Koronawirus – aktualny problem medyczny i społeczny

Anna Welz¹, Anna Breś-Targowska²

¹ Katedra Toksykologii i Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

² Biblioteka Medyczna, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Anna Welz, Katedra Toksykologii i Bromatologii,
Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
ul. dr A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz,
e-mail: ania.welz@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.06.15

Zaakceptowano: 2020.06.25

Opublikowano on-line: 2020.07.21

DOI

10.32383/farmpol/124913

ORCID

Anna Welz (ORCID id: 0000-0003-4653-3497)

Anna Breś-Targowska (ORCID id: 0000-0001-9079-1974)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Coronavirus – current medical and social problem

Coronaviruses can be divided into two groups due to pathogenicity. The first group causes mild upper respiratory tract infections. The second group includes highly pathogenic coronaviruses, which are the cause of severe pneumonia. In December 2019, the emergence of a new 2019-nCoV coronavirus was reported in the human population, which caused a pandemic. Cases of pneumonia have been reported in patients. Complications included: acute respiratory distress syndrome, anaemia, acute myocardial injury, secondary infections and in severe cases – death of patients. Viral factors and host immune responses were important in the development of infection. The course of the disease also depended on: initial viral load in the respiratory tract, comorbidities and the age of patients. Younger people experienced milder symptoms, and older people had more severe disease. Diabetes, hypertension, cardiovascular disease and renal failure were the most frequently mentioned comorbidities. The therapeutic problems concerned the need to develop effective CoV treatment regimens. Late diagnosis is often the cause of a complex situation that requires intervention in intensive care units. There are still no approved antiviral drugs and vaccines to prevent SARS-CoV infection. One of the therapeutic solutions is to change the purpose of various approved medicines used in other diseases. Another problem is the transmission of infection, which occurs between people as a result in close and direct contact. Rules for protection against infection have been introduced. Personal protective equipment has been used: gloves, aprons, protective masks and glasses. In addition, the transmission of the infection in indirect contact with contaminated objects is of great importance. Monitoring the epidemiological situation and providing timely information is very important to ensure the safety of the public during and after the pandemic. The purpose of this article is to present the characteristics of the new 2019-nCoV coronavirus and its ability to multiply in the human body. Pathogenic types of coronaviruses, current infection, symptoms, diagnostic methods, treatment and infection transmission, and psychological effects of quarantine are discussed.

Keywords: coronavirus, 2019-nCoV, COVID-19, pneumonia.

© Farm Pol, 2020, 76(5): 259–268

Wstęp

Koronawirusy należą do rodziny *Coronaviridae* i są szeroko rozpowszechnione u ludzi i innych ssaków. Można je podzielić na dwie grupy: o niskiej chorobotwórczości i o wysokiej patogenności. Pierwsza grupa powoduje infekcje górnych dróg oddechowych, prowadząc do łagodnych i umiarkowanych objawów podobnych do przeziębienia. Wysoce patogenne koronawirusy są przyczyną ciężkiego zapalenia płuc i stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego [1, 2]. Do transmisji wirusa zwierzęcego dochodziło już w poprzednich latach, a w 2002 r. nastąpiła adaptacja wirusa do komórek ludzkich i szczep stał się wirulentny. Wirus SARS-CoV był przyczyną zakażenia urzęsionych komórek górnych i dolnych dróg oddechowych [3]. W grudniu 2019 r. w populacji ludzi pojawił się nowy koronawirus 2019-nCoV, który stał się przyczyną pandemii. Pierwsze zachorowania opisali Huang i wsp., przedstawiając raport dotyczący 41 pacjentów hospitalizowanych w mieście Wuhan, w prowincji Hubei w Chinach, przyjętych w grudniu 2019. Wśród pacjentów odnotowano przypadki zapalenia płuc spowodowane przez nowego koronawirusa 2019 (2019-nCoV). Obraz kliniczny choroby bardzo przypominał SARS-CoV. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 49 lat. Wśród chorych nie odnotowano dzieci i młodzieży. Część pacjentów wymagała opieki w oddziałach intensywnej terapii, a sześciu z nich zmarło. Mniej niż połowa leczonych osób miała choroby współistniejące (cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i choroby sercowo-naczyniowe) [1]. Zhou i wsp. stwierdzili, że 2019-nCoV jest czynnikiem odpowiedzialnym za trwającą epidemię ostrego zespołu oddechowego. U zakażonych pacjentów zaobserwowano swoistą dla wirusa serokonwersję nukleotydową i serokonwersję białko-wirus, co było potwierdzeniem związku między chorobą a obecnością wirusa [4]. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) opublikowała oficjalną nazwę choroby wywołanej przez nowego koronawirusa 2019-nCoV (SARS-CoV-2), którą jest COVID-19. WHO monitoruje również międzynarodowe ustalenia i doniesienia naukowe na temat tej choroby [5].

Celem tego artykułu jest przedstawienie charakterystyki nowego koronawirusa i jego zdolności do namnażania w organizmie człowieka. Omówiono typy koronawirusów, przebieg obecnego zakażenia, objawy, metody diagnostyczne, leczenie oraz transmisję zakażenia i psychologiczne skutki kwarantanny.

Charakterystyka koronawirusów

Koronawirusy (CoVs, rodzina *Coronaviridae*, rząd *Nidovirales*, rodzaj *Betacoronavirus*) to

rodzina dużych, otoczonych wirusów RNA, które stanowią grupę bardzo różnorodną. W obrazie mikroskopu elektronowego cząsteczka wirusa otoczona jest charakterystyczną koroną wypustek, od której zostały nazwane [6]. Zidentyfikowano sześć patogennych koronawirusów, z których cztery (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 i HCoV-HKU1) są przyczyną łagodnych infekcji dróg oddechowych. Natomiast dwa inne typy SARS-CoV i MERSCoV (również z rodzaju *Betacoronavirus*) odpowiadają za wystąpienie ciężkiego wirusowego zapalenia płuc, które może prowadzić do ostrego uszkodzenia płuc ALI (ang. *Acute Lung Injury*) i zespołu ostrej niewydolności oddechowej ARDS (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*). SARS (koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej, ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) był przyczyną pandemii w krajach azjatyckich w latach 2002–2003. Infekcje powodowane przez MERS (koronawirus zespołu oddechowego na Bliskim Wschodzie, ang. *Middle East Respiratory Syndrome*) są wykrywane od roku 2012, najczęściej w krajach Półwyspu Arabskiego [2, 7]. Koronawirusy oprócz chorób dróg oddechowych powodują także choroby przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego u ludzi i zwierząt [8]. W tkance mózgowej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stwierdzono obecność koronawirusów i wykazano znacznie wyższe miano przeciwciał specyficznych względem ludzkiego koronawirusa w porównaniu do grup kontrolnych [3].

