

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Następstwa pandemii COVID-19 – czego się (nie) nauczyliśmy?

The COVID-19 pandemic – lessons (un)learned – the aftermath

Piotr Rieske¹, Rafał Pawliczak²

¹Zakład Biologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

²Zakład Immunopatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule podsumowano wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie publiczne. Przedstawiono główne problemy epidemiologiczne, medyczne, a także te związane z diagnostyką wirusologiczną i leczeniem COVID-19. Wskazano, jak pandemia wpłynęła na ludzkie zachowania prozdrowotne i ich przyszłe konsekwencje. Przy okazji rozwiano kilka mitów i skorygowano błędne, ale dość powszechne, opinie.

SŁOWA KLUCZOWE

COVID-19, SARS-CoV-2, zdrowie publiczne.

ABSTRACT

In this paper we are discussing and summarizing major aspects of COVID-19 pandemics and its influences on the public health. We are addressing the major issues in epidemiology, medicine, and molecular biology arose during COVID-19 pandemics. We also trying to summarize its impact on human behavior and predict future consequences. We also trying to solve several mysteries and correct few erroneous opinions.

KEY WORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, public health.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. Piotr Rieske, Zakład Biologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska,
e-mail: piotr.rieske@umed.lodz.pl

EPIDEMIOLOGIA COVID-19 (2020–2022) W ZAKRESIE ŚMIERTELNOŚCI I UMIERALNOŚCI

Zasadniczo przewidywania wirusologów i epidemiologów dotyczące zagrożenia związanego z SARS-CoV-2 sprawdziły się. Początkowo wirus ten zdolny był zakazić w krótkim czasie prawie wszystkich w populacji i wywołać u minimum 10% osób zakażonych stan chorobowy wymagający specjalistycznej pomocy medycznej [1, 2].

Osoby, które bagatelizowały zagrożenia związane z COVID-19, bardzo często popełniały podstawowe błędy. Pierwszy – porównując COVID-19 np. z grypą pod względem śmiertelności, w przypadku grypy podawano niekiedy CFR, a w przypadku COVID-19 – IFR. CFR to odsetek przypadków śmiertelnych wśród osób z wyraźnymi objawami, a IFR to odsetek przypadków śmiertelnych wśród wszystkich zakażonych. W praktyce również w przypadku grypy stwierdza się osoby bezobjawowe lub skąpoobjawowe [3]. Ocenia się, że w przypadku grypy jest ich 2–3 razy więcej niż osób objawowych. Przykładowo – wartość 0,1% to CFR, a nie IFR grypy zgodnie z wynikami istotnych badań [4].

IFR grypy nie przekracza w zasadzie 0,05%. Dokładnie wyliczony IFR tzw. świńskiej grypy to 0,02%. Pomiar IFR grypy bardzo utrudnia to, że seroprewalencję wykazuje zawsze pewna część populacji [5]. Typowy IFR COVID-19 pod warunkiem zachowania optymalnej opieki medycznej w Europie lub Stanach Zjednoczonych wynosił około 0,5% (populacja: niezaszczepieni i bez ozdrowieńców) [6].

Stwierdzono bardzo duże różnice pomiędzy grupami wiekowymi pod względem IFR. Do 65. roku było to minimum 0,07%, a wśród wszystkich około 0,5% przy zachowaniu sprawnie działającego szpitalnictwa. W Polsce połowę zmarłych na COVID-19 stanowiły osoby powyżej 80. roku życia [7].

Szczepienia obniżyły IFR około 10-krotnie. Oznacza to, że osoby do 65. roku miały taką śmiertelność IFR COVID-19 jak osoby po 65. roku życia mają IFR grypy. Ponadto szczepienia obniżyły śmiertelność w obu grupach (do i powyżej 65. roku życia) do śmiertelności grypy (więcej szczegółów na temat szczepień w osobnym rozdziale). Pokazuje to bardzo duże znaczenie szczepień w zapobieganiu zgonom z powodu COVID-19 [8–10].

Drugi błąd popełniany przez osoby lekceważące COVID-19 to założenie, że IFR jest wartością niezmienną. Nie jest to prawda w przypadku COVID-19, ponieważ 5–10% osób zakażonych SARS-CoV-2 trafiało do szpitali. W przypadku grypy, a szczególnie grypy A, odsetek ten jest znacznie niższy. W związku z tym ograniczenie dostępności do leczenia spowodowałoby, że IFR lub CFR COVID-19 gwałtownie wzrosłyby, zwłaszcza że

SARS-CoV-2 mógł zakazić wszystkich w krótkim czasie [7, 8]. Trzeci błąd popełniany przy ocenie zagrożenia epidemicznego COVID-19 polegał na przecenianiu znaczenia śmiertelności w stosunku do umieralności. Umieralność to liczba osób, które umarły na daną chorobę, na 100 tysięcy w określonej jednostce czasu [11–15] (ryc. 1, 2).

Choroba (zespół), która może mieć bardzo wysoką śmiertelność, może mieć niewielką umieralność. Przykładem jest AIDS. Zespół ten w latach 80. ubiegłego wieku powodował wysoką śmiertelność sięgającą nawet 99%, ale umieralność roczna początkowo była bardzo niska, bo kinetyka transmisji nie może być taka jak COVID-19 i inne są skuteczne sposoby jej ograniczania [16].

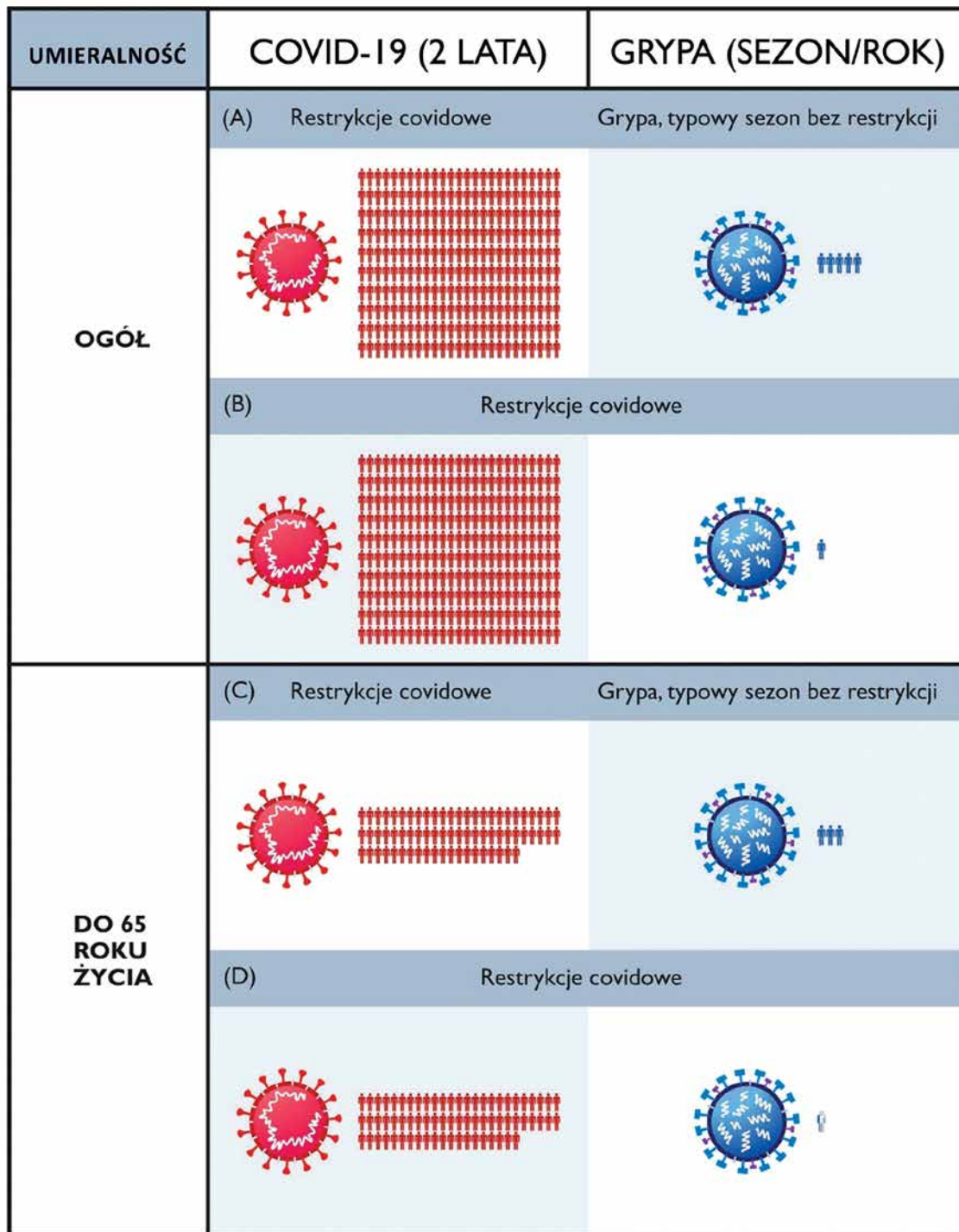
Inny przykład to gorączki krwotoczne. Śmiertelność jest bardzo wysoka (ok. 90%), ale nie ma właściwie osób bezobjawowych, co przyczynia się do samoistnego ograniczania transmisji, szczególnie że objawy zniechęcają do kontaktu z chorym [17, 18].

