COVID-19: Epidemiologia, patogeneza, diagnostyka i objawy kliniczne

Jolanta B. Zawilska¹, Tomasz Swaczyna², Patrycja Masiarek², Aleksandra Waligórska², Zuzanna Dominiak²

¹Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (student), Polska

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

COVID-19: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and clinical symptoms

Coronaviruses have been known to the mankind for decades. In the past, they were thought to cause mild infections of the upper respiratory tract. The emergence at the beginning of the 21st century of two highly transmissible and pathogenic β -coronaviruses, i.e. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), causing respiratory failure leading to the death of a large number of patients, highlighted a significant threat to the entire world. The 21st century has brought events at a catastrophic scale – the COVID-19 pandemic. SARS-CoV-2 virus from the *Coronaviridae* family responsible for the disease, appeared at the end of 2019 in Wuhan, China, and in a short time has led to the devastation of lives of millions of people around the world. A comparison of the SARS-CoV-2 genome sequence and other available β -coronavirus genomes indicates the closest association of SARS-CoV-2 with the BatCov RaTG13 bat coronavirus strain (96% similarity). Therefore, it is suggested that SARS-CoV-2 virus may have evolved naturally from the RaTG13 virus strain transmitted by bats. The consequences of the COVID-19 pandemic include, among others, a significant number of illnesses and fatalities, inefficiency of health care systems, mental disorders and unprecedented methods of fighting the pandemic requiring closure of large sectors of the economy and a drastic reduction of interpersonal contacts. This survey presents basic information about β -coronaviruses. It also describes the course of COVID-19, taking into account a wide range of clinical symptoms from the respiratory, cardiovascular, digestive, reproductive and nervous systems, kidneys and skin. In addition, problems of mental disorders related to the current situation, both in patients and medical personnel as well as in general population, are discussed. The most common symptoms of COVID-19 in children are presented. The article also describes methods used for a diagnosis of the SARS-CoV-2 infection, and disturbances in hematological, biochemical, hemostatic and inflammatory parameters found in COVID-19 patients, emphasizing their role as prognostic factors for the severity of the disease.

Keywords: SARS-CoV-2, Coronaviruses, COVID-19, Diagnosis, Acute Respiratory Distress Syndrome, Coagulopathy, Cardiovascular complications, Neurologic and psychiatric symptoms, Multiorgan failure.

Adres do korespondencji

Jolanta B. Zawilska, Zakład
Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul.
Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Polska;
e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
500/3-011-01/500-43-310.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.03.24

Zaakceptowano: 2021.03.30

Opublikowano on-line: 2021.04.08

DOI

10.32383/farmpol/135221

ORCID

Jolanta Barbara Zawilska
(ORCID iD: 0000-0002-3696-2389)
Tomasz Swaczyna
(ORCID iD: 0000-0003-2592-7702)
Patrycja Masiarek (ORCID iD: 0000-0001-5421-7860)
Aleksandra Waligórska
(ORCID iD: 0000-0003-0087-5985)
Zuzanna Dominiak (ORCID iD:
0000-0003-0917-7286)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

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

Wstęp

Pierwsze doniesienia o nietypowym zapaleniu płuc wywołanym przez nieznanego patogen pojawiły się w grudniu 2019 r. i pochodziły z miasta Wuhan, stolicy prowincji Hubei w Chinach [1]. Na początku stycznia 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaczęła publikować dane dotyczące przypadków zakażeń nowym szczepem wirusa z rodziny koronawirusów. W lutym 2020 r. grupa naukowców zajmujących się badaniem nad koronawirusami wchodząca w skład Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów nadała nowemu wirusowi nazwę wirus SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), a chorobę będącą wynikiem zakażenia SARS-CoV-2 WHO zaklasyfikowała jako COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 19*). W związku z szybkim rozprzestrzenianiem się zakażeń na świecie, 11 marca WHO ogłosiła stan pandemii COVID-19. Liczba osób zakażonych SARS-CoV-2 (stan na 21 marca 2021 r.) wynosiła: w Polsce – 2 058 550, w Europie – 42 516 762, na świecie – 122 536 880, a liczba zgonów: w Polsce – 49 300, w Europie – 929 332, na świecie – 2 703 780 [2].

Koronawirusy

Koronawirusy to grupa wirusów z podrodziny *Coronavirinae* (rodzina *Coronaviridae*, rząd *Nidovirales*) o charakterystycznej budowie, która dzięki widocznym pod mikroskopem elektronowym kolcom glikoproteinowym na powierzchni osłonki przypomina koronę. Koronawirusy są jednymi z największych wirusów RNA pod względem długości genomu (~ 30 000 nukleotydów) oraz rozmiaru wirionu (sferyczny, 80–180 nm średnicy). W obrębie koronawirusów wyodrębniono cztery rodzaje: α , β , γ i δ (rycina 1). α - i β -koronawirusy zakażają tylko ssaki, wywołując u ludzi stany zapalne dróg oddechowych, a u zwierząt nieżyty żołądka i jelit. γ - i δ -koronawirusy atakują ptaki; niektóre z nich mogą także infekować ssaki [3].

Do ludzkich β -koronawirusów należą trzy wysoce patogenne gatunki wywołujące ciężkie infekcje dróg oddechowych: SARS-CoV (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) – odpowiedzialny za zespół ostrej niewydolności oddechowej (SARS; pierwsze przypadki choroby pojawiły się listopadzie 2002 r. w prowincji Guangdong w Południowych Chinach), MERS-CoV (ang. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) – wywołujący bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej, po raz pierwszy opisany w 2012 r. w Arabii Saudyjskiej oraz SARS-CoV-2. Do koronawirusów atakujących człowieka należą także HCoV-OC43 i HKU1 (rodzaj β) oraz HCoV-NL63

i HCoV-229 (rodzaj α), które wywołują łagodne stany zapalne górnych dróg oddechowych u osób immunokompetentnych, jednakże niektóre z nich mogą spowodować ciężkie infekcje u niemowląt, dzieci i osób w podeszłym wieku. HCoV-229E i HCoV-OC43 zostały po raz pierwszy zidentyfikowane w połowie lat 60. XX w., HCoV-NL63 w roku 2004, a HCoV-HKU1 w 2005 [3].

W oparciu o analizę filogenetyczną genomów ludzkich koronawirusów uważa się, że głównym rezerwuarem (gospodarzem) wirusów HCoV-229E, HCoV-NL63, MERS-CoV, SARS-CoV i SARS-CoV-2 są nietoperze z rodziny podkowcowatych (*Rhinolophidae*), natomiast HCoV-OC43 i HCoV-HKU1 – gryzonie. Z kolei gospodarzem pośrednim dla HCoV-OC43 jest bydło domowe, HCoV-229E – lama, MERS-CoV – wielbłąd jednogarbny, SARS-CoV – cyweta; paguma chińska (*Paguma larvata*), a dla SARS-CoV-2 łuskowce (pangoliny) [4] (rycina 2).