Koronawirusy opisywane są jako jedne z największych wirusów RNA w odniesieniu do ich długości genomu i rozmiaru wirionu. Większa część wirusowego RNA zawiera gen kodujący białka odpowiedzialny za replikację, modyfikację środowiska komórkowego i interferencję z naturalnymi mechanizmami obronnymi organizmu. Mniejsza część wirusowego genomu zawiera geny kodujące białka strukturalne S-E-M-N. Białko S jest glikoproteiną powierzchniową odpowiedzialną za interakcję z receptorem na powierzchni komórek. Białko osłonkowe E, zwane też białkiem płaszcza, odpowiada między innymi za formowanie wirionów. Kolejne białko M, inaczej membranowe albo błonowe, jest podstawowym białkiem macierzy wirusa. Białko nukleokapsydu N należy do głównych białek wirusowych, pełni funkcję ochronną dla RNA, uczestniczy w modyfikacji procesów komórkowych i w replikacji wirusa. Kodujące RNA wirusa jest otoczone po bokach regionami niekodującymi, co jest kluczowe dla replikacji wirusa. Pomiędzy wirusami SARS i MERS wykryto różnice w części kodującej białka pomocnicze. W genomie MERS-CoV przedstawiono 5 takich genów, a w genomie SARS-CoV wyróżniono 8. Niektóre

z analizowanych białek pomocniczych pełnią funkcję w modyfikowaniu odpowiedzi gospodarza [3, 9].

Do infekcji komórek docelowych przez SARS-CoV dochodzi poprzez interakcję wirusowego białka S (Spike) i jego receptora komórkowego, enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) (który pośredniczy w infekcji wirusowej). Domena wiążąca receptor SARS-CoV zawiera fragment stykający się z ACE2 i jest oznaczona jako motyw wiążący receptor (ang. *Receptor-Binding Motif*, RBM). RBM jest również główną determinantą antygenową, która wywołuje syntezę przeciwciał neutralizujących. Obecność tej bioaktywnej powierzchni można wykazać za pomocą przeciwciał. Wirusowe białko S jest glikoproteiną transbłonową o długości 1255 aminokwasów, składającą się z N-końcowej sekwencji, dużej domeny zewnętrznej, segmentu transbłonowego i fragmentu cytoplazmatycznego. Freund i wsp. wykazali możliwość wykorzystania biblioteki peptydów do odtworzenia funkcjonalnego motywu wiążącego receptor, który może wiązać zarówno receptor ACE2 oraz neutralizujące przeciwciała. Autorzy podsumowują, że może to być podstawą do opracowania szczepionki z wykorzystaniem determinanty antygenowej [10].

Opisywana glikoproteina S jest białkiem fuzyjnym koronawirusa zlokalizowanym w otoczce wirionu, które odgrywa główną rolę w infekcji wirusowej i poprzez receptory komórek gospodarza pośredniczy w fuzji błon wirusowych i komórkowych. Glikoproteina S jest złożona z podjednostki S1 wiążącej receptor (ang. *Receptor Binding Domain*, RBD) i podjednostki S2 zawierającej hydrofobowy peptyd fuzyjny. Podczas infekcji podjednostka wiążąca receptor jest rozszczepiana, a podjednostka fuzyjna podlega zmianom konformacyjnym, aby osłonić peptyd fuzyjny i zbliżyć błony wirusowe i gospodarza, umożliwiając połączenie i uwolnienie genomu wirusowego do komórek gospodarza. Zaobserwowano, że podjednostka S1 SARS-CoV pod względem struktury jest podzielona na cztery domeny: NTD, CTD1, CTD2 i CTD3. Spośród wymienionych, CTD1 jest domeną wiążącą receptor w konformacji „w górę” wymaganej do wiązania ACE2. Autorzy opisując glikoproteinę S i jej konformacyjne przegrupowania przedstawili model wejścia SARS-CoV do organizmu człowieka [8]. Dodatkowo Hoffmann i wsp. wykazali, że nowy koronawirus wnikając do organizmu oprócz ACE2 wykorzystuje również komórkową proteazę serynową TMPRSS2. Podział białka S koronawirusa na podjednostki S1 i S2 przez proteazy komórek gospodarza jest niezbędny do wirusowego wejścia do komórek. Autorzy podkreślają, że TMPRSS2 odgrywa rolę w rozwoju infekcji, ale nie

uczestniczy w utrzymaniu homeostazy, co może być celem leczniczym [11].

Natomiast nukleokapsydowe białko N jest syntetyzowane w największej ilości w rodzinach CoV. Dla nowego koronawirusa 2019-nCoV białko N jest wyrażone z 90% identycznością aminokwasów do białka SARS-CoV. Przeciwciała przeciwko białku N nie zapewniają odporności na zakażenie, ale mogą być pomocne w określeniu ekspozycji na wirusa w przypadkach bezobjawowych [12]. Zhou i wsp. do wykrywania serologicznego nowego koronawirusa wykorzystali jako antygen opracowane białko nukleokapsydu (N) pochodzące z SARS-CoV nietoperza. Próbkę pochodzącą od zakażonych pacjentów wykazywały wysokie miano przeciwciał IgG i IgM [4].

Wu i wsp. donieśli, że na poziomie aminokwasów nowy koronawirus 2019-nCoV jest dość podobny do SARS-CoV, ale również odnotowali pewne znaczące różnice. Znając powiązania między 2019-nCoV i SARS-CoV lub SARS-podobnymi CoV nietoperzy, badanie substytucji aminokwasów w różnych białkach nowego wirusa pozwoliło wykazać różnice strukturalne i funkcjonalne 2019-nCoV. Przedstawiono 6 mutacji aminokwasów w jednym z regionów domen wiążących receptor RBD (ang. *Receptor-Binding Domains* (RBDs)). Naukowcy zwrócili uwagę na konieczność wykonania dalszych badań sprawdzających, czy wyszczególnione różnice mogą wpłynąć na tropizm gospodarza i właściwość transmisji 2019-nCoV [13]. Zhou i wsp. również odnotowali różnice w sekwencji genu S 2019-nCoV. Były to trzy krótkie insercje oraz zmiany, które stwierdzono w czterech z pięciu kluczowych reszt motywu wiążącego receptor w porównaniu z poznanym wcześniej SARS-CoV [4]. W innych badaniach ustalono, że 2019-nCoV posiadał podobną strukturę domeny wiążącej receptor do SARS-CoV i, pomimo zmienności aminokwasów w niektórych kluczowych fragmentach, może wykorzystywać ACE2 jako receptor umożliwiający wnikanie wirusa [14]. Vankadari i wsp. przeprowadzili badania, w których uzasadnili, że receptor DPP4 (dipeptydylopeptydaza 4) znany jako CD26 może być również drogą wejścia do organizmu dla nowego koronawirusa. Zasugerowano, że w przypadku COVID-19 mogą być mechanizmy infekcji z SARS-CoV i MERS-CoV [15].

