwanaście kopalń na Śląsku przerwie wydobywanie [Coronavirus: Twelve mines in Silesia will stop mining], [https://www.wnp.pl/gornictwo/koronawirus-dwanascie-kopaln-na-slasku-przerwiewydobywanie.399345.html, data dostępu: 2.10.2020].
- WSSE (2020). Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna [http://www.wsse.gda.pl/aktualnosci-i-komunikaty/aktualnosci/1037-wymagania-dotyczace-pobrania-i-transportu-materialu-do-badan-metoda-rt-pcr-w-kierunku-zakazen-ukladu-oddechowego-powodowanych-przez-koronawirusy-sars-mers-2019ncov-wuhan-chiny, data dostępu: 25.10.2020].
- Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K., Ip W.K., Lee N.L.S. et al. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 136, 95–103.
- Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Tsoi H.-W., Huang Y., Poon R.W.S., Chu C.-M., Lee R.A., Luk W.-K., Wong G.K.M., Wong B.H.L., Cheng V.C.C., Tang B.S.F., Wu A.K.L., Yung R.W.H., Chen H., Guan Y., Chan K.-H., Yuen K.-Y. (2005). Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU-1-associated community-acquired pneumonia. *J. Infect. Dis.* 192, 1898–1907.
- Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Yip C.C.Y., Huang Y., Yuen K.-Y. (2009). More and more coronaviruses: human coronavirus HKU1. *Viruses* 1, 57–71.
- Worldometer (2020) [https://www.worldometers.info/coronavirus, data dostępu: 25.11.2020].
- Wortham J.M., Lee J.T., Althomsons S., Latash J., Davidson A., Guerra K., Murray K., McGibbon E., Pichardo C., Toro B., Li L., Paladini M., Eddy M.L., Reilly K.H., McHugh L., Thomas D., Tsai S., Ojo M., Rolland S., Bhat M., Hutchinson K., Sabel J., Eckel S., Collins J., Donovan C., Cope A., Kawasaki B., McLafferty S., Alden N., Herlihy R., Barbeau B., Dunn A.C., Clark C., Pontones P., McLafferty M.L., Sidelinger D.E., Krueger A., Kollmann L., Larson L., Holzbauer S., Lynfield R., Westergaard R., Crawford R., Zhao L., Bressler J.M., Read J.S., Dunn J., Lewis A., Richardson G., Hand J., Sokol T., Adkins S.H., Leitgeb B., Pindyck T., Eure T., Wong K., Datta D., Appiah G.D., Brown J., Traxler R., Koumans E.H., Reagan-Steiner S. (2020). Characteristics of persons who died with COVID-19 – United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR* 69, 923–929.
- Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 92(6), 589–594.
- Xie X., Li Y., Sun H., Liu L. (2009). Exhaled droplets due to talking and coughing. *J. R. S. Interface* 6, 703–714.
- Yu K.-P., Chen Y.-P., Gong J.-Y., Chen Y.-C., Cheng C.-C. (2016). Improving the collection efficiency of the liquid impinger for ultrafine particles and viral aerosols by applying granular bed filtration. *J. Aerosol Sci.* 101, 133–143.
- 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. *N. Engl. J. Med.* 367, 1814–1820.
- Zawilińska B., Szostek S. (2020). Koronawirusy o niskiej i wysokiej patogenności, zakażające człowieka [Low and highly pathogenic coronaviruses infecting humans]. *Zakażenia XXI Wieku [Infections of the 21st Century]* 3(1), 1–10.
- Zhang D.X. (2020). SARS-CoV-2: air/aerosols and surfaces in laboratory and clinical settings. *J. Hosp. Infect.* 105(3), 577–579.
- Zhao Y., Aarnik J.A., Wang W., Fabri T., Koerkamp P.W.G.G., de Jong M.C.M. (2014). Airborne virus sampling: efficiencies of samplers and their detection limits for infectious bursal disease virus (IBDV). *Ann. Agric. Environ. Med.* 21(3), 464–471.
- Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 259–260.
- Ziebuhr J. (2005). The coronavirus replicase. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 287, 57–94.
- Ziebuhr J., Thiel V., Gorbalenya A.E. (2001). The autocatalytic release of a putative RNA virus transcription factor from its polyprotein precursor involves two paralogous papain-like proteases that cleave the same peptide bond. *J. Biol. Chem.* 276, 33220–33232.
- Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S., Yuen K.-Y. (2016). Coronaviruses: drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 327–347.

Zumla A., Hui D.S., Perlman S. (2015). Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 386, 995–1007.

Zuo Z., Kuehn T.H., Verma H., Kumar S., Goyal S.M., Appert J., Raynor P.C., Ge S., Pui D.Y.H. (2013). Association of airborne virus infectivity and survivability with its carrier particle size. *Aerosol Sci. Tech.* 47(4), 373–382.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr inż. AGATA STOBNICKA-KUPIEC
e-mail: agsto@ciop.pl
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa, ul. Czerniakowska 16
POLAND