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2

Wang i współpracownicy [1] po raz pierwszy opisali przebieg zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz podali charakterystyczne dla infekcji nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych i objawy kliniczne. Wirus przenosi się głównie drogą kropelkową podczas mówienia, kichania lub kaszlu osoby zakażonej. Obecność cząsteczek wirusa opisano także w kale i moczu. Wiriony SARS-CoV-2 zawieszone w postaci aerozolu z reguły przeżywają do 3 godzin w środowisku o temperaturze 21–23°C, na powierzchni papieru/tektury do 24 godzin oraz do 72 godzin na powierzchni przedmiotów ze stali nierdzewnej lub plastików [5].

Rycina 1. Taksonomia koronawirusów.
Figure 1. Taxonomy of coronaviruses.

Rezerwuar – gospodarz główny	Gospodarz pośredni	Szczep wirusa u człowieka	Rok
HCoV-OC43	Połowa lat 60. XX w.
HCV-229E	Połowa lat 60. XX w.
?	HCoV-NK-63	2004
?	HCoV-HKU1	2005
SARS-CoV	2003
MERS-CoV	2012
SARS-CoV-2	2019

Rycina 2. Główni i pośredni gospodarze szczepów koronawirusów zakażających człowieka.

Figure 2. Main and intermediate hosts of human coronaviruses.

W przypadku zakażenia średni okres inkubacji wynosi około 4–5 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych, przy czym u około 97% pacjentów objawy wystąpiły w ciągu 11,5 dnia [6, 7]. W ciągu 5–6 dni od wystąpienia objawów miano wirusa SARS-CoV-2 osiąga swój szczyt – znacznie wcześniej niż w przypadku SARS-CoV, gdzie szczyt wirerii miał miejsce około 10 dnia po wystąpieniu objawów [8, 9], a następnie stopniowo spada w ciągu 8 dni. Ciężkie przypadki COVID-19 przechodzą w zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*; ARDS) średnio około 8–9 dnia od wystąpienia pierwszych objawów [1, 10, 11]. Początkowo zakażenie SARS-CoV-2 objawia się gorączką (98%), bólami mięśni i osłabieniem (44%), suchym kaszlem (76%) i dusznością (55%); rzadziej produkcją płwociny (28%), zaburzeniami

odczuwania smaku i zapachu (11–23%) bólem głowy (8%) oraz biegunką, nudnościami i wymiotami (3%) [1, 11–13]. Dane epidemiologiczne wskazują na szerokie spektrum objawów klinicznych COVID-19. U około 72% osób zakażonych SARS-CoV-2 choroba przebiega bezobjawowo lub skąpo objawowo, u 8% łagodnie, natomiast u około 14% pacjentów występują nasilone objawy wymagające hospitalizacji, a u pozostałych 6% przebieg zakażenia jest dramatyczny [10–12, 14]. Szacuje się, że dzieci i młodzież do 19 roku życia stanowią około 1% osób z potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 [11, 15]. Ta grupa wiekowa przechodzi COVID-19 bezobjawowo lub łagodnie; u 15–35% choroba przebiega bezobjawowo. Najczęściej zgłaszanymi objawami u dzieci w wieku ≤ 9 lat były: gorączka (46%), kaszel (37%), ból głowy (15%), biegunka (14%) i ból gardła (13%). U dzieci i młodzieży w wieku 10–19 lat najczęściej występowały bóle głowy (42%), kaszel (41%), gorączka (35%), bóle mięśni (30%), ból gardła (29%), duszność (16%) i biegunka (14%). Objawy żołądkowo-jelitowe mogą wystąpić bez objawów ze strony układu oddechowego. Inne rzadziej zgłaszane objawy to katar, nudności/wymioty, bóle brzucha i utrata węchu. Objawy skórne zgłaszano rzadko; obejmują wykwity plamkowo-grudkowe, pokrzywkowe i pęcherzykowe. W tej grupie wiekowej występowały nietypowe zmiany skórne w postaci bolesnych fioletowych i czerwonych grudek na palcach dłoni i stóp (ang. „COVID toes”); był to jedyny objaw COVID-19. U dzieci, podobnie jak u osób dorosłych, zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może wywołać patologiczną, nadmierną aktywację układu odpornościowego. Pod koniec kwietnia 2021 r. pojawiły się pierwsze doniesienia o występowaniu u dzieci objawów przypominających zespół Kawasaki; większość pacjentów przeszła zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Obecnie ta nietypowa jednostka chorobowa jest w Europie określana mianem dziecięcego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z infekcją SARS-CoV-2, a w Stanach Zjednoczonych – wieloukładowym zespołem zapalnym [16].

Patologicznie wysokie uwalnianie cytokin prozapalnych przez układ odpornościowy w odpowiedzi na infekcję wirusową i/lub infekcje wtórne może wywołać tzw. burzę cytokinową z objawami posocznicy, która jest przyczyną zgonu w 28% śmiertelnych przypadków COVID-19 [17]. W takich przypadkach niekontrolowany stan zapalny powoduje uszkodzenie różnych narządów, prowadząc do niewydolności wielonarządowej, głównie układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, wątroby i nerek. Najczęściej ciężki lub śmiertelny przebieg COVID-19 występuje u osób starszych, pacjentów z chorobami towarzyszącymi, w tym

z nadciśnieniem tętniczym (15–30%), cukrzycą (10–20%), chorobami układu sercowo-naczyniowego (2,5–16%), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (1,5–7,5%), przewlekłymi chorobami nerek (1–6,7%), chorobami naczyń mózgowych (1,5–3%), zakażeniami wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B (1–2%), nowotworami (1–3,5%), a także u osób z osłabioną funkcją układu immunologicznego (0,01%) [11, 18–21]. Szacuje się, że najniższy odsetek zgonów z powodu COVID-19 wynosi 2,3%; wzrasta do 6% u pacjentów z nadciśnieniem, 7,3% u cukrzyków, 10,5% u osób ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz do 14,8% w przypadku osób w wieku powyżej 80 lat [22]. Wskaźnik śmiertelności w zakażeniach SARS-CoV-2 jest niższy niż w przypadku zakażeń wywołanych przez SARS-CoV (10%) i MERS-CoV (35%) [23]. Analogicznie jak w przypadku zakażeń SARS-CoV, śmiertelność COVID-19 jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet; średnio na 10 zgonów kobiet przypadało 15 zgonów mężczyzn (dane z 95 krajów) [24, 25]. Stosunek liczby zgonów mężczyzn do liczby zgonów kobiet w wybranych krajach (dane z końca kwietnia 2020 r.) wynosił w: Kanadzie 1,3; Chinach 1,7; Australii 1,5; Indiach 0,9; Republice Południowej Afryki 1,5; Niemczech 1,4; Grecji 2,5; Włoszech 1,8; Holandii 2,2; Polsce 1,2 [26].