Naturalnym rezerwuarem SARS i MERS są nietoperze. Kolejnym etapem w łańcuchu transmisji zakażenia było przełamanie bariery gatunkowej pomiędzy nietoperzami i innymi ssakami stanowiącymi ogniwo pośrednie. Dla wirusa SARS żywicielami pośrednimi były cywety palmowe i jenoty azjatyckie, a dla wirusa MERS wielbłądy. Dopiero od tych zwierząt zakażenie ulega przeniesieniu na ludzi [9]. Zdolność migracyjna nietoperzy ma duże znaczenie w kontekście przenoszenia

chorób. Większość zidentyfikowanych koronawirusów znajduje się w Chinach. Ogromne terytorium Chin i zróżnicowany klimat to przyczyna wielkiej różnorodności biologicznej, w tym nietoperzy i przenoszonych wirusów [6]. Nietoperze naturalnie lub eksperymentalnie zakażone nie wykazują choroby klinicznej pomimo wzrostu wirusowego RNA. Wzrost replikacji wirusów może powodować zwiększone ryzyko rozprzestrzeniania się wirusów. Nietoperze są dodatkowo ważnym rezerwuarem rekombinacji i ewolucji koronawirusów [16].

Ge i wsp. w swoich badaniach wykazali, że SARS-CoV pochodzi od nietoperzy. Zasugerowano, że możliwa jest bezpośrednia infekcja batto-ludzka (ang. *batto-human infection*). Przedstawili, że CoV wykorzystuje ludzką cząsteczkę ACE2 (ludzki enzym konwertujący angiotensynę II) jako receptor wejściowy. Naukowcy udokumentowali, że uzyskane oczyszczone wiriony nietoperzy (ang. *bat SARS-like koronawirus*) były zdolne do replikacji w komórkach wyrażających ACE2. Wykorzystanie ludzkiej cząsteczki ACE2 jako receptora wejściowego jest związane z możliwością przeniesienia międzygatunkowego i infekcją linii komórek nabłonka podstawnego pęcherzyków płucnych. Autorzy udokumentowali, że koronawirusy nietoperzy są dużym zagrożeniem dla zdrowia publicznego [17]. Zhou i wsp. w swoich badaniach potwierdzili, że 2019-nCoV wykorzystuje enzym konwertujący angiotensynę II (ACE2) jako receptor wejścia do komórki. Wykazali również, że nowy koronawirus jest w 96% identyczny na poziomie całego genomu z koronawirusem nietoperzy. Naukowcy przedstawili również pogląd, że 2019-nCoV nie wykorzystuje innych receptorów koronawirusa, takich jak aminopeptydaza N (APN) i dipeptydylopeptydaza 4 (DPP4) [4].

Przebieg zakażenia

W patofizjologii zakażenia znaczenie mają czynniki wirusowe i odpowiedź immunologiczna gospodarza. Podczas procesu chorobowego dochodzi do obrzęku tkanki płucnej i napływu komórek zapalnych. Występuje złuszczenie nabłonka pęcherzykowego, niszczenie przegród pęcherzykowych i uszkodzenie śródbłonka naczyń płucnych. Te zmiany mogą prowadzić do łagodnych zaburzeń czynnościowych, jak również do ciężkiej niewydolności oddechowej i śmierci pacjenta [18]. Badania pacjentów, którzy zmarli w wyniku SARS oraz badania na modelach zwierzęcych wskazywały na rozregulowaną odpowiedź immunologiczną powodującą rozległe zapalenie i ciężką, śmiertelną chorobę [2]. Stan zapalny jest częścią odpowiedzi immunologicznej, bez której skuteczne

usunięcie czynnika zakaźnego jest trudne. Odpowiedź zapalna ukierunkowana jest na rozpoznanie patogenu, aktywacji komórek odpornościowych, eliminacji patogenu, naprawy tkanek gospodarza i powrotu do homeostazy. Jednak niektóre wirusy, takie jak CoV, powodują nadmierną i przedłużoną odpowiedź cytokin/chemokin [2]. Huang i ws., u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w szpitalu w Wuhan na oddziale intensywnej terapii, zaobserwowali wyższe stężenia cytokin w osoczu: IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A i THF α . Ponadto u chorych odnotowano również wysokie stężenia: IL1B, IFN γ , IP10, MCP1, prawdopodobnie prowadzące do aktywacji limfocytów T-helper-1 (Th1). Te limfocyty pełnią podstawową rolę w usuwaniu wirusa z zainfekowanych komórek, ale jednocześnie indukują destrukcję tkanki płucnej. Dodatkowo infekcja była powodem zwiększonego wydzielania cytokin IL4 i IL10, czyli aktywacji komórek T-helper-2 (Th2), które tłumią stany zapalne. Odnotowane w osoczu wysokie stężenia cytokin wskazują na związek z przebiegiem ciężkości choroby [1].

We wcześniejszych badaniach u pacjentów z ciężkim przebiegiem SARS stwierdzono wysokie stężenia cytokin prozapalnych w surowicy: IL1, IL6, IL12, IFN γ i TGF β oraz wysokie stężenia chemokin: CCL2, CXCL10, CXCL9 i IL8. Na uwagę zasługuje fakt, że u pacjentów z ciężką chorobą SARS odnotowano bardzo niskie stężenie cytokiny przeciwzapalnej IL10. Do konsekwencji wynikających z szybkiej replikacji wirusa i prozapalnej odpowiedzi cytokin/chemokin należy apoptoza nabłonka płuc i komórek śródbłonka. W dalszym etapie następuje upośledzenie bariery mikronaczyniowej płuc i pęcherzyków płucnych, co powoduje wyciek naczyń, obrzęk pęcherzyków płucnych i finalnie prowadzi do niedotlenienia. Wysoki poziom wirusa oraz intensywne odpowiedzi cytokin i chemokin są związane z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością pacjentów z infekcją CoV [2].

Savarin i wsp. w swoich badaniach podkreślają, że skuteczna przeciwwirusowa odpowiedź immunologiczna jest konieczna do ograniczenia rozprzestrzeniania się wirusa w organizmie i śmiertelności. W modelu neurotropowym przedstawili, że maksymalna aktywność przeciwwirusowa limfocytów T występuje równocześnie z maksymalną ekspresją IL10. Może to oznaczać, że nadmierna odpowiedź immunologiczna jest już zrównoważona podczas eliminacji wirusa i niekoniecznie pojawia się w wyniku uszkodzenia tkanki [19].