SARS-CoV-2 mógł zakazić prawie wszystkich nawet w ciągu 6 miesięcy. Grypa zakaża w sezonie, a nawet w roku od 10% do 20%. Maksymalnie stwierdza się 30%, jeśli zakładamy, że osób skąpoobjawowych jest około 3 razy więcej niż objawowych, co automatycznie obniży IFR grypy do około 0,025%. W przybliżeniu taka była właśnie śmiertelność tak zwanej świńskiej grypy, którą wyznaczono dość dokładnie ze względu na obawy epidemiologów.

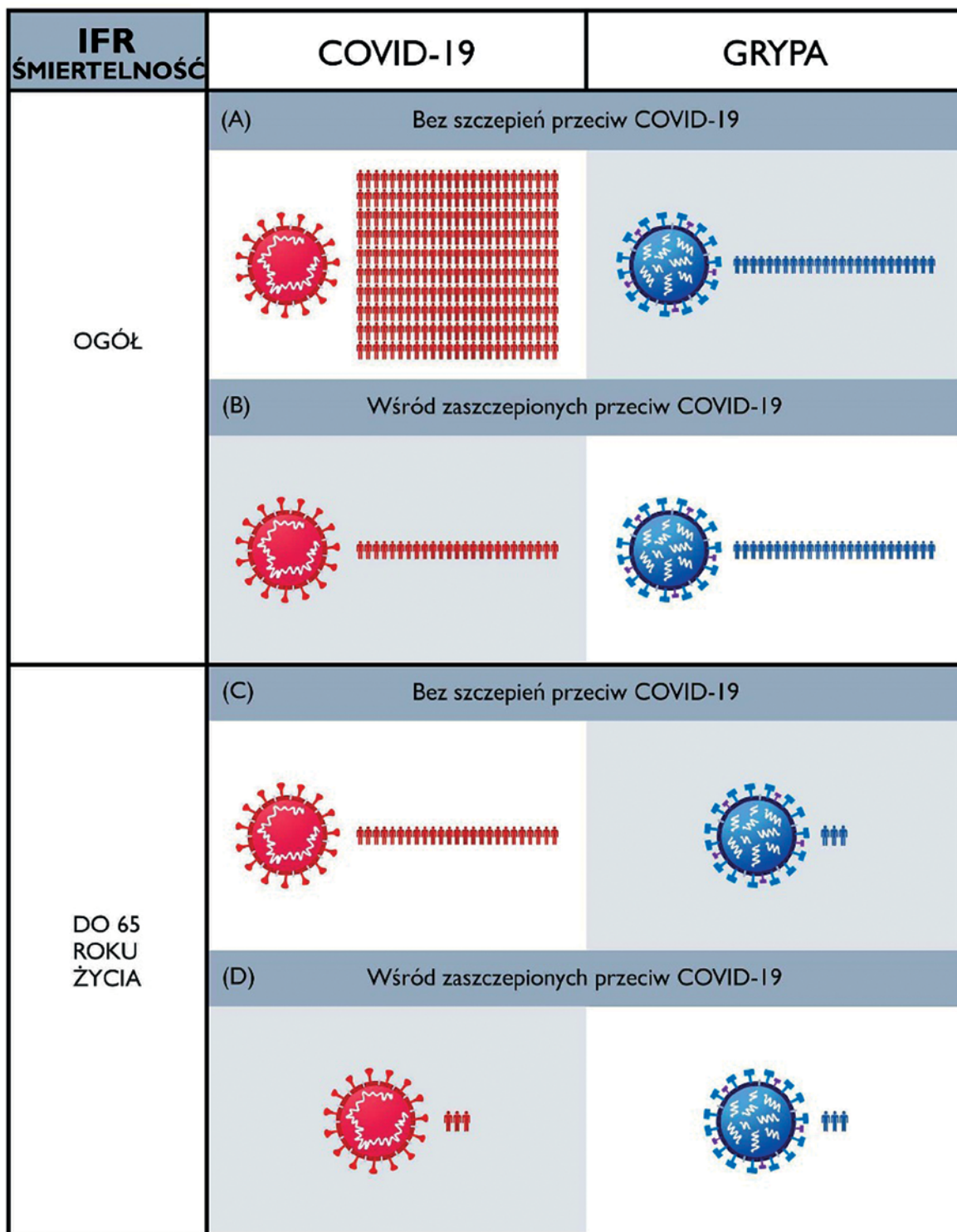
Połączenie zwiększonej zakaźności z około dziesięciokrotnie wyższą śmiertelnością powoduje, że COVID-19 miał kilkadziesiąt razy wyższą umieralność niż grypa w typowych sezonach. W 2021 roku, w Polsce oraz Stanach Zjednoczonych w przypadku COVID-19 stwierdzano ponad około 100 razy wyższą umieralność niż grypy w tym sezonie czy roku. Stało się tak z dwóch powodów. W 2021 roku przestano w sposób zdecydowany ograniczać transmisję SARS-CoV-2, natomiast w sezonie 2020/2021 grypy praktycznie nie wykrywano, pomimo że analizowano rekordową liczbę próbek. Podobna sytuacja dotyczyła zakażeń RSV [19].

Umieralność (dwuletnia) w ciągu dwóch pierwszych lat pandemii na świecie z powodu COVID-19 była bardzo różna – od około 50 osób na 100 tysięcy w krajach, takich jak Japonia czy Australia, aż do 600 na 100 tysięcy w Peru i ponad 300 na 100 tysięcy w Stanach Zjednoczonych i Polsce. Tymczasem typowa umieralność związana z zakażeniem wirusem grypy w Stanach Zjednoczonych to maksymalnie 10 osób na 100 tysięcy w roku. W 2021 było jednak zdecydowanie mniej – możliwe nawet, że 1 przypadek na 100 tysięcy. Grypa była prawie niewykrywalna. Jeśli wierzyć danym chińskim, to tam umieralność związana z COVID-19 była niższa niż grypy w typowych sezonach ze względu na ograniczenie transmisji [20–22].

Ostatni szczegół, na który wypada zwrócić uwagę, to porównywanie SARS-CoV-2 z innymi koronawirusami,



RYCINA 1. Na podstawie ryciny opublikowanej wcześniej w „Alergologii Polskiej”. Tu opis skrócono [11]. Rycinę zmodyfikowano. Infografika ilustruje porównanie umieralności z powodu COVID-19 i grypy ze względu na wiek (poniżej i powyżej 65. roku życia) i ze względu na tzw. restrykcje covidowe. Infografika ma zadanie zobrazować skalę różnic. Dane na temat grypy pokazują względną skuteczność restrykcji w stosunku do chorób zakaźnych przenoszonych drogą kropelkową. Umieralność COVID-19 jest zdecydowanie wyższa po 65. roku życia, ale nawet poniżej 65. roku życia umieralność z powodu COVID-19 jest wyższa niż grypy bez względu na to, czy porównywać umieralność z powodu COVID-19 z umieralnością z powodu grypy przed wprowadzeniem restrykcji, czy tym bardziej po ich wprowadzeniu. Więcej informacji w tekście. Wszystkie dane zaokrąglono dla łatwiejszej komunikacji



RYCINA 2. Na podstawie ryciny opublikowanej wcześniej w „Alergologii Polskiej” [11]. Tu opis skrócono w stosunku do [11]. Rycinę zmodyfikowano. Infografika ilustruje porównanie śmiertelności z powodu COVID-19 i grypy wśród wszystkich zakażonych (IFR) ze względu na wiek (poniżej i powyżej 65. roku życia) i to czy populacja jest zaszczepiona przeciw COVID-19. Infografika ma za zadanie zobrazować skalę różnic. Jak widać, szczepienia wśród seniorów doprowadziły u nich do IFR COVID-19, który występował wśród osób poniżej 65. roku przed szczepieniem. Niemniej w każdej wyróżnionej tu grupie wiekowej zmniejszył się dzięki szczepieniom do IFR grypy. Wszystkie dane zaokrąglono dla ułatwienia komunikacji.

które powodują choroby grypopodobne lub przeziębienia, i zakładanie, że skoro to jest koronawirus, to jego infekcje nie powinny być związane z wyższą śmiertelnością. Jest to założenie błędne. SARS-CoV-2 należy do podgrupy koronawirusów, takich jak SARS i MERS. Wirusy te mają całą gamę białek dodatkowych, których nie posiadają wirusy powodujące wcześniej coroczne zakażenia. Wirusy MERS i SARS spowodowały bardzo duże problemy epidemiologiczne. Zakaźność i śmiertelność po infekcjach powodowanych tymi patogenami były bardzo wysokie [23].