W oparciu o nasilenie objawów klinicznych w przebiegu COVID-19 u dorosłych pacjentów można wyodrębnić cztery podstawowe etapy:

- Łagodny – wiodące objawy to podwyższona temperatura ciała, suchy kaszel, bóle i zawroty głowy, bóle mięśniowe. Nie występuje spłeczenie oddechu. Brak nieprawidłowości w obrazie radiologicznym klatki piersiowej;
- Umiarkowany – objawy niewydolności dolnych dróg oddechowych;
- Ciężki – częstość oddechu > 30 oddechów/min, stopień utlenowania krwi (tzw. saturacja krwi SpO_2) < 93%, sprawność bariery dyfuzyjnej płuc (tzw. wskaźnik oksigenacji) PaO_2/FiO_2 < 30 mm Hg lub zajęcie płuc płynem wysiękowym powyżej 50%;
- stan krytyczny – niewydolność oddechowa (pacjent wymagający mechanicznej wentylacji), wstrząs septyczny, niewydolność wieloukładowa.

Główne narządy, które ulegają uszkodzeniu w wyniku zakażenia SARS-CoV-2 to płuca, serce, naczynia krwionośne, jelita, wątroba, nerki, jądra, mózg oraz obwodowy układ nerwowy (rycina 3).

Diagnostyka zakażenia SARS-CoV-2

Podstawową metodą diagnostyczną wczesnego etapu zakażenia SARS-CoV-2 są badania

molekularne oparte na technice odwrotnej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real-time reverse PCR*; rRT-PCR). Stosując rRT-PCR, cząstki wirusa można wykrywać w próbkach klinicznych: wymazach z gardła lub nosa, ślinie, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych uzyskanych podczas bronchofiberoskopii, krwi obwodowej i kale [18].

U osób z podejrzeniem zakażenia lub po przebytym zakażeniu SARS-CoV-2 wykonuje się serologiczne testy immunologiczne: poziomy przeciwwirusowych immunoglobulin IgG i IgM. Poziom IgG najczęściej wzrasta pomiędzy 13 a 21 dniem od zakażenia i utrzymuje się przez dłuższy czas. Izolowany wynik dodatni przeciwciał IgG, bez obecności przeciwciał IgM, sugeruje, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 nastąpiła dawno. Obecność przeciwciał IgG w takim przypadku może świadczyć o nabyciu odporności na ponowną infekcję. Z kolei podwyższony poziom przeciwciał IgM zwykle obserwuje się od 5 do 10 dnia po infekcji; wraca on do normy po ustąpieniu zakażenia. Wynik dodatni przeciwciał IgM może zatem świadczyć o wczesnej fazie infekcji [18].

W diagnostyce COVID-19 ważną rolę odgrywają także wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, konieczne do monitorowania aktualnego stanu zdrowia pacjenta i pozwalające prognozować przebieg choroby.

Zhang i wsp. [27] przeprowadzili metaanalizę opublikowanych wyników testów diagnostycznych 4663 pacjentów z COVID-19. Do najczęściej opisywanych odchyśleń należały podniesiony poziom białka CRP (73% chorych), spadek poziomu albumin (62,9%), podwyższony odczyn Biernackiego – OB (61,20%), spadek liczby eozynofili (58,4%),

Rycina 3. Podstawowe tkanki/układy uszkodzane w przebiegu COVID-19.
Figure 3. Main organs/systems injured by COVID-19.

wzrost stężenia IL-6 (53,1%), limfopenia (47,9%) i podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej – LDH (46,2%). Ou i wsp. [28] przeanalizowali wyniki 40 badań przeprowadzonych łącznie na 5872 pacjentach z COVID-19. We krwi obwodowej pacjentów w ciężkim stanie klinicznym stwierdzono znamienne obniżoną liczbę płytek krwi i limfocytów, ale podwyższony poziom leukocytów, a ponadto podwyższone stężenia: CRP, LDH, prokalcytoniny (PCT), D-dimerów (produktów rozkładu fibryny), aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginowej (AST) i kreatyniny (Cr). W porównaniu do ozdrowieńców, pacjenci którzy zmarli mieli znamienne wyższą leukocytozę oraz stężenia D-dimerów, ALT, AST i Cr, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie płytek krwi i stężeniu LDH. Autorzy pracy wnioskują, że podeszły wiek, trombocytopenia, podniesione stężenia LDH, ALT, AST, PCT, Cr i D-dimerów są związane z ciężkim przebiegiem COVID-19 i mogą być wykorzystane jako potencjalne wskaźniki oceny progresji choroby. Zbliżone wyniki zostały opublikowane przez Elshazli'ego i wsp. [29].

U pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, głównie z ciężkim przebiegiem COVID-19 wymagających intensywnej opieki medycznej, obserwowano wiele nieprawidłowości w badaniach układu hemostazy: wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększone stężenia D-dimerów i fibrynogenu, wzrost aktywności LDH, spadek poziomu antytrombiny. Metaanaliza przeprowadzona przez Lipi'ego i Plebani'ego [30] wykazała, że do najczęściej występujących odchyleń należą: limfopenia (35–75% przypadków), wzrost stężenia LDH (27–92% przypadków) i podniesiony poziom D-dimerów (36–43% przypadków). Opracowany przez Tanga i wsp. [31] raport dotyczący czynników, które w istotny sposób wpływają na śmiertelność u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 wymienia podniesiony poziom D-dimerów, podeszły wiek i wydłużony czas protrombinowy.

Podsumowując, u pacjentów z bardzo ciężką lub krytyczną postacią COVID-19 często dochodzi do następujących zaburzeń parametrów hematologicznych, biochemicznych, hemostazy oraz biomarkerów procesu zapalnego [32, 33]:

- parametry morfotyczne krwi – wzrost liczby leukocytów i neutrofilii, spadek liczby płytek krwi, eozynofili i bazofili, monocytów, limfocytów T CD4+, limfocytów T CD8+, limfocytów B i komórek NK (ang. *Natural Killers*);
- parametry biochemiczne – hipoalbuminemia, wzrost stężenia ALT, AST, PCT, Cr, LDH, całkowitej bilirubiny, mioglobiny, kinazy kreatyninowej (CK), frakcji mięśniowej kinazy kreatyninowej (CK-MB) oraz sercowej troponiny I;

- parametry hemostazy – wzrost stężenia D-dimerów, wydłużenie czasu protrombinowego;
- biomarkery procesu zapalnego – podniesione OB, wzrost stężenia CRP, ferrytyny, interleukin IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9 i IL-10, interferonu γ (IFN- γ), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF2), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), białka 10 indukowanego przez IFN- γ (IP-10), chemokin CXCL8, CXCL9 i CXCL10, podjednostki B czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGFB) i czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego A (VEGF-A).