Zadaniem regulatorowych limfocytów T (Treg) jest zapobieganie narządowej i tkankowej autoimmunizacji. Powstają one w grasicy (thymus) oraz obwodowo w wyniku odpowiedzi odpornościowej (jako indukowane iTreg). W badaniu na modelu mysim z niedoborem iTreg zaobserwowano

rozwoj stanów patologicznych na błonach śluzowych przewodu pokarmowego i płuc z typowymi cechami alergicznego zapalenia i astmy. Równowaga dotycząca mechanizmów pro- i przeciwzapalnych daje możliwość skuteczniejszej ochrony przed patogenami [20].

Kuba i wsp. opisali rolę ACE2 jako receptora dla koronawirusa SARS i zwrócili uwagę, że zmniejszenie poziomu ACE2 jest również poważną przyczyną patogenezы ciężkiej niewydolności płuc. Zmniejszenie regulacji ekspresji ACE2 przez zakażenie SARS-CoV aktywuje układ renina-angiotensyna, prowadząc do ostrego uszkodzenia płuc. Autorzy donoszą również o lokalizacji ACE2 w sercu, nerkach, jądrach (komórki Leydiga), wątrobie i jelitach [21]. Dodatkowo ekspresję receptora ACE2 wykazano w komórkach nabłonka przewodów żółciowych. U pacjentów z COVID-19 wśród problemów pozapłucnych obserwowano stłuszczenie i uszkodzenie wątroby, uszkodzenie mięśnia sercowego, ostre uszkodzenie nerek, biegunkę, wymioty, ból brzucha i zapalenie jąder u mężczyzn. Podkreślono, że u mężczyzn po przebytych zapaleniu jąder w przypadku zakażenia SARS może być wskazane monitorowanie funkcji rozrodczych [22]. Zou i wsp. przeanalizowali ekspresję ACE2 w różnych typach komórek różnych narządów wykazując ryzyko potencjalnego zakażenia. Na tej podstawie sklasyfikowali narządy według wysokiej i niskiej podatności na infekcję. Do grupy najbardziej zagrożonych narządów zaliczyli płuca, serce, przełyk, nerki, pęcherz moczowy i jelito kręte. Do mniej podatnych na infekcję należały: oskrzela, wątroba, żołądek i błona śluzowa nosa [23].

Objawy infekcji i schorzenia współistniejące

Częstymi objawami obserwowanymi na początku choroby u pacjentów hospitalizowanych w Wuhan były gorączka (98%), suchy kaszel (76%), duszność (55%) oraz bóle mięśni i zmęczenie (44%) [1, 4]. Rzadziej występowały: produkcja płwociny (28%), bóle głowy (8%), krwioplucie (5%) i biegunka (3%) [1]. W wyniku infekcji u pacjentów wystąpiło zapalenie płuc. Wśród powikłań obserwowano zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), niedokrwistość, ostre uszkodzenie mięśnia sercowego, wtórne zakażenia i, w ciężkich przypadkach, śmierć pacjentów. Niewielu pacjentów miało objawy ze strony górnych dróg oddechowych, takich jak: nieżyt nosa, kichanie lub ból gardła. Wskazuje to, że dolne drogi oddechowe są docelowym miejscem zmian wywołanych przez wirusa [1]. Zhou i wsp. obserwując pacjentów zaznaczyli również brak wyraźnej poprawy

zdrowia po leczeniu antybiotykami przez trzy dni [4].

We wcześniejszych badaniach w przebiegu klinicznym SARS zaobserwowano trzy odrębne fazy. Faza początkowa charakteryzowała się szybką replikacją wirusa wraz z objawami typu gorączka i kaszel, które ustępowały po kilku dniach. Druga faza kliniczna była związana z wysoką gorączką, niedotlenieniem i rozwojem objawów zbliżonych do zapalenia płuc, przy jednoczesnym spadku miana wirusa pod koniec tej fazy. W trzeciej fazie u około 20% pacjentów występował zespół ostrej niewydolności oddechowej, często zakończony śmiercią. Ze względu na postępujący spadek miana wirusa przyjęto założenie, że trzecia faza była wynikiem reakcji zapalnych gospodarza. W infekcji MERS obserwowano objawy grypopodobne: gorączkę, ból gardła, kaszel, bóle mięśni oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak bóle brzucha, wymioty i biegunka. MERS-CoV powodował ciężkie zapalenie płuc u osób ze współistniejącymi schorzeniami i z upośledzoną odpornością [2]. Wśród znacznej liczby pacjentów z COVID-19 również odnotowano biegunkę, bóle brzucha, wymioty oraz objawy zawału mięśnia sercowego, uszkodzenia nerek i wątroby [22].

Na nasilenie choroby wywołanej ludzkimi koronawirusami duży wpływ miały między innymi choroby współistniejące, wiek pacjentów i początkowy poziom wirusa w drogach oddechowych. Osoby młodsze doświadczały łagodniejszych objawów, a u osób starszych obserwowano gorsze wyniki po zakażeniu. Pacjenci ze współistniejącymi chorobami, takimi jak cukrzyca, otyłość, niewydolność serca i niewydolność nerek doświadczały ciężkiej postaci infekcji [2]. Zwiększone ryzyko zarażenia i ciężkości przebiegu choroby dotyczyło też pacjentów po przeszczepie nerki i z ostrym uszkodzeniem nerek [22]. W ostatnim czasie opisano również przypadek dotyczący ostrej encefalopatii martwiczej mózgu, który był powiązany z infekcją COVID-19 [24].

Pacjenci hospitalizowani w mieście Wuhan w Chinach także mieli wcześniej zdiagnozowane choroby współistniejące, w tym cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i choroby sercowo-naczyniowe [1]. Również większość przypadków śmiertelnych po zarażeniu MERS-CoV dotyczyła pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą, niewydolnością serca i nerek, osób z niedoborem odporności oraz palaczy tytoniu [2, 12].

Badania laboratoryjne i metody diagnostyczne

Podczas hospitalizacji w Wuhan od pacjentów pobrano próbki z układu oddechowego oraz próbki krwi i kału. W morfologii krwi obserwowano leukopenię z limfopenią, trombocytopenię,

podwyższony czas protrombinowy i poziom D-dimerów, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej i troponiny oraz wysokie wartości białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP). W tomografii komputerowej klatki piersiowej w trakcie postępującej niewydolności oddechowej obserwowano zmiany zapalne tkanki płucnej o charakterze mlecznej szyby, zlokalizowane głównie obwodowo. Dodatkowo odnotowano płatowe zagęszczenia (konsolidacje) jako potwierdzenie organizującego się zapalenia płuc. Wykazano nieprawidłowości w obrazach radiologicznych klatki piersiowej z wykazaniem nowych nacieków na płucach [1, 4]. Z próbek pobranych z dolnych dróg oddechowych wyizolowano nowego koronawirusa 2019-nCoV oraz opracowano test diagnostyczny dla tego wirusa. Ponadto diagnozowano uraz serca, gdy stężenia troponiny były powyżej górnej granicy odniesienia i odnotowano nieprawidłowości w elektrokardiografii i echokardiografii. Zalecono również badanie próbek kału i moczu, aby ocenić inne drogi transmisji. Autorzy zwrócili też uwagę, że diagnoza została postawiona na podstawie analizy próbek z dolnych dróg oddechowych. Równolegle nie uzyskano wymazów z jamy nosowo-gardłowej w celu zbadania różnicy w częstości wykrywania tego wirusa między próbkami pochodzącymi z górnych i dolnych dróg oddechowych [1].