DIAGNOSTYKA COVID-19

Diagnostyka COVID-19 była trudna między innymi ze względu na konieczność szybkiego podejmowania decyzji i zagrożenie dla personelu. W różnych krajach przeprowadzono różnorodne zestawy analiz w zależności od okresu pandemii. Były to analizy markerów stanu zapalnego, a także badania serologiczne i molekularne. Dodatkowo niekiedy prowadzono diagnostykę obrazową. Ważną rolę odgrywały testy PCR. Badania generalnie dawały wyniki bardziej zadowalające niż w diagnostyce wielu chorób, zważywszy na krótki czas od pobrania materiału do przekazania wyniku. Poprawność diagnostyki potwierdzają spójne wyniki badań tzw. genetycznych (PCR) i serokonwersji. Poprawność diagnostyki potwierdza również skuteczność terapii stosowanych w latach 2022/2023, takich jak nirmatrelwir + rytonawir (Paxlovid®). Ponadto o poprawności diagnostyki świadczy to, że status ozdowieńca wydawany na podstawie PCR faktycznie wiązał się z pewną ochroną przed kolejnym przechorowaniem COVID-19. Podstawowe zarzuty stawiane diagnostyce PCR wiązały się np. z faktem, że test wykrywał pozostałości powirionowe, a nie wiriony. Problem ten jest istotny w kwestii doboru terapii. Jeśli replikacja wirusa już nie występowała albo była na śladowym poziomie, to faktycznie terapie przeciwwirusowe miały minimalną skuteczność lub żadną. Natomiast fakt wykrycia resztek powirionowych nie powodował z reguły błędu w diagnostyce w zakresie stawiania diagnozy COVID-19, ponieważ chorobę tę charakteryzowała obecność resztek powirionowych w najpoważniejszej III i IV fazie tej choroby [24, 25] (ryc. 3).

Bardzo cenna byłaby możliwość odróżniania wirionów od pozostałości powirionowych metodami analitycznymi. W tej chwili takie szybkie testy nie są dostępne. Ustalenie, czy w wymazie znajdują się wiriony, wymaga kilkudniowej oceny zdolności infekcyjnej w hodowlach *in vitro*. Szybki test umożliwiłby stwierdzenie, czy terapie przeciwwirusowe będą skuteczne i czy pacjent zakaża w czasie, gdy zdobycie tej odpowiedzi ma sens. Przy testach hodowli *in vitro* zdobycie odpowiedzi na pytanie, czy wiriony są aktywne, zajmuje więcej dni niż przejście z replikacji do remnantów powirionowych. Test szybki

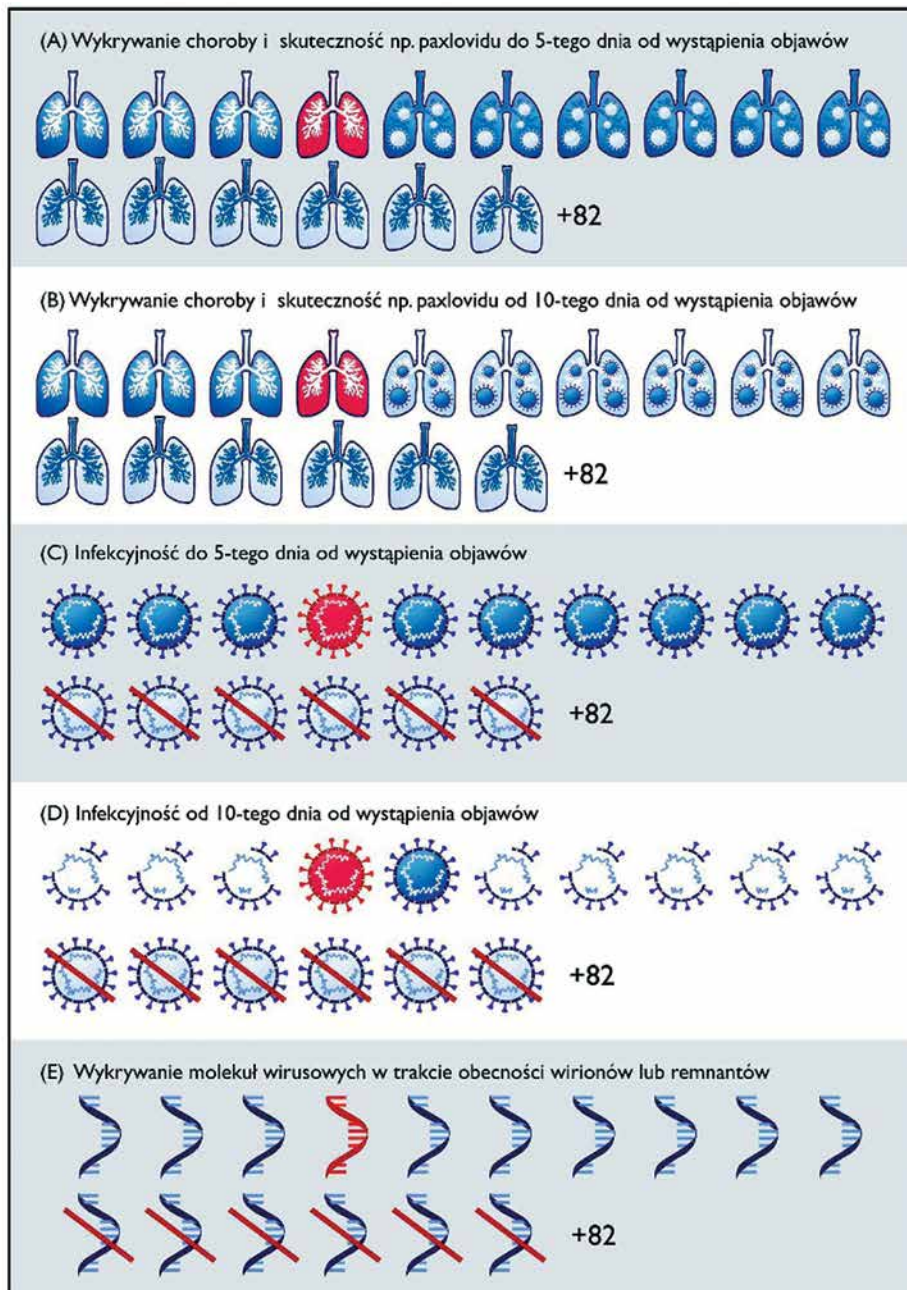
może mieć duże znaczenie przy organizacji opieki nad pacjentami i wyborem terapii. Ponadto poza szpitalnictwem mógłby odegrać pozytywną rolę przy określaniu, u kogo bardziej zasadne jest zastosowanie kwarantanny. Obecnie jedynie wywiad pomaga w ocenie, czy choroba jest w fazie, gdy jest replikacja, czy w fazie, gdy jej nie ma lub jest śladowa. W przypadku wariantów od alfa do delta wyraźna replikacja kończyła się co do zasady po 10 dniach od wystąpienia objawów. W przypadku wariantu omikron trwa to trochę dłużej.

W tym rozdziale nie odniesiono się do badań przesiewowych w celu wykrywania wszystkich osób zakażonych, a nawet obiektów transmitujących patogen (klamki w drzwiach bankomatu). Jest to innego typu zagadnienie niż typowa diagnostyka. Liczy się czułość diagnostyczna, a swoistość może być niska, jeśli jest mało ognisk chorobotwórczych. Badania przesiewowe w epidemiologii mają inne zadanie niż w typowej diagnostyce. Przykładowo w Chinach, gdzie testowano systematycznie i masowo, nie przyznawano statusu ozdowieńca na podstawie pozytywnego wyniku testu PCR. Prowadzenie badań przesiewowych miało tam inne, dodatkowe cele niż wykrywanie choroby i dobór leczenia [26].

Wracając do typowej diagnostyki, stwierdzenie, czy istnieją wiriony lub pozostałości powirionowe, jest bardzo ważne przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu terapii przeciwwirusowej. Dopóki nie ma takiego testu, dopóty jedynie informacja od pacjenta, jak długo trwają u niego objawy, jest wyznacznikiem tego, czy taka terapia ma szansę przynieść efekt lub nie. Pacjenci nie zawsze chcą informować o tym, że zwlekali z wizytą u lekarza, tymczasem leki przeciwwirusowe nie są obojętne [25].