Objawy COVID-19

Układ oddechowy

U ponad połowy pacjentów z COVID-19 występuje duszność. Objawy duszności pojawiają się średnio w ciągu 8 dni od zakażenia [34]. Do często opisywanych ciężkich postaci COVID-19 należy śródmiąższowe zapalenie płuc. U około 85% chorych obserwuje się zmiany w radiogramach klatki piersiowej; u 75% zmiany te są obustronne, o obwodowej lokalizacji przy ścianach klatki piersiowej. W tomografii komputerowej klatki piersiowej początkowo widoczne są tzw. czyste zmiany – obraz „zamglonej/mlecznej szyby” lub „zamięci śnieżnej”, które w późniejszym okresie choroby ulegają konsolidacji [35]. W badaniach patomorfologicznych stwierdza się rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych z obustronnym obrzękiem przestrzeni międzypęcherzykowej, bogatobiałkowy wysięk do światła pęcherzyków płucnych, znaczne przekrwienie, odczyn zapalny oraz rozrost pneumocytów typu II, charakteryzujący się obecnością włókienka. Dochodzi do śródmiąższowego nacieku komórek jednojądrzastych, a także komórek wielojądrzastych olbrzymich. U chorych w zaawansowanym stadium choroby widoczne są zmiany wysiękowe obejmujące większość miąższu płucnego. Uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, rozległe wydzielanie i wysięk płwociny znacząco wpływają na upośledzenie wentylacji płuc, prowadząc do hipoksemii, niedociśnienia, a nawet wstrząsu. Złuszczeniu pneumocytów towarzyszy wytwarzanie błon szklistych (hialinowych), które powstają na skutek nieprawidłowej przemiany białek. Wraz ze złuszczeniem się pneumocytów następuje proces włóknienia prowadzący do nieodwracalnego zwłóknienia płuc i ostrej niewydolności oddechowej [36]. U około 33% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 rozwija się zespół ostrej niewydolności

oddechowej (ARDS), 26% wymaga przeniesienia na oddział intensywnej terapii, 16% wentylacji mechanicznej, a 16% umiera. W przypadku pacjentów z COVID-19 przeniesionych na oddział intensywnej terapii, u 75% stwierdzono ARDS, a 63% wymagało podłączenia do respiratora. Śmiertelność chorych na COVID-19 na oddziałach intensywnej terapii wynosi 40%, a chorych wentylowanych respiratorem 59%. **Zespół ARDS stwierdzono u 90% pacjentów, którzy zmarli na skutek COVID-19 [37].**

Układ sercowo-naczyniowy

Ciężkość i śmiertelność COVID-19 obejmuje także uszkodzenie mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych. Zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen rośnie podczas infekcji, a intensywna przemiana materii prowadzi do wzrostu obciążenia serca, co dodatkowo powoduje zachwianie równowagi między podażą a popytem tlenu. Niekorzystny wpływ COVID-19 na układ sercowo-naczyniowy jest wielokierunkowy. W przebiegu choroby może dojść do zapalenia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca (w tym bradykardii, migotania przedsionków, tachyarytmii komorowej), zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca i ostrej niewydolności serca. Ponadto, opisywano incydenty wieńcowe, poszerzenie prawej komory oraz przypadki ciężkiej niewydolności serca, a nawet zatrzymanie akcji serca [38]. W badaniach histopatologicznych mięśnia sercowego obserwowano zwłóknienie śródmiąższowe, nacieki komórkowe i martwicę, a w krwi – podwyższony poziom enzymów sercowych: troponiny I i peptydu natriuretycznego typu B (BNP). Niedawno opublikowano opisy przypadków kardiomiopatii stresowej (zespołu Takotsubo, nazywanego także zespołem złamanego serca/zespołem balotującego koniuszka) [39], którego objawy są bardzo zbliżone do objawów ostrego zespołu wieńcowego. Kardiomiopatia stresowa jest spowodowana przejściowym zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory serca, przy braku istotnych zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. W grupie 138 pacjentów z COVID-19 natychmiastowej hospitalizacji i intensywnej opieki medycznej wymagało odpowiednio: 7,2%, 8,7% i 16,7% chorych z ostrym uszkodzeniem serca, wstrząsem lub arytmia [40]. Uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 zwiększa 7–11-krotnie śmiertelność.

Wśród zmian naczyniowych w przebiegu COVID-19 wymienia się układowe zapalenie małych naczyń krwionośnych, obrzęki wokół małych żył w sercu, płucach, wątrobie, nerkach, nadnerczach i mięśniach poprzecznie prążkowanych, zapalenie i uszkodzenie śródbłonna

naczyniowego, masywne przekrwienie i ogniskowe uszkodzenia naczyń włosowatych w płucach, zwężenie lub zamknięcie światła naczyń włosowatych oraz uszkodzenie perycytów [41, 42].

Zaburzenia krzepnięcia krwi występują u około 50% pacjentów z ciężkimi objawami COVID-19. Wzrost stężenia D-dimerów we krwi jest najbardziej znaczącą zmianą parametrów krzepnięcia u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, a progresywnie rosnące jego wartości można wykorzystać jako parametr prognostyczny wskazujący na gorsze rokowanie. W czasie przyjęcia do szpitala poziomy D-dimerów były wyższe u pacjentów, którzy następnie musieli być leczeni na oddziale intensywnej opieki medycznej niż u chorych nie wymagających takiej opieki. Wyższe poziomy D-dimerów stwierdzono też u pacjentów zmarłych w szpitalu w porównaniu z osobami, które wyzdrowiały [43]. Z dotychczas opublikowanych badań wynika, że zmniejszenie syntezy trombinie wraz z nadmierną, patologiczną aktywacją kaskady krzepnięcia krwi, wzrost poziomów produktów degradacji fibryny i trombocytopenia mogą prowadzić do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*; DIC), w tym do płucnego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (płucnej wewnątrznaczyniowej koagulopatii) czy mikroangiopatii zakrzepowych (ang. *thrombotic microangiopathies*; TMA). Zakrzepica tętnicza powoduje niedokrwienie dystalnych części ciała, udar niedokrwienno mózgu i zawał serca. W przebiegu COVID-19 obserwowano wzrost przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. U części pacjentów, którzy zmarli z powodu zakażenia SARS-CoV-2 badania autopsyjne wykazały obecność przyściennej skrzepliny w dużych naczyniach płucnych oraz zakrzepy bogate w płytki krwi w mikrokążeniu płuc i innych narządów [44–46]. Zakrzepy o średnicy poniżej 1 mm w tętniczkach płucnych stwierdzono w 87% przypadków, a w około połowie obejmowały one ponad 25% tkanki [47].