We wcześniejszych badaniach laboratoryjnych dotyczących infekcji koronawirusowych wykazywano limfopenię, trombocytopenię oraz podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Obecność wirusa potwierdzano w wydzielinach układu oddechowego, surowicy oraz w próbkach kału i moczu. W obrazie radiologicznym płuc obserwowano zmiany jedno- lub dwustronne, niejednolite nacieki i płyn w jamie opłucnej [3]. W przypadku pacjentów z SARS znaczącą cechą histologiczną w płucach było rozproszone uszkodzenie pęcherzyków płucnych (ang. *Diffuse Alveolar Damage*, DAD) [2].

Corman i wsp. przedstawili metodę diagnostyczną dla 2019-nCoV przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. *Real-Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR). Metoda ta służy do wykrywania wirusów w próbkach wydzielin z dróg oddechowych. Podstawy opracowania metody opierały się na ścisłym powiązaniu genetycznym 2019-nCoV z koronawirusem SARS. W projekcie zastosowano technologię syntetycznych kwasów nukleinowych na podstawie informacji o genomie nowego wirusa, przy jednoczesnym braku oryginalnego materiału wirusowego. Naukowcy udokumentowali wykrywalność nowego koronawirusa i możliwość rutynowego

stosowania metody RT-PCR [25]. We wcześniejszych badaniach wykazano możliwość identyfikacji sześciu patogennych koronawirusów (CoV) w próbkach oddechowych za pomocą RT-PCR [7].

Znamienny przyrost poziomu wirusa SARS można odnotować po 48 godzinach, natomiast wirusa MERS po 24 godzinach. Ze względu na wysoki potencjał pandemiczny wirusa SARS, wykonano w przeszłości mniej badań oceniających procesy namnażania wirusa w organizmie człowieka oraz jego wydalania. W próbkach krwi pobranych w pierwszym tygodniu od wystąpienia objawów genom wirusa był wykrywany w 79%, a w drugim tygodniu w 50%. Innym materiałem klinicznym dla celów diagnostycznych w podejrzewaniu SARS były próbki kału (lub wymazy z odbytu), gdyż poziom wirusa w tym materiale biologicznym był na tyle wysoki, aby wynik badania był wiarygodny. W przypadku wirusa MERS w celu potwierdzenia obecności wirusa analizowano próbki pobrane z dolnych dróg oddechowych. Natomiast znacznie trudniejszym zadaniem było wykrycie wirusa w próbkach z górnych dróg oddechowych, w surowicy oraz w próbkach kału lub moczu. W nielicznych przypadkach obecność wirusa MERS stwierdzano także w wymazach z oka [9].

Leczenie

Pomimo podejmowania różnych opcji terapeutycznych, nadal nie opracowano specyficznych, skutecznych schematów leczenia zakażeń CoV. Późne rozpoznanie infekcji jest często przyczyną złożonej sytuacji wymagającej interwencji na oddziałach intensywnej terapii. Podstawą jest leczenie wspomagające, uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom [7, 26]. Nadal nie ma zatwierdzonych leków przeciwwirusowych oraz brakuje szczepionek do zapobiegania infekcjom SARS-CoV [8, 27]. Zaproponowano, że ze względu na powiązanie 2019-nCoV z SARS-CoV niektóre leki i szczepionki przedkliniczne przeciwko SARS-CoV mogłyby prawdopodobnie być pomocne do leczenia nowego koronawirusa [4].

Huang i wsp. przedstawili schemat leczenia obejmujący antybiotyki, leczenie przeciwwirusowe (oseltamiwir), kortykosteroidy oraz podawanie tlenu. Zaznaczono, że u dwóch pacjentów pozaustrojowe dotlenienie było terapią ratunkową. Kowalewski i wsp. przedstawili raport dotyczący pozaustrojowego utleniania krwi. Autorzy zaznaczyli, że w przypadku niewydolności oddechowej odpornej na leczenie może to być terapia ratująca życie [28]. Stosowanie kortykosteroidów miało na celu zmniejszenie stanu zapalnego płuc, ale opóźniało klirens wirusa. Zwrócono uwagę na możliwość zastosowania połączenia lopinawiru

i rytonawiru. Analizowano również przedkliniczne dowody wskazujące na silną skuteczność przeciwwirusowego remdesiwiru [1]. Agostini i wsp. wykazali potencjalną przydatność remdesiwiru (GS-5734) do leczenia zakażeń CoV. Udokumentowano, że proponowany do leczenia remdesiwir działa na wczesnym etapie infekcji, hamuje replikację i obniża poziom wirusa w sposób zależny od dawki [26]. Zwrócono uwagę, że wysokie poziomy wirusa są silnie powiązane z ciężkością choroby u ludzi i korzystne mogą być schematy leczenia ukierunkowane na kontrolowanie poziomu wirusa, a także na osłabianie odpowiedzi zapalnej i immunopatologii. Przedstawiono, że podczas epidemii SARS w 2003 r. kortykosteroidy, które działają przeciwzapalnie, były podstawą terapii immunomodulującej. Efektem terminowego podania kortykosteroidów jest zmniejszenie gorączki, ustąpienie nacieków w płucach i lepsze natlenienie. Zaobserwowano jednak, że wczesne leczenie kortykosteroidami u pacjentów z SARS było przyczyną zwiększonego poziomu wirusa w osoczu pacjentów i zaostrzenia choroby. Wykazano, że dawkowanie, początek terapii i czas trwania leczenia kortykosteroidami jest bardzo ważny w celu uzyskania korzystnych efektów zdrowotnych [2]. Abdolahi i wsp. zaprojektowali badanie dotyczące zastosowania deksametazonu w leczeniu skojarzonym, prowadzącym do poprawy saturacji krwi tlenem [29]. Deksametazon jest również stosowany w schemacie leczenia szpiczaka mnogiego. Saleh i wsp. podkreślili konieczność wykonania badań przesiewowych w kierunku COVID-19, szczególnie dla tych pacjentów. Autorzy zwrócili uwagę na możliwość wystąpienia zaostrzonych działań niepożądanych w trakcie leczenia aktywnej infekcji u tych chorych [30].