Pewną wartość mogło przejściowo wnieść zastosowanie badania przeciwciał klasy IgM i IgG, na podstawie których można wyciągać wnioski o tym, jak długo trwa infekcja albo raczej kiedy do niej doszło. Od czasu, gdy wprowadzono szczepienia, testy te nie mogły być jednak łatwo stosowane w odniesieniu do przeciwciał przeciwko SPIKE. Ocena stawała się bardzo skomplikowana. Przeciwciała przeciwko białku N powstają rzadziej [27].

Niejednokrotnie zarzuca się, że testy PCR były nadczułe. Wśród sceptyków, a szczególnie negacjonistów COVID-19, ten zarzut dotyczy tylko chorych. Nie dotyczy wg nich ozdowieńców oraz faktu, że szczepienia nie chronią przed zakażaniem. Wtedy wysoka czułość PCR im nie przeszkadza. W przypadku obliczeń dotyczących śmiertelności i umieralności wypada zauważyć, że mediana wartości *Ct* była niższa niż wśród osób, które zmarły, i wynosiła poniżej 30. Zarzut nadczułości nie ma więc tu zastosowania. Większe znaczenie mógłby mieć status ozdowieńca, ale tutaj ten zarzut nie występuje, co dowodzi, że negowanie przydatności tych testów w przypadku chorych jest pseudonaukowe [28].



RYCINA 3. Na podstawie ryciny z publikacji [25]. Podpis skrócono. Uproszczona infografika przedstawia w sposób poglądowy, jak zmienia się znaczenie pojęcia wynik fałszywie pozytywny w zależności od tego, jaki cel stawia się wykonywanemu badaniu diagnostycznemu (alfa, delta SARS-CoV-2). Przyjęto 100-procentową czułość testów – zaprezentowano problem swoistości, a nie czułości. Problem doboru terapii i izolacji przedstawiono do 5. i od 10. dnia od wystąpienia objawów. A – Wykrywanie COVID-19 i skuteczność terapii przeciwwirusowej do 5. dnia od wystąpienia objawów. Cel testu: ocena, kto jest chory; u kogo stosować terapię przeciwwirusową (np. Paxlovid®). Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 96% w kierunku wykrywania, kto ma chorobę objawową. Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 96% w kierunku wykrywania, u kogo zastosować np. Paxlovid®. B – Wykrywanie COVID-19 i skuteczność terapii przeciwwirusowej od 10. dnia od wystąpienia objawów. Cel testu: ocena, kto jest chory; u kogo stosować terapię przeciwwirusową (np. Paxlovid®). Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 96% w kierunku wykrywania, kto ma chorobę objawową. Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 91% w kierunku wykrywania, u kogo zastosować Paxlovid®. C – Wykrywanie osób zdolnych infekować do 5. dnia od wystąpienia objawów. Cel testu: ocena, kto ma infekcyjne wiriony. Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 99% w kierunku wykrywania, kto może infekować. D – Wykrywanie osób zdolnych infekować od 10. dnia od wystąpienia objawów. Cel testu: ocena, kto ma infekcyjne wiriony. Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 91% w kierunku wykrywania, kto może infekować. E – Wykrywanie molekuł wirusowych w trakcie obecności wirionów lub remnantów. Cel: wykrywanie molekuł wirusowych w materiale badanym. Czułość diagnostyczna 100%, swoistość 99%. Widać, że test jest dobry, aby stawiać diagnozę. Jego wartość spadała po 10. dniu od wystąpienia objawów (warianty alfa, delta), jeśli ktoś próbował go stosować, aby podawać terapię przeciwwirusową, lub odpowiedzieć na pytanie, czy badany zakaża.

Na marginesie można dodać, że wykonywanie wymazów po to, by wykryć infekcję, np. HPV, nigdy nie budziło tyłu emocji, chociaż na etapie zmian przedrakowych nie obserwuje się u większości kobiet ewidentnych objawów, a na podstawie oceny materiału z wymazu podejmuje się decyzję chociażby o konizacji, która nie jest neutralna dla zdrowia kobiety. PCR w tym przypadku służy nie tylko do oceny obecności HPV, lecz także jego typu. Oczywiście w tym przypadku choroba rozwija się latami i można powtarzać badanie [29].

Ważniejsze jest to, że tak wykrywa się różne infekcje układu oddechowego – zarówno wirusowe, jak i bakteryjne [30]. Niekiedy kwestionowano, czy inne patogeny nie były przyczyną objawów, które przypisywano COVID-19. Pomimo badania rekordowej liczby próbek nie udawało się w wielu krajach, takich jak Stany Zjednoczone, Japonia czy Szwecja, wykrywać przypadków grypy lub RSV. W przypadku tych wirusów również prowadzono analizy materiału wymazowego z nosogardzieli [31].

Paxlovid® skuteczny u osób z wcześniej ustalonym rozpoznaniem COVID-19 nie działa na dowolne patogeny. Podobnie jak szczepionki mRNA i wektorowe przeciw COVID-19 nie działają na dowolne patogeny, a ozdrowieńcy z COVID-19 nie są odporni na dowolne patogeny. Przeciwciała wykryte po testach PCR skierowane są przeciwko białkom SARS-CoV-2, a nie białkom dowolnych patogenów. Wszystko to dowodzi, że diagnostyka była co do zasady prowadzona prawidłowo [32, 33]. Występowanie powikłań w postaci zakażeń bakteryjnych były zawsze brane pod uwagę i bez wątpienia przyczyniało się jak zawsze przy zakażeniach bakteryjnych do pogorszenia stanu pacjentów [34–36]. Jak zwrócono uwagę, np. w sezonie 2020/2021 nie wykrywano zakażeń wirusami grypy czy RSV [37].

SZCZEPIENIA

Szczepienia dały efekty lepsze i pojawiły się wcześniej, niż zakładano, na początku 2020 roku. Przejściowo oczekiwania wzrosły i spodziewano się nawet ochrony przed zakażeniem ze względu na optymistyczne wyniki w czasie badań klinicznych. Szybko jednak się okazało, że ochrona przed zakażeniem dotyczyła tylko części zaszczepionych, była krótkotrwała i nie dotyczyła w takim stopniu wariantu omikron jak wariantów alfa czy delta SARS-CoV-2.

Jak wskazano w rozdziale dotyczącym epidemiologii, szczepienia w Europie i Stanach Zjednoczonych obniżyły śmiertelność IRF COVID-19 około dziesięciokrotnie (dane odnośnie do wariantów delta i alfa). Szczepienia wpłynęły także korzystnie na odsetek osób hospitalizowanych. W krótkim czasie od szczepienia, kiedy nie pojawiały się nowe, bardziej zakaźne warianty, obniżały również transmisję patogenu – chroniły część osób przed zakażeniem.

Bardzo ważne jest to, że szczepienia przeciwko COVID-19 spowodowały w pewnych okresach, że nawet ogólna umieralność była mniejsza wśród zaszczepionych [38]. Nie oznacza to oczywiście, że szczepienia chronią przed śmiercią w wypadkach komunikacyjnych, ale że COVID-19 był w tych okresach jedną z najważniejszych przyczyn zgonu [39]. Nie zmieniły tego nawet działania zmierzające do fałszowania tzw. certyfikatów szczepionkowych. Na przełomie 2022/2023 COVID-19 stanowił przyczynę około 5% zgonów. Na początku 2021 roku było to nawet 25% w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. W tym czasie szczepienia mogły więc wykazywać wpływ nawet na taką umieralność. Niewykluczone również, że liczba zgonów spowodowanych COVID-19 była zaniżana i odsetek ten był wyższy, co powodowało wystąpienia takiego zjawiska.

ZGONY ZWIĄZANE Z NIEPOŻĄDANYMI ODCZYNAMI POSZCZEPIENNYMI (NOP)

Niestety na świecie doszło do przypadków śmierci związanej ze szczepieniami. Mogło ich być nawet kilkaset. Związku z tym, że szczepienia uchroniły przed śmiercią od kilku do kilkunastu milionów osób, daje to efekt pozytywny z punktu widzenia zdrowia publicznego, co oczywiście nie oznacza, że przyczyny zgonów nie są skrupulatnie analizowane. W Stanach Zjednoczonych mogło to być nawet 3 miliony osób ochronionych przed śmiercią z powodu COVID-19 [40].

Mechanizm molekularny NOP-ów (nie tylko śmiertelnych) wywoływanych przez szczepienia przeciw COVID-19 jest szczegółowo analizowany, aby ich uniknąć. W Unii Europejskiej stosowano szczepionki mRNA i szczepionki wektorowe, dlatego odniesiono się do NOP wywołanych tymi szczepionkami [41–44].