W profilaktyce i leczeniu stanów zakrzepowo-zatorowych obecnie stosuje się niskocząsteczkową heparynę (rekomendacje Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy i Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego) w dawkach dostosowanych do masy ciała pacjenta, funkcji nerek i poziomu D-dimerów [48]. W niekontrolowanym badaniu retrospektywnym wykazano, że odsetek zgonów w grupie pacjentów z COVID-19, którym podawano heparynę niskocząsteczkową był niższy w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały heparyny [49].

Układ pokarmowy

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe często towarzyszą COVID-19. Meta-analiza w 4243 przypadków wykazała, że objawy ze strony przewodu pokarmowego występowały u 17,6% chorych, a obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 wykryto w 48% próbek kału. Do najczęściej opisywanych objawów należały biegunka (17% pacjentów we wczesnym stadium choroby), utrata apetytu, nudności, wymioty i bóle brzucha [50]. Podkreślano, że u pacjentów z objawami gastrycznymi progresja choroby postępowała wolniej, później wymagali oni leczenia szpitalnego, natomiast często diagnozowano u nich podwyższony poziom enzymów wątrobowych i wydłużony czas krzepnięcia.

U chorych na COVID-19 często obserwuje się objawy wskazujące na łagodne/umiarkowane uszkodzenie wątroby: podniesione wyniki testów wątrobowych (AST, ALT, γ -GT i ALP), hipalbuminemię, wydłużony czas protrombinowy, wzrost poziomu CRP i LDH oraz hiperferrytynemię [51]. Uszkodzenia wątroby z jednej strony mogą być spowodowane infekcją wirusową i stanem zapalnym narządu, a z drugiej wynikać z działań toksycznych wysokich dawek leków przeciwwirusowych, glikokortykosteroidów lub antybiotyków.

Nerki

Meta-analiza danych klinicznych pochodzących od ponad 20 000 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 wykazała, że u 4,5% do 18% doszło do zagrażających życiu powikłań chorobowych – ostrego uszkodzenia i niewydolności nerek z białkomoczem i krwimoczem [52]. W badaniach post-mortem obserwowano m.in. rozlane ostre uszkodzenie kanalików nerkowych, zmiany nekrotyczne cewek oraz agregaty erytrocytów, które zamykały światło naczyń włosowatych, prowadząc do uszkodzenia śródbłonna [53]. W patomechanizmie ostrej niewydolności nerek uczestniczą pobudzone makrofagi i nadreaktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron wynikająca z ilościowej przewagi angiotensyny II nad angiotensyną (1-7) [52].

Skóra

Najczęściej występującym skórny objawem COVID-19 jest pokrzywka z towarzyszącym świądem, która występuje głównie na kończynach i tułowiu. Pojawia się równocześnie z objawami ogólnoustrojowymi i utrzymuje się przez około tydzień. Pokrzywka występuje przede wszystkim u pacjentów z umiarkowanymi lub nasilonymi objawami COVID-19. Do innych skórnych objawów COVID-19 należą [54, 55]:

- zlewająca się wysypka rumieniowata/plamkowo-grudkowa/odropodobna. W większości

przypadków zmiany były uogólnione, symetryczne i rozpoczęły się na tułowiu;

- rozproszona wysypka grudkowo-pęcherzykowa na tułowiu; brak lub umiarkowany świąd. Zmiany pojawiają się po upływie 3 dni od pierwszych objawów ogólnoustrojowych i ustępują po około 8 dniach;
- rumieniowo-fioletowe plamy na dłoniach, rzadziej na stopach, przypominające odmrożenia u dzieci. Nie towarzyszą im objawy ogólnoustrojowe;
- zmiany żyłne i martwicze – symetryczne, koronkowe ciemne plamy tworzące pełne pierścienie otaczające białe środki, które występują głównie na nogach, oraz duże, nieregularne i asymetryczne ogniste zmiany pierścieniowe, często opisywane u pacjentów z ciężką koagulopatią.

Układ rozrodczy

W przebiegu COVID-19 u mężczyzn mogą wystąpić zaburzenia hormonalne – wzrost stężenia LH i prolaktyny, obniżenie wartości współczynnika testosteron/LH i FSH/LH. U pacjentów opisywano przypadki hipogonadyzmu hipogonadotropowego. W próbkach nasienia pobranych od chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19 liczba plemników była niska, a ich ruchliwość mała. W spermie nie wykryto natomiast obecności wirusa SARS-CoV2. W badaniach histopatologicznych zaobserwowano wiele zmian w obrębie jąder: uszkodzenie komórek Sertoliego i kanalików nasiennych, spadek liczby komórek Leydiga, obrzęk i degenerację komórek spermatogennych w połączeniu z naciekiem komórek odpornościowych CD3+ i CD68+. W oparciu o dotychczasowe dane sądzi się, że pacjenci z COVID-19 i ozdrowieńcy mogą być narażeni na ryzyko niepłodności z powodu atrofii jąder, zaburzeń czynnościowych podwzgórza i przysadki mózgowej oraz zmian profilu hormonów płciowych [56, 57].

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może zakłócać funkcje rozrodcze kobiet, prowadząc do zaburzeń miesiączkowania, poronień samoistnych i powikłań ciąży [58–60]. U większości kobiet w ciąży przebieg COVID-19 jest łagodny lub umiarkowany, a wskaźnik śmiertelności niższy niż w populacji ogólnej. Wyniki niedawno opublikowanej meta-analizy przeprowadzonej przez Dubeya i wsp. wykazały, że u 27% ciężarnych z COVID-19 wystąpiły powikłania takie jak zaburzenia perfuzji naczyń krwionośnych płodu, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego, przedwczesne pęknięcie błony płodowej i przedwczesny poród [61]. Należy podkreślić, że ryzyko transmisji wirusa z matki na płód jest bardzo małe. W większości badań

u noworodków urodzonych przez matki zakażone wirusem SARS-CoV-2 nie zaobserwowano poważnych zaburzeń/nieprawidłowości [60, 61].

Powikłania neurologiczne COVID-19 (tzw. neuro-COVID)

Szacuje się, że u około 30% pacjentów występują zaburzenia neurologiczne mogące prowadzić do długotrwałych uszkodzeń w obrębie układu nerwowego. Sądzi się, że objawy neurologiczne mogą być związane z bezpośrednim neurotoksycznym działaniem wirusa bądź wynikać z powikłań COVID-19. Zaburzenia neurologiczne znacznie częściej występują u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby (~45%) niż u pozostałych chorych (~30%) [62–65].