Rossignol i wsp. opisali nitazoksanid jako lek przeciwwirusowy o szerokim spektrum działania. Preparaty nitazoksanidu o natychmiastowym uwalnianiu opracowano jako środek przeciwpierwotniaczy i przeciwpasożytniczy. Natomiast tabletki doustne o przedłużonym uwalnianiu zastosowano w leczeniu wirusowych infekcji dróg oddechowych. Związek macierzysty nitazoksanid i jego aktywny metabolit tizoksanid wykazały podobną aktywność przeciwwirusową *in vitro*. Tizoksanid hamuje replikację wirusów grypy oraz szczepów opornych na inne leki przeciwwirusowe typu: oseltamiwrem i amantadynę. Działa też synergistycznie z oseltamiwrem i zanamiwrem w hamowaniu replikacji wirusów grypy w badaniach *in vitro*. Hamuje replikację innych wirusów RNA i DNA w testach hodowli komórkowej, w tym koronawirusa, rotawirusa, zapalenia wątroby typu B i C. Aktywność przeciwwirusowa tizoksanidu przypisywana jest bardziej ingerencji w szlaki patogenyzy regulowane przez gospodarza biorące udział w replikacji wirusa.

Oprócz działania przeciwwirusowego nitazoksanid jest lekiem hamującym syntezę prozapalnych cytokin: TNF α , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8 i IL10 w jednójdrzastych komórkach krwi obwodowej. Działanie nitazoksanidu jest badane jako monoterapia oraz w skojarzeniu z oseltamiwrem [31]. W innych badaniach opisano IL6 jako cytokinę odgrywającą szczególnie ważną rolę w reakcji zapalnej i odpowiedzi immunologicznej. Zaproponowanym lekiem do stosowania u pacjentów z utrzymującym się wysokim stężeniem IL6 jest tocilizumab [32, 33].

Hoffmann i wsp. rozpatrując rolę proteazy serynowej TMPRSS2 podczas wnikania wirusa do komórek gospodarza podkreślili możliwość zastosowania leczenia ukierunkowanego na hamowanie działania tej proteazy. Autorzy podkreślają rozważenie zastosowania mesylanu kamostatu, który jako inhibitor proteazy serynowej, blokujący aktywność TMPRSS2 jest stosowany w innych chorobach. Wykazano również, że pacjenci po infekcji SARS wykazują odpowiedź przeciwciał neutralizujących w dużej części skierowanych przeciwko wirusowemu białku S. Takie przeciwciała można wykryć nawet do 24 miesięcy po zakażeniu. Zauważono, że opracowane wcześniej eksperymentalne szczepionki SARS, zawierające rekombinowane białko S i inaktywowany wirus indukowały odpowiedź przeciwciał neutralizujących. Przedstawiono, że neutralizujące odpowiedzi przeciwciał wywołane przeciwko SARS mogą stanowić ochronę przed zakażeniem SARS-CoV [11]. Zrozumienie sposobu przemian glikoproteiny S koronawirusa i wiązania z receptorami gospodarza jest podstawą do opracowania szczepionek i terapii lekowej [27].

Bardaweel i wsp. do potencjalnego leczenia infekcji wywołanych przez nowego koronawirusa zaproponowali sitagliptynę, która jest inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4 (DPP4). Zaobserwowano, że DPP4 jest receptorem, poprzez który MERS-CoV infekuje komórki gospodarza i może być alternatywną drogą dla zakażenia SARS-CoV. Sitagliptyna jest lekiem o działaniu przeciwcukrzycowym, immunoregulacyjnym i przeciwzapalnym. Może być zastosowana w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, szczególnie u pacjentów z cukrzycą i chorobami sercowo-naczyniowymi [34].

Zmiana przeznaczenia zatwierdzonych w leczeniu różnych leków jest jednym z rozwiązań w przypadku epidemii wywołanych przez wirusy. Zaletami takiego podejścia są znane profile bezpieczeństwa leków, dostępność, niższy koszt i doświadczenie wynikające z efektów leczniczych. Dyll i wsp. przedstawili leki z różnych klas farmaceutyków, które dodatkowo wykazują działanie przeciwwirusowe, w tym działanie przeciwko koronawirusom. Zaproponowane zostały inhibitory kinazy tyrozynowej stosowane

w leczeniu nowotworów – mesylan imatynibu, nilotynib i dazatynib. Mesylan imatynibu, który jest pochodną piperazyny wykazywał dużą skuteczność w hamowaniu rozprzestrzeniania się wirusa w badaniu *in vivo* przeprowadzonym na mysim modelu zakażenia [35]. Pochodne piperazyny są nietypową grupą związków o wielokierunkowym działaniu, a charakterystyczny pierścień piperazyny znajduje się w strukturze różnych leków oraz w strukturze dopalaczy. Zwrócono uwagę na konieczność monitorowania stężenia imatynibu w surowicy pacjentów dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii [36]. W przypadku dazatynibu wskazano na potrzebę opracowania schematu dawkowania w celu zminimalizowania immunotoksyczności przy jednoczesnym blokowaniu replikacji wirusa. Dwoma inhibitorami neuroprekaźników, które wykazały aktywność przeciwwirusową był chlorowodorek chlorpromazyny i chlorowodorek triflupromazyny. Podkreślono również duże znaczenie rybawiryny i interferonu (IFN), skutecznych leków w zakażeniach MERS-CoV. Wśród modulatorów receptora estrogenowego blokowanie koronawirusów wykazał cytrynian toremifenu. Do grupy leków z dodatkowym działaniem przeciwwirusowym zaliczono astemizol – lek przeciwhistaminowy i chlorowodorek gemcytabiny – lek hamujący syntezę i naprawę DNA oraz chlorochinę [35].

Działanie chlorochiny opisali Gupta i wsp. wskazując na ukierunkowane działanie hamujące replikację wirusa oraz hamujące uwalnianie cytokin prozapalnych. Zauważono, że skuteczne stężenie chlorochiny w działaniu przeciwwirusowym jest około trzy razy wyższe niż stężenie konieczne do zahamowania pasożytów malarycznych. Zaobserwowano również zmniejszenie liczby zgonów i intubacji dotchawiczej u pacjentów z potwierdzonym wirusowym zapaleniem płuc, którzy byli leczeni z zastosowaniem inhibitorów ACE. W modelu mysim z uszkodzeniem płuc wywołanym koronawirusem wykazano poprawę stosując leczenie blokerem receptora angiotensyny, losartanem. Naukowcy zwrócili również uwagę na stosowanie w COVID-19 niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym ibuprofenu. Rozpatrując skomplikowany przebieg choroby wirusowego zapalenia płuc oraz raporty dotyczące różnych powikłań zdrowotnych, w celu złagodzenia gorączki i bólu zaproponowano również inne rozwiązania terapeutyczne, np. acetaminofen [22]. Wśród leków hamujących replikację wirusa wymieniany jest także loperamid – opioidowy lek przeciwbiegunkowy. Chociaż znane leki są stosowane w innych jednostkach chorobowych, to wymagają jednak potwierdzenia ich aktywności przeciwwirusowej w badaniach *in vivo* i oceny wynikającej z doświadczenia klinicznego [3].