Jednym z lepiej zbadanych mechanizmów NOP jest reakcja na polimery DNA i mRNA. Jest to reakcja zbliżona do reakcji na heparyny. U niektórych osób powoduje pojawienie się przeciwciał przeciwko PF4 i zaburzenia krzepnięcia. Zjawisko to występowało w około 1 przypadku na 100 tysięcy. W przypadku szczepień przeciwko COVID-19 występowały również inne typowe problemy poszczepienne, takie jak zespół dzwonekowy (*Bell's palsy*). Mechanizm tych zjawisk nie jest niestety znany. Do tej pory nie określono mechanizmu zapaleń mięśnia sercowego występujących z podobną częstością i kończących się najwyraźniej bez powikłań.

Niektórzy podnoszą, że niebezpieczne może być samo białko SPIKE SARS-CoV-2. Nie jest to wykluczone. Jednak obecność SPIKE poinfekcyjnego jest zdecydowanie bardziej niebezpieczna i długotrwała. Istnieją pojedyncze wiarygodne doniesienia o utrzymywaniu się białka SPIKE poszczepiennego np. w centrach namnażania się

limfocytów B przez kilka tygodni, natomiast wiele prac udowadnia, że SPIKE wirionowy utrzymuje się w bardzo wielu lokalizacjach od kilku do kilkunastu miesięcy [45].

Białko SPIKE, które powstaje na bazie szczepionek, różni się od SPIKE SARS-CoV-2. Nie chodzi tu o zmiany w sekwencji aminokwasowej związane z pojawianiem się kolejnych wariantów, ale o celowo wprowadzone modyfikacje. Nie wiadomo, na ile modyfikacje te zmieniają ewentualne szkodliwe działania SPIKE, ale SPIKE, który jest wolny, nie jest wkomponowany w kapsyd, nie ma pewnych funkcji patogennych. Bez wątplenia SPIKE szczepionkowy to nie jest dokładnie ten sam SPIKE, który jest wytwarzany w czasie infekcji [46, 47].

Wyboru SPIKE dokonano ze względu na jego największy potencjał immunizacyjny. W trakcie badań klinicznych nad szczepionką NVX-CoV2373, która zawiera białko SPIKE (szczepionka antygenowa), nie wykryto zapaleń mięśnia sercowego, zakrzepicy i trombocytopeni. Sugeruje to, że występowanie tych NOP jest z reguły niezależne od białka SPIKE [48].

Niekiedy sugerowano, że większość składowych szczepionek mRNA i wektorowych dostają się do setek milionów dowolnych komórek, co prowadzi do ich niszczenia w wyniku aktywacji limfocytów T cytotoksycznych, a to miałyby wyjaśniać niektóre NOP-y. Nie jest to rozumowanie poprawne.

Wypada w tym zakresie podkreślić, że zarówno nanolipidy szczepionek mRNA, jak i ułomne wiriony wektorów adenowirusowych zdecydowanie łatwiej trafiają do komórek dendrytycznych. Następnie są internalizowane przez makrofagi. Makrofagi i komórki dendrytyczne wykorzystują MHC klasy drugiej i nie są systemowo niszczone przez limfocyty Tc. Ponadto większość wprowadzonego materiału nanolipidowego czy ułomnych wirionów adenowirusowych nie trafia do komórek, ale zostaje uwięziona pomiędzy nimi, gdzie SPIKE nie powstanie. W komórkach większość trafia do endosomów, gdzie ulegają degradacji. Makrofagi i komórki dendrytyczne mają specjalne receptory, które umożliwiają aktywne pobieranie nanolipidów lub materiału genetycznego szczepionek wektorowych (*scavenger*), a komórki dendrytyczne – nawet uwolnionego RNA. Inne komórki nie posiadają w zasadzie takiej zdolności. Jest faktem, że do makrofagów należy bardzo wiele komórek, w tym nawet osteoklasty, komórki Browicza-Kupffera itp., zlokalizowanych w różnych organach i tkankach. SPIKE wydostaje się z tych komórek tylko w niewielkim stopniu. Spośród NLP, które trafiają do komórek, większość (98%) ulega uwięzieniu w endosomach i również nie może być wykorzystana do produkcji SPIKE. Pobieranie większości nanolipidów lub wektorów przez makrofagi jest zjawiskiem znanym, gdy rozważa się terapie genowe oraz przeciwnowotworowe, ponieważ fakt, że większość wprowadzanego materiału

genetycznego nie trafia w ogóle do komórek, w których ma on wykazać efekt terapeutyczny, jest bardzo poważnym problemem. Dlatego w przypadku terapii genowych często rezygnuje się z działań *in vivo* na rzecz działań *ex vivo*, bo w tym przypadku niska wydajność nie jest problemem dzięki selekcji. Pojedyncze dawki wektorów stosowanych w terapiach genowych są od 100 do nawet 1000 razy wyższe, stosuje się odpowiednie wektory inne niż do szczepień, wielokrotne podania, a mimo to bardzo często nie udaje się osiągnąć efektów terapeutycznych [49, 50].

Opieranie narracji antyszczepionkowej o twierdzenie, że szczepionki zmieniają DNA w istotny sposób i to na pokolenia, jest pseudonaukowe. Warto może w tym miejscu dodać, że tlen czy promieniowanie UV ma miliony razy większy potencjał mutacyjny niż szczepionka mRNA lub wektorowa, nawet jeśli ekspozycja na tlen miałaby być kilkutygodniowa.

Co ciekawe, z tego powodu atakowano głównie szczepionki mRNA, a nie wektorowe (zawierające DNA). Wskazuje to na dużego stopnia ignorancję naukową osób z ruchów antyszczepionkowych.

W przypadku szczepionek mRNA sekwencja zdarzeń, które muszą nastąpić, aby doszło do modyfikacji DNA rodziczej komórki eukariotycznej, jest następująca. W praktyce mRNA musi być przepisany na cDNA, o co jest bardzo trudno. Następnie cDNA musiałby przedostać się do jądra komórkowego, co jest utrudnione chociażby przez błonę jądrową. Kolejny etap to wbudowanie tego cDNA do DNA genowego. Taka integracja jest ponownie bardzo mało prawdopodobna. Ostatecznie taka zmiana musiałaby zostać zlekceważona przez systemy naprawy uszkodzeń DNA. Do tego jeszcze, aby zmiana taka wystąpiła na pokolenia, wszystko musiałoby się stać w prekursorach gamet, które nie uległyby po takiej mutacji śmierci programowanej czy apoptozie. Musiałoby więc dojść do serii zdarzeń, z których każde jest niezwykle mało prawdopodobne. Nie wielki odsetek mRNA szczepionkowego trafia do komórek innych niż makrofagi. Prawdopodobieństwo mutacji z takiego powodu w obrębie prekursorów plemników lub komórek jajowych jest żadne w porównaniu z działaniem nawet tlenu w ciągu kilku dni [51–54].

Kolejny zarzut to pseudourynylnacji mRNA, która miała prowadzić do tzw. przecieku translacji przez kodon STOP. Faktycznie pseudouryna daje taki efekt. W przypadku szczepionek mRNA wprowadzono więc 2 (Pfizer) i 3 kodony STOP (Moderna). Pseudourynylna użyto, aby ograniczyć TLR (*Toll-like receptor*) zależną aktywację powodowaną przez standardowe RNA.

Inne zarzuty dotyczyły używania promotora SV-40 w czasie produkcji szczepionek. Miał on występować w plazmidach zanieczyszczających szczepionki. Plazmidowe DNA rozkłada się w ciągu 72 godzin w komórce. Wbudowanie się go do genomu jest nieprawdopodobne

w takich warunkach. Promotor może kierować ekspresją genu leczniczego lub onkogenu. Wybór ten zależy od biotechnologów. Promotor SV-40 w opisanym plazmidzie, który miałby rzekomo trafiać do szczepionek, regulował ekspresję oczywiście nie onkogenu, nawet nie SPIKE, ale genu lekooporności wg niesprawdzonych, rozpowszechnianych przez antyszczepionkowców informacji. Badania NGS wykazują obecność DNA plazmidowego w bardzo krótkich fragmentach 3–100 bp.

Bardzo wiele emocji budził wpływ szczepień przeciw COVID-19 na ciążę. Tymczasem szczepienia okazały się bardzo korzystne zarówno dla matek, jak i ich dzieci. Doszukiwanie się podobieństwa białka SPIKE z syncytyną 1 w tym przypadku było bezpodstawne. Infekcja SARS-CoV-2 może dotyczyć jąder i jajników. Szczepienia mogą potencjalnie chronić płodność, a nie jej zagrażać. Szczepienia na COVID-19 nie zwiększyły prawdopodobieństwa poronienia. Komplikacje w trakcie ciąży występują natomiast z powodu COVID-19 [55–58].