Zaburzenia neurologiczne w przebiegu COVID-19 dotyczą zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Przypuszcza się, że w przypadku ośrodkowego układu nerwowego są one wynikiem infekcji wirusowej, natomiast powikłania ze strony obwodowego układu nerwowego są wtórne do procesów immunologicznych indukowanych przez zakażenie SARS-CoV-2 [62, 66].

Ośrodkowy układ nerwowy

Oprócz niedotlenienia-niedokrwienia mózgu spowodowanego upośledzoną funkcją układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, w przebiegu COVID-19 mogą pojawić zmiany zatorowo-zakrzepowe naczyń mózgowych, liczne ogniska krwotoczne oraz rozlane niedokrwienne uszkodzenie istoty białej i obrzęk mózgu. Do najczęściej opisywanych zaburzeń neurologicznych pochodzenia ośrodkowego należą bóle i zawroty głowy, które zwykle pojawiają się w krótkim czasie po zakażeniu. Ponadto, u pacjentów diagnozowano zespoły majaczeniowe, udary mózgu (niedokrwienne, krwotoczny), drgawki, encefalopatie (w tym encefalopatie będące wynikiem niedotlenienia oraz ostrą krwotoczną martwicą encefalopatię), zaburzenia świadomości, zaburzenia poznawcze (w tym zaburzenia pamięci), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ataksję, parkinsonizm, światłowstręt i fonofobię [63–66].

Obwodowy układ nerwowy

W grupie objawów neurologicznych pochodzenia obwodowego wyróżnia się zaburzenia w odczuwaniu bodźców zapachowych (dysosmię – osłabienie węchu, anosmię – całkowitą utratę węchu), zaburzenia w odczuwaniu bodźców smakowych (dysgeusję – upośledzenie zdolności do odczuwania smaku, ageusję – całkowity brak odczuwania smaku), ostre zapalenie rdzenia kręgowego, ostrą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną (zespół Guillaina-Barrégo), zespół Millera-Fishera

i neuralgie. Zaburzenia węchu i smaku pojawiają się we wczesnym stadium choroby, częściej występują u kobiet niż u mężczyzn. U wielu pacjentów ustępowały przed upływem miesiąca od zakażenia [63–66].

Zaburzenia psychiczne

Rozprzestrzenienie się wirusa SARS-CoV-2 doprowadziło do poważnego kryzysu zdrowia psychicznego. Długo utrzymujący się stres, depresja, lęk, niska samoocena, napady paniki, irracjonalny gniew, zachowania impulsywne i brak samokontroli, zaburzenia somatyzacyjne, zespół stresu pourazowego, myśli samobójcze, a także zaburzenia snu to problemy, z którymi zmagają się wiele osób dotkniętych COVID-19. Należy zwrócić uwagę, że wspomniane zaburzenia psychiczne dotyczą nie tylko osób zakażonych SARS-CoV-2, ale również pracowników sektora ochrony zdrowia i populacji ogólnej [67].

Zaburzenia psychiczne w populacji ogólnej wynikają z licznych czynników wywołujących stres. Narzucona przez rządy poszczególnych krajów izolacja społeczna, lęk przed zakażeniem, niewystarczające wsparcie, dezinformacja, utrata źródła dochodu oraz narastająca frustracja i znużenie obecną sytuacją doprowadziły do pogorszenia zdrowia psychicznego wielu osób. Przeprowadzone w Chinach badania na grupie 1593 osób powyżej 18 roku życia wykazały, że 8,3% odczuwało wzmożony lęk i niepokój, a 14,6% miało objawy depresji. Częstotliwość występowania tych zaburzeń była wyższa wśród respondentów, którzy znali osobiście osoby objęte kwarantanną (odpowiednio 12,9% i 22,4%) [68]. W badaniu młodzieży (584 osoby) u 40,4% respondentów stwierdzono zaburzenia psychiczne, a objawy zespołu stresu pourazowego odnotowano u 14,4% ankietowanych [69]. Podobne badanie przeprowadzone na grupie 8079 chińskich studentów dało następujące wyniki: depresja u 43,7% osób, lęk u 37,4% oraz połączenie obydwu tych zaburzeń u 31,3% badanych [70]. W badaniu przeprowadzonym przez Tanga i wsp. [70], w którym uczestniczyło 2485 osób z 6 uniwersytetów objętych kwarantanną domową stwierdzono objawy zespołu stresu pourazowego (2,7%) i depresji (9,0%). Pozostałe zaburzenia psychiczne dotyczyły zaburzeń snu i odczucia skrajnego strachu. Badania przeprowadzone w Turcji na grupie 343 respondentów wykazały objawy depresji u 23,6% oraz lęku u 45,1% osób [71].

Zaburzenia psychiczne u pacjentów z rozpoznaniem COVID-19 są spowodowane koniecznością izolacji, stygmatyzacją i dyskryminacją, pobytem w szpitalu, brakiem społecznego wsparcia czy ograniczonym dostępem do systemu opieki

zdrowotnej. W badaniu przeprowadzonym przez Guo i współpr. [72] określono stan zdrowia psychicznego 103 pacjentów z potwierdzonymi badaniami laboratoryjnymi zakażeniem SARS-CoV-2. Grupę kontrolną stanowiły 103 osoby z negatywnym wynikiem testu. U pacjentów z COVID-19 zaobserwowano wyższy odsetek przypadków depresji, lęku oraz objawów zespołu stresu pourazowego. Badanie 7236 pacjentów z Chin wykazało u nich zaburzenia lękowe uogólnione (35,1%), objawy depresji (20,1%) oraz pogorszenie jakości snu (18,2%) [73]. Z kolei dane zebrane od 976 pacjentów z Wuhan i innych chińskich miast wskazują na występowanie zaburzeń neuropsychiatrycznych (delirium) w przebiegu COVID-19. U 65% badanych zdiagnozowano stany splątania, nadmierne pobudzenie zaobserwowano u 69% chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii, a u 21% zaburzenia świadomości. Podczas wypisu ze szpitala 33% osób cierpiało na zespół dysfunkcji wykonawczej [74].