Transmisja zakażenia między ludźmi

W Wuhan wirusowe zapalenie płuc diagnozowano również wśród pracowników służby zdrowia. W krótkim czasie zidentyfikowano ten wirus także w wielu innych krajach. Te doniesienia wykazały zdolność 2019-CoV do transmisji (przenoszenia się) między ludźmi. Pacjentów z Wuhan izolowano i stosowano środki ostrożności takie jak: maski i inne osobiste wyposażenie ochronne. W placówkach służby zdrowia zalecono ściśle monitorowanie przypadków gorączki i objawów ze strony układu oddechowego, aby zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się choroby [1].

Obserwując pacjentów z potwierdzoną infekcją MERS stwierdzono, że wczesna diagnoza jest kluczowa w celu ograniczenia rozprzestrzeniania się infekcji. Osobom narażonym na zakażenie zalecano monitorowanie stanu zdrowia do 14 dnia po ostatnim kontakcie z pacjentem o potwierdzonej infekcji. Podjęte działania prewencyjne koncentrowano na wprowadzeniu ogólnych środków higienicznych i wczesnej diagnozie z koniecznością izolacji zakażonych pacjentów. Izolację utrzymywano do powtarzającego się ujemnego testu na obecność patogenego wirusa. Z powodów higienicznych zalecono unikanie w konsumpcji nieprzetworzonych produktów zwierzęcych [7].

Pandemię wywołaną przez koronawirusa SARS w 2002 r. powstrzymano poprzez konkretne działania zapobiegawcze bez stosowania leków i szczepionek. Wprowadzono rygorystyczną ochronę przed zakażeniem, czyli ścisłą izolację zakażonych pacjentów oraz konieczność używania rękawic, fartuchów, ochronnych masek i okularów. Osiem miesięcy później, w lipcu 2003 r. pandemia została zatrzymana [20]. Dodatkowo w opanowaniu tej pandemii znaczenie miało wprowadzenie ograniczeń dotyczących podróżowania [11].

We wcześniejszych badaniach zaobserwowano wysoką odporność koronawirusów na warunki środowiska. RNA wirusa MERS wykryto np. w niepasteryzowanych produktach, takich jak: sery, mleko wielbłądziej. W próbkach mleka przechowywanych w temperaturze +4°C MERS zachowywał zakaźność do 72 godzin, a podczas przechowywania w temperaturze 22°C zakaźność była do 48 godzin. Analizowano również zdolność przetrwania wirusa w postaci aerozolu w warunkach niskiej wilgotności względnej (20–30%), w temperaturze 30°C i wykazano zachowanie zakaźności przez 24 godziny. Zdolność wirusa SARS do przeżycia i zachowania zakaźności w postaci aerozolu okazała się jeszcze wyższa w porównaniu z wirusem MERS. Przenoszenie zakażenia koronawirusami SARS i MERS między ludźmi następuje drogą kropelkową w wyniku

bliskiego i bezpośredniego kontaktu. Do zakażenia może dojść także przez system wentylacji, np. w samolotach [9]. Dodatkowo duże znaczenie ma również transmisja poprzez kontakt pośredni, czyli z udziałem skażonych przedmiotów. Uzasadnieniem może być pozytywny wynik testu 2019-CoV uzyskany po przeprowadzeniu analizy powierzchni na całym rynku w Wuhan, powiązany z pierwszymi zakażonymi pacjentami [9, 12]. Obecne zalecenia dla społeczeństwa w celu zapobiegania rozprzestrzeniania zakażenia obejmują: zachowanie dystansu między ludźmi, częste mycie rąk mydłem (przez około 20 sekund), zakrywanie twarzy, dezynfekowanie często dotykanych powierzchni oraz pozostawanie w miejscu zamieszkania [30].

Psychologiczne skutki kwarantanny

Kwarantanna to odosobnienie i ograniczenie przemieszczania się osób, które mogły być narażone na chorobę zakaźną w celu obserwacji ich stanu zdrowia i jednocześnie zmniejszenia ryzyka zakażenia innych osób. Natomiast izolacja dotyczy ludzi, u których zdiagnozowano chorobę zakaźną, ale bez objawów choroby. Brooks i wsp. przeanalizowali psychologiczny wpływ kwarantanny na samopoczucie i stan zdrowia psychicznego społeczeństwa. Stwierdzono, że u osób poddanych kwarantannie często występowały objawy niepokoju i zaburzenia psychiczne. Najczęściej obserwowano obniżenie nastroju i drażliwość. Ponadto, wymieniane były zaburzenia emocjonalne, depresja, uczucie gniewu, bezzsenność i objawy stresu pourazowego. Zgłaszano również objawy lękowe, w tym lęk przed infekcją, nerwowość, smutek, bezradność, zmartwienie, frustrację i nudę. Tylko niewielka liczba osób zgłosiła pozytywne uczucia typu: uczucie szczęścia lub uczucie ulgi. Jako odległe skutki kwarantanny wymienione zostały objawy nadużywania alkoholu oraz problemy z uzależnieniem [37]. Przyjmowanie różnych substancji psychoaktywnych stanowi w konsekwencji poważne kolejne zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi [38]. Odnotowano, że wielu ludzi po kwarantannie kontynuowało zachowania unikowe, w tym minimalizowanie bezpośredniego kontaktu z innymi, unikanie osób kichających lub kaszających. Długoterminowe zmiany dotyczyły częstego mycia rąk i unikania tłumów. U pracowników służby zdrowia obserwowano bardziej nasilone objawy stresu pourazowego. Osoby te zgłaszały również problem stygmatyzacji i odrzucenia ze strony otoczenia oraz częściej podejrzewały u siebie infekcję i wyrażały obawy zarażenia innych. W celu ograniczenia lęku związanego z zachorowalnością ważna jest ogólna edukacja

na temat choroby. Informacje dotyczące kwarantanny i zdrowia publicznego powinny być przekazywane z uzasadnieniem. Uczestnicy kwarantanny zgłaszali lęk spotęgowany nieodpowiednimi informacjami dotyczącymi zagrożeń zdrowia oraz celu kwarantanny. Autorzy w podsumowaniu zaznaczyli poważny i długotrwały w skutkach wpływ kwarantanny [37]. Lee i wsp. ocenili socjopsychologiczny wpływ kwarantanny na pracowników służby zdrowia i hemodializowanych pacjentów podczas epidemii MERS w 2015 r. W tym badaniu większość pracowników służby zdrowia doświadczyła poważnego stresu emocjonalnego, zaburzeń lękowych, depresji i zaburzeń snu. Wśród personelu medycznego wykonującego bezpośrednie zadania związane z wirusem MERS zaobserwowano najwyższe ryzyko wystąpienia objawów zespołu stresu pourazowego. U pacjentów stwierdzono niższy poziom stresu ze względu na zagwarantowaną dobrą opiekę medyczną. Autorzy zaznaczyli konieczność opieki psychiatrycznej w przypadku wystąpienia chorób zakaźnych o wysokiej śmiertelności [39].