Nie brakuje zarzutów absurdalnych, ale co ciekawe propagują je również osoby z wykształceniem medycznym i biologicznym, co samo w sobie jest intrygujące. Nie tylko stwierdzono, że skoro w plazmidzie wykorzystywanym na jakimś etapie produkcji szczepionek mRNA stosuje się promotor z wirusa SV40, to takie szczepionki mogą wywoływać nowotwory. Głoszono, że ponieważ w początkowych badaniach szczepionek wykorzystywano lucyferazę, to mamy do czynienia z dziełem szatańskim. Wydaje się, że zarzuty te są tak absurdalne, że nie powinno się ich tu wskazywać. Niestety były one podnoszone przez osoby ze stopniami naukowymi i tytułami zawodowymi.

Do ustalenia pH szczepionki użyto rozcieńczony NaOH i HCl, co miałyby wskazywać, że szczepionka zawiera ług i kwas solny.

Pomijając skrajne i absurdalne rozważania na temat potencjalnych zagrożeń graniczące z pseudonauką, należy podkreślić, że poważne analizy wskazują na przewagę korzyści vs szkody we wszystkich grupach wiekowych. Rząd wielkości na rzecz korzyści maleje wśród osób młodszych, ale nadal pozostaje ewidentny [59].

Nie wykryto zjawiska ADE (wzmocnienia zależnego od przeciwciał), które umożliwiałoby infekowanie komórek. Są pewne podejrzenia, czy nie ma innych, mniej groźnych typów ADE w związku z infekcją. Problem ADE ułatwiającego infekowanie jest cały czas monitorowany, ponieważ istnieje niewielka szansa na to, że pojawi się szczep wirusa, który taki typ ADE będzie wykazywał [60–62].

Intrygujące, że w czasie badań klinicznych zaobserwowano zgłaszania NOP wśród osób, które były w grupie kontrolnej i otrzymały zastrzyk z soli fizjologicznej. Taka sytuacja miała miejsce w badaniu dotyczącym bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki firmy Pfizer. Można

więc skonstatować, że grupa placebo wykazała efekt nocebo [63–65].

Największym problemem szczepień przeciw COVID-19, podobnie jak w czasie wcześniejszych pandemii, jest odróżnienie poważnych NOP od działania samego wirusa. Zdarza się bowiem obecnie, że w ciągu kilku tygodni albo nawet kilku dni od szczepienia dochodzi do infekcji. Problemem dość typowym, kiedy szczepienia trwają w czasie pandemii, jest również odróżnienie zaszczepionych ozdrowieńców od nieozdrowieńców. Analiza takich zjawisk była już wcześniej utrudniona, a wpływa na precyzyjną ocenę zjawiska. Dodatkowym problemem może być szczepienie osoby, która właśnie uległa infekcji. Konsekwencje takiego zdarzenia są trudne do przewidzenia, zważywszy że COVID-19 wpisano na listę chorób autoimmunologicznych [66–68].

Generalnie obserwuje się problem, który zawsze miał miejsce, kiedy szczepiono w trakcie epidemii. Do tej pory są osoby, które będą twierdzić, że szczepienia nie wyeliminowały ospy, podobnie jak polio. Specyfika COVID-19 polega jednak na tym, że tu najpewniej niestety nie uda się osiągnąć eradykacji dzięki szczepieniom. Mimo wszystkich tych wątpliwości wyraźnie widać bardzo dobrą, ale przejściową skuteczność szczepień. W Szwecji, która nie rejestruje nadumieralności od czasu rozpoczęcia szczepień, osobom powyżej 60. roku życia rozpoczęto podawanie szóstej dawki [69–74].

FARMAKOLOGICZNE TERAPIE PRZECIWWIRUSOWE W COVID-19 I LONG COVID-19

To, jakie terapie stosowano w COVID-19, zależało od fazy choroby. W trakcie ostrego COVID-19 można wyróżnić cztery fazy [75].

W pierwszej i drugiej fazie, kiedy trwa namnażanie SARS-CoV-2, skuteczne były terapie przeciwwirusowe. Intensywne namnażanie trwało jednak kilkanaście dni (warianty alfa, delta). Pierwsze 5 dni stanowi faza presymptomatyczna. W ciągu kolejnych 7–10 dni namnażania występowały objawy. Możliwe, że w przypadku wariantów omikron namnażanie trwało (trwa) kilka dni dłużej. Generalnie jednak, jeśli terapia przeciwwirusowa miała być skuteczna w ostrym COVID-19, musiałaby zostać zastosowana w pierwszych dniach od wystąpienia objawów [76].

W trzeciej i czwartej fazie COVID-19 terapia przeciwwirusowa nie mogła być właściwie skuteczna. W czasie tych faz skuteczne mogły być takie terapie, jak tocilizumabem, niwelujące negatywne efekty działania interleukiny 6 prowadzącej do sztormu cytokinowego.

Na różnych etapach choroby rozważano również zastosowania leków steroidowych lub heparyny. Bez wąt-

pienia pojawiały się powikłania bakteryjne, które powodowały dodatkowe komplikacje i zmniejszały szansę na przeżycie [77–80]. Dodatkowo są propozycje wyróżnienia *long COVID-19* i *post COVID-19*.

SARS-CoV-2 jest wirusem podstępny. Zagroza nie tylko w ciągu pierwszych 30 dni od ustalenia rozpoznania. Bardzo trudno jest przewidzieć konsekwencje *long COVID-19* i *post COVID-19*. *Long COVID-19* i *post COVID-19* są dopiero definiowane [81].

W tej publikacji *long COVID-19* to objawy utrzymujące się powyżej miesiąca po przebytej infekcji SARS-CoV-2 wykrywanej w nosogardzieli (test PCR z nosogardzieli daje negatywny wynik). Chociaż w literaturze spotyka się używanie tego terminu na różne sposoby, a fakt, że infekcja SARS-CoV-2 może być latentna, powoduje, że podział ten może zostać zmieniony. Mechanizm *long COVID-19* nie jest dobrze poznany. Pierwszorzędna rola wydaje się wynikać z faktu, że receptory ACE2 znajdują się w błonie komórkowej różnych komórek, przez co SARS-CoV-2 dociera do różnych tkanek i organów. W przypadku ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może docierać do opuszki węchowej i następnie hipokampu bezpośrednio z nosogardzieli. Nie wiadomo, czy wirus ten jest wrażliwy na kwaśną treść żołądkową, natomiast infekcja wielu organów jest raczej pewna, w tym przewodu pokarmowego [82, 83].

Niestety mimo że nowe warianty z grupy omikron wykazują mniejszą śmiertelność w ciągu 30 dni od postawienia diagnozy, to ich infekcyjność w obrębie różnych tkanek jest większa niż wariantu z Wuhan. Wydaje się, że SARS-CoV-2 może mieć zdolność do wywoływania latentnych infekcji na zasadzie nieco podobnej do tych wywoływanych np. przez wirusy z rodzaju *Herpes* [84].

Oznaczałoby to, że takie osoby wykazują śladową, ale długotrwałą, replikację wirusa, która nawet nie jest wykrywalna w testach z nosogardzieli, bo toczy się w innych miejscach. Niektóre badania rzeczywiście wskazują, że wariant omikron nie jest tak agresywny w krótkim czasie, ale atakuje więcej tkanek i narządów w dłuższej perspektywie. Nie wiadomo więc, czy osoby z *long COVID-19* mogą infekować w okresie nasilania się replikacji, chociaż już spekuluje się na ten temat i porównuje SARS-CoV-2 z wirusami z rodzaju *Herpes*. Jeśli ta luźna analogia do np. opryszczki jest zasadna, to nie jest wykluczone, że zdarzają się u nich takie okresy przejściowe. Dodatkowo rozważa się również zjawiska, takie jak indukcja zjawisk autoimmunologicznych lub reaktywacja wirusów latentnych u osób zainfekowanych. Dobrze udokumentowano występowanie mikrozakrzepów w czasie *long COVID-19*. Jest to prawdopodobnie przyczyna częstszych udarów i zawałów po przechorowaniu ostrego COVID-19. Nie ma pewności, czy w tych sytuacjach zastosowanie leków przeciwwirusowych przeciw SARS-CoV-2 może przynieść pozytyw-

ne efekty. Inna hipoteza mówi o tym, że SARS-CoV-2, prowadząc do limfopenii, powoduje reaktywację różnych innych uśpionych infekcji. Jeśli więc *long COVID-19* wynika np. z reaktywacji uśpionych wirusów *Herpes*, to istnieją tu odpowiednie terapie. Prowadzone są badania kliniczne. Pierwsze doniesienia wskazują, że szczepienia przeciw COVID-19 poprawiają stan tych pacjentów, chociaż nie wszystkich. Bardzo dużą uwagę zwraca się w ostatnim czasie na tworzenie się mikrozatorów u osób z *long COVID-19*. W procesie tym nie uczestniczy raczej samo białko SPIKE. Wynika on najpewniej z uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych przez wiriony. Sugeruje to, że odpowiednie działania dotyczące układu krzepnięcia mogą stanowić jedną z metod terapeutycznych [85–87].