Zaburzenia psychiczne u pracowników medycznych są spowodowane przeciążeniem pracą, niedostatecznym zaopatrzeniem w środki ochrony osobistej, brakiem wsparcia społecznego oraz obawami o stan zdrowia członków rodziny. Wykorzystanie numerycznej skali oceny strachu oraz kwestionariuszy HAMA i HAMD (Skala Lęku Hamiltona i Skala Depresji Hamiltona) pozwoliło określić stan zdrowia psychicznego 2299 pracowników szpitala: 2042 osoby należały do grupy personelu medycznego, pozostałe 257 osób – do personelu administracyjnego. Wśród personelu medycznego odnotowano 1,4 razy wyższy poziom strachu i niemal dwukrotnie wyższy poziom depresji i lęku w porównaniu z personelem niemedyчным [75]. Według badań przeprowadzonych przez Cao i wsp. [76] 6,3% lekarzy odczuwało niepokój na wieść o innych lekarzach, którzy ulegli zakażeniu SARS-CoV-2. Z kolei 52,6% pielęgniarek zgłaszało negatywne emocje, obawy o rodzinę, strach przed zakażeniem i stres związany z przeciążeniem pracą. Badanie 105 członków personelu medycznego z Wuhan, którzy zachorowali na COVID-19 wskazało na zaburzenia emocjonalne i stres u 83,3% osób podczas izolacji [77]. Zbadano 60 członków personelu medycznego bezpośrednio zaangażowanego w leczenie COVID-19 i porównano uzyskane wyniki z 60 osobami wykonującymi zawody medyczne, które w swej pracy nie miały do czynienia z pacjentami zakażonymi SARS-CoV-2. Uzyskane wyniki wskazują na większe nasilenie depresji i lęku wśród personelu z „pierwszej linii frontu”. Odnotowano też u nich umiarkowaną (61,67%) lub ciężką (26,67%) bezsenność [78]. Wu i wsp. [79] porównali stan psychiczny 220 lekarzy i pielęgniarek bezpośrednio

zajmujących się leczeniem pacjentów z COVID-19 oraz personelu medycznego niezaangażowanego bezpośrednio w zwalczanie epidemii. Wypalenie zawodowe w grupie personelu leczącego pacjentów z COVID-19 było niższe (13%) w porównaniu z pozostałym personelem medycznym (39%), odnotowano też mniejszą obawę o zakażenie koronawirusem. Powyższe dane wskazują, że stan zdrowia psychicznego zależy w dużej mierze od indywidualnych predyspozycji. Troska o zdrowie psychiczne powinna zatem dotyczyć wszystkich przedstawicieli sektora ochrony zdrowia, a nie tylko osób zaangażowanych w leczenie pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.

Czynniki wpływające na stan zdrowia psychicznego podczas pandemii COVID-19 są złożone i obejmują [67]:

- wiek – młodsze osoby (poniżej 40 roku życia) są bardziej narażone na wystąpienie zaburzeń psychicznych;
- płeć – u kobiet częściej diagnozowano lęk, depresję i bezsenność;
- poziom wykształcenia – gorsze wykształcenie może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania problemów psychicznych. Istnieją jednak badania wskazujące na odwrotną zależność, co może wynikać ze stresu akademickiego, który pogłębia problemy psychiczne w czasie pandemii COVID-19;
- wykonywany zawód i osiągnięte dochody – związane z wprowadzeniem obostrzeń sanitarnych problemy ekonomiczne zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych. Ponadto, u przedstawicieli zawodów medycznych częściej obserwowano zaburzenia snu w porównaniu z innymi grupami zawodowymi;
- miejsce zamieszkania oraz kontakt z osobami zakażonymi SARS-CoV-2. Pobyt w miastach i na obszarach dotkniętych epidemią był skorelowany z częstotliwością występowania depresji;
- współistniejące choroby somatyczne (np. cukrzyca, zaburzenia kardiologiczne) lub psychiczne zwiększają ryzyko depresji i stanów lękowych. Szczególnie podatne na zaburzenia psychiczne podczas pandemii COVID-19 są osoby, u których takie zaburzenia występowały jeszcze przed pojawieniem się SARS-CoV-2;
- czerpanie informacji o COVID-19 – spędzanie ponad 2–3 godzin dziennie na szukaniu wiadomości o pandemii było związane z wyższym poziomem lęku i nasileniem objawów depresyjnych;
- inne czynniki – sposób radzenia sobie ze stresem, wsparcie ze strony bliskich osób, stopień pewności siebie, rokowania u pacjentów z COVID-19, dostęp do środków ochrony

osobistej, stopień satysfakcji z systemu ochrony zdrowia, stygmatyzacja zakażonych.

Podsumowanie

Od kilkunastu miesięcy świat zmagają się z pandemią COVID-19. Sprawcą choroby, wirus SARS-CoV-2, należy do linii 2B β -koronawirusów i prawdopodobnie naturalnie wyewoluował ze szczepu wirusa RaTG13 przeniesionego przez nietoperze. U większości osób zakażonych SARS-CoV-2 choroba przebiega bezobjawowo lub skąpo objawowo, kilkanaście procent pacjentów wymaga hospitalizacji, natomiast u małego odsetka przebieg zakażenia jest dramatyczny i często prowadzi do zgonu w następstwie niewydolności wielonarządowej. Główne narządy/tkanki, które ulegają uszkodzeniu w wyniku zakażenia SARS-CoV-2 to płuca, serce, naczynia krwionośne, jelita, wątroba, nerki, skóra, jądra, mózg oraz obwodowy układ nerwowy. Do najczęściej występujących późnych powikłań COVID-19 należą uszkodzenia płuc i niewydolność oddechowa, uszkodzenia serca z niewydolnością krążeniową, zakrzepy żyłne i tętnicze, udary mózgu oraz zaburzenia neurologiczne i psychiczne [80]. Pomimo rozległej i stale rozwijającej się wiedzy na temat budowy i cyklu życiowego wirusa oraz zmian powstałych w organizmie człowieka w przebiegu COVID-19, nadal nie dysponujemy skutecznymi lekami do zwalczania tej choroby. Dlatego też tak ważną rolę odgrywają działania profilaktyczne: szczepienia, noszenie maseczek, zachowanie dystansu i mycie dłoni. SARS-CoV-2, podobnie jak i inne szczepy wirusów, w szczególności wirusy RNA, ulega szybkim mutacjom, które mogą zmieniać nie tylko jego zakaźność, ale także zjadliwość. Przykładowo, tzw. wariant brytyjski jest o około 70% bardziej zakaźny od poprzedniego wariantu wirusa. We wrześniu 2020 r. wykrywano go w 25% nowych przypadków COVID-19 Londynie, natomiast w połowie grudnia stanowił ponad 2/3 zakażeń [81]. Podobną sytuację obserwujemy w tym roku w Polsce. Wiele obserwacji klinicznych wskazuje na to, że przebieg COVID-19, który został wywołany przez brytyjski wariant wirusa SARS-CoV-2, różni się od wcześniejszych opisów choroby, w szczególności w odniesieniu do wieku pacjentów i progresji objawów.