Podsumowanie

Corman i wsp. w swojej pracy badawczej zwrócili uwagę na efektywną współpracę i skoordynowane działanie laboratoriów. Opracowując metodę diagnostyczną dla 2019-nCoV, podkreślili dużą wartość gromadzonych tematycznych opracowań naukowych oraz możliwość testowania próbek pochodzących z biobanków [25]. Dodatkowo na szczególną uwagę zasługuje fakt przekazywania informacji dla globalnej społeczności o nowym koronawirusie i jego cechach klinicznych. W celu właściwego rozpoznania choroby powołane zostały zespoły ekspertów w wielu dziedzinach [1].

Ludzkie koronawirusy oraz wywołane zachorowania wykazują pewne podobieństwa, ale również można zaobserwować wiele różnic. Przedstawiono szereg różnic w strukturze genomu, mechanizmach wnikania do organizmu człowieka i chorobotwórczości, rodzaju występujących objawów i dróg szerzenia się zakażeń. Dla ludzi funkcjonujących w otoczeniu innych najważniejsze są informacje na temat stopnia utrwalenia transmisji zakażenia na drodze człowiek-człowiek. Rozwój wiedzy na temat biologii wirusów, metod rozpoznawania i zapobiegania zakażeniom oraz możliwości terapeutyczne ukierunkowane są na opracowywanie schematów postępowania w sytuacji dużej zachorowalności. Stałe monitorowanie sytuacji epidemiologicznej i przekazywanie aktualnych informacji jest bardzo ważne dla zapewnienia społeczeństwu bezpieczeństwa podczas trwania pandemii i po jej zakończeniu.

Piśmiennictwo

- 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, Lium M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
- Pyrć K. Ludzkie koronawirusy. *Post. Nauk Med.* 2015; 28: 48–54.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, H. Chen D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- WHO. WHO Global research on coronavirus disease (COVID-19). (online 2020) Dostępność w Internecie <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>. Dostęp: 2.06.2020.
- Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019; 11(3): 1–14; <https://doi.org/10.3390/v11030210>.
- Corman VM, Lienau J, Witzenthat M, Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen. *Internist*. 2019; 60(11): 1136–1145. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5>.
- Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *Plos Pathog.* 2018; 14(8): 1–19; <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>.
- Pancer KW. Pandemiczne koronawirusy człowieka – charakterystyka oraz porównanie wybranych właściwości HCoV-SARS i HCoV-MERS. *Post. Mikrobiol.* 2018; 57(1): 22–32.
- Freund NT, Roitburd-Berman A, Sui J, Marasco WA, Gershoni JM. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus. *Protein Eng. Des. Sel.* 2015; 28(12): 567–575; <https://doi.org/10.1093/protein/gzv052>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019–nCoV. *Viruses*. 2020; 12(2): 1–8; <https://doi.org/10.3390/v12020135>.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*. 2020; 27(3): 325–328; <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Vankadari V, Wilce JA. Emerging Wuhan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1): 601–604. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>.
- Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses*. 2019; 11(1): 1–15. <https://doi.org/10.3390/v11010041>.
- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang YJ, Luo CM, Tan B, Wang N, Zhu Y, Crameri G, Zhang SY, Wang FL, Daszak P, Shi ZL. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013; 503(7477): 535–538. <https://doi.org/10.1038/nature12711>.
- Wawrzyniak A, Kuczborska K, Lipińska-Opalka A, Będzichowska A, Kalicki B. Koronawirus 2019-nCoV – transmisja zakażenia, objawy i leczenie. *Pediatr. Med. Rodz.* 2019; 15(4): 1–5.
- Savarin C, Bergmann CC. Fine Tuning the Cytokine Storm by IFN and IL-10 Following Neurotropic Coronavirus Encephalomyelitis. *Front. Immunol.* 2018; 9:3022: 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03022>.
- Larski Z. Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii. *Med. Weter.* 2013; 69(10): 579–584.
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol. Ther.* 2010; 128(1): 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>.
- Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(3): 251–254. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.012>.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; 14(2): 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
- Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, Luqmani A, Jenkins IH, Nicholas R, Jones B, Everitt A. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 26, 7(5): 1–8. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000789>.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real-Time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25(3): 1–8. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018; 9(2): 1–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
- Kirchdoerfer RN, Wang N, Pallesen J, Wrapp D, Turner HL, Cottrell CA, Corbett KS, Graham BS, McLellan JS, Ward AB. Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34171-7>.
- Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, De Piero ME, Ranucci M, Suwalski P, Lorusso R. COVID-19 and ECMO: The Interplay Between Coagulation and Inflammation—A Narrative Review. *Crit. Care*. 2020; 24(1): 205: 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>.
- Abdolahi N, Kaheh E, Golsha R, Khodabakhshi B, Norouzi A, Khandashpoor M, Besharat S, Tavassoli S, Livani S, Azimi SA, Gharib MH, Peivandi B, Fazel A, Shirzad-Aski H, Roshandel G. Letter to the editor: efficacy of different methods of combination regimen administrations including dexamethasone, intravenous immunoglobulin, and interferon-beta to treat critically ill COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 549: 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04499-5>.
- Al Saleh AS, Sher T, Gertz MA. Multiple Myeloma in the Time of COVID-19. *Acta Haematol.* 2020; 17: 1–7. <https://doi.org/10.1159/000507690>.
- Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Public Health.* 2016; 9(3): 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>.
- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 1–5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
- Zhang C, Wu Z, Li J, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55(5): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
- Bardawel SK, Hajjo R, Sabbah ADA. Sitagliptin: a potential drug for the treatment of SARS-CoV-2? *Acta Pharm.* 2020; 70: 1–14. <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0013>.
- Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG Jr, Jhring PB, Laidlaw M, Johansen LM, Lear-Rooney CM, Glass PJ, Hensley LE, Frieman MB. Repurposing of Clinically Developed Drugs for Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(8): 4885–4893. <https://doi.org/10.1128/AAC.03036-14>.
- Welz A, Koba M. Piperazine derivatives as dangerous abused compounds. *Acta Pharm.* 2020; 70: 423–441. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0035>.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227): 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
- Welz A, Koba M. Pochodne piperazyn w dopalaczach – związki o dużej popularności i dużym zagrożeniu dla zdrowia ludzi. *Farmacja Polska*. 2017; 73(8): 487–494.
- Lee SM, Kang WS, Cho AR, Kim, Park JK. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. *Compr. Psych.* 2018; 87: 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.003>.