POPRAWA ŚWIADOMOŚCI ZDROWOTNEJ – KRÓTKOTRWAŁY EFEKT PANDEMII

Nie ulega żadnym wątpliwościom, że pandemia zwróciła uwagę części pacjentów na ich problemy zdrowotne. Znaczna część chorych, poprzednio otyłych, schudła [88, 89]. Znacząco zmniejszyła się częstość występowania zakażeń przewodu pokarmowego, w tym biegunek infekcyjnych. Obserwowano również bardzo znaczące zmniejszenie częstości występowania rozmaitych zakażeń układu oddechowego [90]. Niestety siedzący tryb życia podczas lock-downów spowodował oczywiście, że duża grupa pacjentów przytyła od kilku do nawet kilkunastu kilogramów w czasie pandemii [91]. Zmniejszona dostępność do opieki zdrowotnej i to zarówno do podstawowej opieki zdrowotnej, jak i opieki onkologicznej skutkowało tak zwanym długiem zdrowotnym, który jest szeroko dyskutowany w czasopiśmie zajmujących się zdrowiem publicznym. Ten dług zdrowotny jest szczególnie dobrze widoczny w obszarze onkologii, gdzie dostępność do diagnostyki znacząco się zmniejszyła. Także obniżyła się dostępność do każdego lekarza, który zajmuje się rozpoznawaniem nowotworów. W konsekwencji stwierdzono znaczący wzrost liczby zgonów związanych z nowotworami, natomiast nie ulega żadnym wątpliwościom, że świadomość zdrowotna zwiększyła się. Ważne zmiany zaszły także w prewencji chorób. Dyskusja dotycząca szczepień spowodowała, że znaczna część pacjentów szczepi się wszystkim i na wszystko, a część chorych niestety twardo stoi na stanowisku, że nie należy się szczepić [92, 93].

Reasumując, wszystkie te pozytywne efekty związane ze wzrostem świadomości zdrowotnej okazały się niestety krótkotrwałe, jak większość społecznych zachowań prozdrowotnych. Brak stymulowania takiego postępowania w sposób zewnętrzny przez media lub przez polityków, a także brak programów rządowych, które stymulowałyby świadomość zdrowotną, spowodowały wtórnie znaczące zahamowanie poprawy świadomości zdrowotnej. Wydaje

mi się, że tak naprawdę wróciliśmy do punktu wyjścia, jeśli chodzi o zdrowie publiczne. Brak jednoznacznych, powszechnych i trwałych przekazów prozdrowotnych spowodował utratę szansy poprawy zdrowia Polaków.

WZROST ZAINTERESOWANIA SPOŁECZNEGO I NAUKOWEGO CHOROBIAMI ZAKAŻNYMI

Choroby zakaźne od wielu lat były jednym z bardziej niedoinwestowanych obszarów zdrowia publicznego. Pandemia COVID-19 sprawiła wzrost zainteresowania znaczeniem chorób zakaźnych zarówno dla nauki, jak i zdrowia publicznego. Zwiększyły się dramatycznie nakłady na diagnostykę, leczenie i prewencję chorób zakaźnych. Wzrosło także zainteresowanie chorobami zakaźnymi. Obocznym efektem był dramatyczny, czasem 2–3-krotny wzrost wartości współczynników wpływu czasopism publikujących artykuły dotyczące COVID-19. Niestety znaczna część artykułów została potem wycofana. W dniu pisania tej publikacji wycofano 532 artykuły dotyczące COVID-19. W rzeczywistości liczba ta jest prawdopodobnie wielokrotnie większa.

PANDEMIA A NIERÓWNOŚCI ZWIĄZANE Z DOSTĘPEM DO OPIEKI MEDYCZNEJ

Pandemia COVID-19 pogłębiła istniejące nierówności związane z dostępem do opieki medycznej i leków. Głównie dotyczyło to państw Afryki i Ameryki Południowej. Brakuje jednak wiarygodnych danych na ten temat ze względu na niedostępność dobrej jakości danych epidemiologicznych.

INNE ASPEKTY PANDEMII

Pandemia przyniosła też szereg konsekwencji medycznych, o których należy pamiętać. Wielu pacjentów zmarło na skutek nieefektywnego stosowania leków przeciwko SARS-CoV-2, które okazały się nieskuteczne. Wynikało to bezpośrednio z braku doświadczenia, wiedzy oraz standardów klinicznych postępowania. Wydaje się, że było to nie do uniknięcia. Jednocześnie nagły wzrost liczby pacjentów krytycznie chorych zwiększył zapotrzebowanie na personel medyczny ze specjalnymi umiejętnościami. W związku z ich brakiem we wszystkich krajach do pracy na oddziałach intensywnej opieki medycznej zatrudniano osoby bez koniecznych kwalifikacji. Konsekwencją tego był wzrost liczby zgonów związanych z respiratorowym uszkodzeniem płuc (VLI) [94–99]. Niestety koszt ten prawdopodobnie był nieuchronny.

Bardzo ważnym aspektem pandemii jest szereg chorób psychicznych i zaburzeń zachowania, które są konsekwencją pandemii. Część z nich jest rezultatem izolacji,

lęku przed zakażeniem, a część wynika wprost z utraczonych więzi społecznych [100–102].

PODSUMOWANIE

Pandemia COVID-19 była bardzo poważnym wyzwaniem. Nadal konsekwencje odległe i zmiany, które spowodują systematyczne zakażenia, są niepewne. Kinetyka choroby i fakt, że około 10% osób potrzebowało pomocy specjalistycznej, sprawiły bardzo poważne zakłócenia w działaniu ochrony zdrowia. Umieralność COVID-19 była około 100 razy wyższa niż grypy w 2021 roku w takich krajach, jak Polska czy Stany Zjednoczone. Najlepsze testy diagnostyczne oferujące czułość i specyficzność na poziomie 99%, aby postawić diagnozę, nie pozwalały i nie pozwalają odróżnić wirionów od pozostałości powirionowych, co komplikowało sytuację. Terapie przeciwwirusowe mogły być skuteczne tylko w początkowej fazie choroby (okres replikacji) i początkowo takie nie istniały. Z tego powodu, jak również z powodu masowości zakażeń konieczne były szczepienia. Szczepienia zaczęto stosować wcześniej, niż się spodziewano, i były skuteczniejsze, niż zakładano. Początkowo i przez krótki czas chroniły pewną część populacji nawet przed zakażeniem. Niestety taka ochrona była krótkotrwała, a szczepienia były nieskuteczne w przypadku kilku procent osób najbardziej zagrożonych COVID-19. Konsekwencje *long* COVID-19 są jeszcze nieznanne, ale pierwsze dane są bardzo niepokojące.

Pandemia COVID-19 spowodowała wiele skutków ekonomicznych, zdrowotnych i naukowych. Mogła potencjalnie trwale zmienić zachowania prozdrowotne na wydłużające życie. Tak się jednak nie stało ze względu na brak konsekwentnego postępowania ze strony rządów, środowiska medycznego i naukowców. Mieliśmy unikalną szansę na zmianę polityki zdrowotnej i nie została ona wykorzystana. Nie ma wątpliwości, że pandemia spowodowała wzrost zainteresowania chorobami zakaźnymi, co w perspektywie pokolenia może umożliwić uniknięcie kolejnych epidemii chorób zakaźnych.