Piśmiennictwo

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395(10223): 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities, as of 21 March 2021, 10 am CET. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-23-march-2021> Dostęp 2021.03.25.
- Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020; 85: 104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382(16): 1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; 172(9): 577–582. doi: 10.7326/M20-0504.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al.; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3): 141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, Noori T, Harandi H, SeyedAlinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278(2): 307–312. doi: 10.1007/s00405-020-06120-6.
- European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Dostępny w internecie: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> Dostęp 2021.03.25.
- Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child.* 2020; 105(12): 1180–1185. doi: 10.1136/archdischild-2020-320042.
- Alsohime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Infect Public Health* 2020; 13(12): 1791–1796. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.008.
- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, Song Q, Jia Q, Wang J. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *PLoS One* 2020; 15(7): e0235458. doi: 10.1371/journal.pone.0235458.
- Fierabracci A, Arena A, Rossi P. COVID-19: A Review on Diagnosis, Treatment, and Prophylaxis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 5145. doi: 103390/ijms21145145.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Seme-nova Y, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol.* 2021; 224: 108651. doi: 10.1016/j.clim.2020.108651.
- Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)–China. *China CDC Weekly.* 2020; 2: 113–122.
- Halaji M, Farahani A, Ranjbar R, Heiat M, Dehkordi FS. Emerging coronaviruses: first SARS, second MERS and third SARS-CoV-2: epidemiological updates of COVID-19. *Infez Med.* 2020; 28(suppl. 1): 6–17.

24. Doostepny w internecie: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project>. Dostęp 2021-03-25.
25. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020; 41: 145–151.
26. Rozenberg S, Vandromme J, Martin C. Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? *Maturitas* 2020; 138: 62–68. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.00.
27. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020; 80(6): 441–447. doi: 10.1080/00365513.2020.1768587.
28. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, Pang J, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e175. doi: 10.1017/S095026882000179X.
29. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml M, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin M, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*; 15(8): e0238160. doi: 10.1371/journal.pone.0238160.
30. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
31. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(6): e00512–20. doi: 10.1128/JCM.00512–20.
32. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 2020; 509: 280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
33. Tincati C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 Aggravation in the Second Week of Illness. *Front Immunol*. 2020; 11: 580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.580987.
34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183–5.
35. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020; 64: 35–42. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.001.
36. Englisch CN, Tschernig T, Flockerzi F, Meier C, Bohle RM. Lesions in the lungs of fatal corona virus disease Covid-19. *Ann Anat*. 2021; 234: 151657. doi: 10.1016/j.aanat.2020.151657.
37. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care* 2020; 24(1): 516. doi: 10.1186/s13054-020-03240–7.
38. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504–1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
39. Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, Liu G, Horton M, Jennings M, et al. Takotsubo Syndrome in the Setting of COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020; 2(9): 1321–1325. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.023.
40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
41. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021; 9(3): e14726. doi: 10.14814/phy2.14726.
42. Chen W, Pan JY. Anatomical and Pathological Observation and Analysis of SARS and COVID-19: Microthrombosis Is the Main Cause of Death. *Biol Proced*. 2021; 23(1): 4. doi: 10.1186/s12575-021-00142–y.
43. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 772–776. doi: 10.1055/s-0040-1710337.
44. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
45. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2020; 15: 203557. doi: 10.1148/radiol.2020203557.
46. Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; doi: 10.1007/s10557-020-07084–9.
47. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 1135. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434–5.
48. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149.
49. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
50. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
51. Sanchez-Russo L, Billah M, Chancay J, Hindi J, Cravedi P. COVID-19 and the Kidney: A Worrisome Scenario of Acute and Chronic Consequences. *J Clin Med*. 2021; 10(5): 900. doi: 10.3390/jcm10050900.
52. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zhang Y, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(7): 1561–1566. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
53. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
54. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology* 2021; 237(1): 1–12. doi: 10.1159/000512932.
55. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr*. 2020; 111(9): 734–742. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.00.
56. Tian Y, Zhou LQ. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction* 2021; 161(2): R37–R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
57. Selvaraj K, Ravichandran S, Krishnan S, Radhakrishnan RK, Manickam N, Kandasamy M. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities. *Reprod Sci*. 2021; 7. doi: 10.1007/s43032-020-00441–x.
58. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021; 101(1): 303–318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
59. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed*. 2021; 42(1): 260–267. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
60. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(2): 337–345. doi: 10.1007/s00404-020-05889–5.
61. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 252: 490–501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034.
62. Rodriguez M, Soler Y, Perry M, Reynolds JL, El-Hage N. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the Nervous System: Implications of COVID-19 in Neurodegeneration. *Front Neurol*. 2020; 11: 583459. doi: 10.3389/fneur.2020.58345.
63. Valiuddin HM, Kalajdzic A, Rosati J, Boehm K, Hill D. Update on Neurological Manifestations of SARS-CoV-2. *West J Emerg Med*. 2020; 21(6): 45–51. doi: 10.5811/westjem.2020.8.48839.
64. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, Wang H. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020; 267(10): 2777–2789. doi: 10.1007/s00415-020-09974–2.
65. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020; 92(10): 1845–1857. doi: 10.1002/jmv.26105.
66. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020; 19(9): 767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221–0.

67. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020; 9: 636. doi: 10.12688/f1000research.24457.1.
68. Lei L, Huang X, Zhang S, Yang J, Yang L, Xu M. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020; 26(): e924609.
69. Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZC, Wang JQ, Chen JC, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020; 9(6): 749–758. doi: 10.1007/s00787-020-01541-4.
70. Tang W, Hu T, Hu B, Jin C, Wang G, Xie C, et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. *J Affect Disord*. 2020; 274: 1–7. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.009.
71. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry* 2020; 20764020927051. doi: 10.1177/002076402092705.
72. Guo Q, Zheng Y, Shi J, Wang J, Li G, Li C, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 17–27. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.038.
73. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020; 288: 112954. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112954.
74. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7(7): 611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
75. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020; 288: 112936. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112936.
76. Cao J, Wei J, Zhu H, Duan Y, Geng W, Xia Honget X, et al. A Study of Basic Needs and Psychological Wellbeing of Medical Workers in the Fever Clinic of a Tertiary General Hospital in Beijing during the COVID-19 Outbreak. *Psychother Psychosom*. 2020; 89: 252–254. doi: 10.1159/000507453.
77. Jin YH, Huang Q, Wang YY, Zeng XT, Luo LS, Pan ZY, et al. Perceived infection transmission routes, infection control practices, psychosocial changes, and management of COVID-19 infected healthcare workers in a tertiary acute care hospital in Wuhan: a cross-sectional survey. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 24. doi: 10.1186/s40779-020-00254-8.
78. Wu K, Wei X. Analysis of Psychological and Sleep Status and Exercise Rehabilitation of Front-Line Clinical Staff in the Fight Against COVID-19 in China. *Med Sci Monit Basic Res*. 2020; 26: e924085. doi: 10.12659/MSMBR.924085.
79. Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, Anderson AE, et al. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60(1): e60–e65. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008.
80. Seyed Alinaghi S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary A, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2021; 9(1): e1.
81. Kirby T. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(2): e20–e21. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00005-9.