Spowodowała także niesłyszany rozwój nowych leków biotechnologicznych – szczepionek. Czy zmieni to stan zdrowia społeczeństwa? Czas pokaże.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. COVID-19 Vaccine Surveillance Report Week 48.; 2022. Accessed January 3, 2023. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1121345/vaccine-surveillance-report-week-48-2022.pdf

2. Wiegand R, Deng Y, Deng X, et al. Estimated SARS-CoV-2 antibody seroprevalence trends and relationship to reported case prevalence from a repeated, cross-sectional study in the 50 states and the District of Columbia, United States – October 25, 2020–February 26, 2022. 2020. Accessed January 3, 2023. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2667-193X%2822%2900220-4>
3. Troeger CE, Blacker BF, Khalil IA, et al. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 69-89.
4. Iacobucci G. Covid and flu: what do the numbers tell us about morbidity and deaths? *BMJ* 2021; 375 n2514.
5. Brazeau NF, Verity R, Jenks S, et al. Estimating the COVID-19 infection fatality ratio accounting for seroreversion using statistical modelling. *Commun Med* 2022; 2: 54.
6. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: P1469-88.
7. Eales O, Haw D, Wang H, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 infection hospitalisation and infection fatality ratios over 23 months in England. *Plos Biology* 2023; 21: e3002118.
8. Staerk C, Wistuba T, Mayr A. Estimating effective infection fatality rates during the course of the COVID-19 pandemic in Germany. *BMC Public Health* 2021; 21: 1073.
9. Fitzpatrick MC, Moghadas SM, Pandey A, Galvani AP. Two Years of U.S. COVID-19 Vaccines Have Prevented Millions of Hospitalizations and Deaths. www.commonwealthfund.org. Published December 10, 2022. <https://www.commonwealthfund.org/blog/2022/two-years-covid-vaccines-prevented-millions-deaths-hospitalizations>
10. Steele MK, Couture A, Reed C, et al. Estimated number of COVID-19 infections, hospitalizations, and deaths prevented among vaccinated persons in the US, December 2020 to September 2021. *JAMA Network Open* 2022; 5: e2220385.
11. Rieseke P. Significantly higher death toll along with COVID-19 mortality than influenza have been reduced by vaccination and restrictions. *Pol J Allergol* 2023; 10: 32-40.
12. John Hopkins University. Mortality Analyses. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Published 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
13. Paget J, Danielle Iuliano A, Taylor RJ, et al. Estimates of mortality associated with seasonal influenza for the European Union from the GLAMOR project. *Vaccine* 2022; 40: 1361-9.
14. CDC. Preliminary Flu Burden Estimates, 2021-22 Season. Centers for Disease Control and Prevention. Published October 4, 2022. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2021-2022.htm>
15. Influenza in Sweden – Season 2020-2021 — Folkhälsomyndigheten. www.folkhalsomyndigheten.se. Accessed January 3, 2023. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/i/influenza-in-sweden-season-2020-2021/?-pub=99545>
16. Control of Communicable Diseases Manual (19th ed.). Heymann DL (ed.). American Public Health Association, Washington 2008.
17. Ebola virus disease Fact sheet N°103. World Health Organization. March 2014. Archived from the original on 14 December 2014. Retrieved 12 April 2014.
18. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (eds.). Elsevier/Academic Press, Oxford 2005; 648.
19. Pezzullo AM, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Age-stratified infection fatality rate of COVID-19 in the non-elderly population. *Environm Res* 2023; 216: 114655.
20. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 445-54.
21. Japan: number of flu deaths. Statista. <https://www.statista.com/statistics/1133568/japan-number-deaths-influenza/>
22. Taniguchi Y, Kuno T, Komiya J, et al. Comparison of patient characteristics and in-hospital mortality between patients with COVID-19 in 2020 and those with influenza in 2017–2020: a multicenter, retrospective cohort study in Japan. *Lancet Reg Health West Pac* 2022; 20: 100365.
23. Fung TS, Liu DX. Similarities and dissimilarities of COVID-19 and other coronavirus diseases. *Ann Revf Microbiol* 2021; 75: 19-47.
24. Laboratory Abnormalities. www.acep.org. <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/assessment/laboratory-abnormalities/>
25. Stoczynska-Fidelus E, Rieseke P. The concept of a false-positive (result) in the context of COVID-19 diagnostics and medical recommendations. *Pol J Allergol* 2022; 9: 78-88.
26. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21: 147-61.
27. Han WGH, Swart A, Bonačić Marinović. A, et al. SARS-CoV-2 RNA and antibody dynamics in a Dutch household study with dense sampling frame. *Sci Rep* 2022; 12: 7937.
28. Kurzeder L, Jörres RA, Unterweger T, et al. A simple risk score for mortality including the PCR Ct value upon admission in patients hospitalized due to COVID-19. *Infection* 2022; 50: 1155-63.
29. Harlé A, Guillet J, Thomas J, et al. Evaluation and validation of HPV real-time PCR assay for the detection of HPV DNA in oral cytobrush and FFPE samples. *Sci Rep* 2018; 8: 11313.
30. Respiratory virus PCR swabs, including COVID-19 PCR. Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust. <https://www.gloshospitals.nhs.uk/our-services/services-we-offer/pathology/tests-and-investigations/respiratory-virus-pcr-swabs/>
31. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet* 2022; 400: 693-706.
32. Wen W, Chen C, Tang J, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med* 2022; 54: 516-23.
33. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the omicron surge. *N Engl J Med* 2022; 387: 790-8.
34. Fontana C, Favaro M, Minelli S, et al. Co-infections observed in SARS-CoV-2 positive patients using a rapid diagnostic test. *Sci Rep* 2021; 11: 16355.
35. Sansone NMS, Boschiero MN, Ortega MM, et al. Severe acute respiratory syndrome by SARS-CoV-2 infection or other etiologic agents among brazilian indigenous population: an observational study from the first year of coronavirus disease (COVID)-19 pandemic. *Lancet Reg Health Am* 2022; 8: 100177.
36. Swets MC, Russell CD, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet* 2022; 399: 1463-4.
37. Gao CA, Markov NS, Stoeger T, et al. Machine learning links unresolved secondary pneumonia to mortality in patients with severe pneumonia, including COVID-19. *J Clin Investig* 2023; 133: e170682.

38. Bilinski A, Thompson K, Emanuel E. COVID-19 and excess all-cause mortality in the US and 20 comparison countries, June 2021-March 2022. *JAMA* 2022; 329: 92-4.
39. Faust JS, Renton B, Chen AJ, et al. Uncoupling of all-cause excess mortality from COVID-19 cases in a highly vaccinated state. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1419-20.
40. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1293-302.
41. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. *J Autoimmun* 2021; 121: 102662.
42. Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, et al. COVID-19 vaccine-related thrombosis: a systematic review and exploratory analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 729251.
43. ten Cate H. Surviving Covid-19 with heparin? *N Engl J Med* 2021; 385: 845-6.
44. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021; 375: e068665.
45. Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *npj Vaccines* 2021; 6: 104.
46. Martínez-Flores D, Zepeda-Cervantes J, Cruz-Reséndiz A, et al. SARS-CoV-2 vaccines based on the spike glycoprotein and implications of new viral variants. *Front Immunol* 2021; 12: 701501.
47. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586: 589-93.
48. Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, et al. COVID-19 vaccine-related thrombosis: a systematic review and exploratory analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 729251.
49. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, et al. Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 15: 1-11.
50. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J Pharm* 2021; 601: 120586.
51. Shimosakai R, Khalil IA, Kimura S, Harashima H. mRNA-loaded lipid nanoparticles targeting immune cells in the spleen for use as cancer vaccines. *Pharmaceuticals* 2022; 15: 1017.
52. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Materials* 2021; 6: 1078-94.
53. Ramachandran S, Satapathy SR, Dutta T. Delivery strategies for mRNA vaccines. *Pharm Med* 2022; 36: 11-20.
54. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-79.
55. Diaz P, Zizzo J, Balaji NC, et al. Fear about adverse effect on fertility is a major cause of COVID-19 vaccine hesitancy in the United States. *Andrologia* 2022; 54: e14361.
56. Chen F, Zhu S, Dai Z, et al. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Human Reprod* 2021; 37: 5-13.
57. Hillson K, Clemens SC, Madhi SA, et al. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. *Lancet* 2021; 398: 1683-4.
58. Matsuo K, Green JM, Herrman SA, et al. Severe maternal morbidity and mortality of pregnant patients with COVID-19 infection during the early pandemic period in the US. *JAMA Network Open* 2023; 6: e237149.
59. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, et al. Assessment of efficacy and safety of mRNA COVID-19 vaccines in children aged 5 to 11 years. *JAMA Pediatr* 2023; 177: 384-94.
60. Maemura T, Kuroda M, Armbrust T, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection is mediated by the IgG receptors FcγRIIA and FcγRIIIA but does not contribute to aberrant cytokine production by macrophages. *mBio* 2021; 12: e0198721.
61. García-Nicolás O, Vukovski P, Zettl F, et al. No evidence for human monocyte-derived macrophage infection and antibody-mediated enhancement of SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 644574.
62. Sánchez-Zuno GA, Matuz-Flores MG, González-Estevez G, et al. A review: antibody-dependent enhancement in COVID-19: the not so friendly side of antibodies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021; 35: 205873842110501.
63. Taylor S, Asmundson GJG. Immunization stress-related responses: implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Dis* 2021; 84: 102489.
64. Lee YH, Song GG. Nocebo responses in randomized controlled trials of COVID-19 vaccines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2022; 60: 5-12.
65. Sever PP. Nocebo affects after COVID-19 vaccination. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 12: 100273.
66. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595: 426-31.
67. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021; 13: e19102.
68. Kojima N, Klausner JD. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 12-4.
69. Wang Z, Yang X, Zhong J, et al. Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection. *Nature Commun* 2021; 12: 1724.
70. Wei J, Matthews PC, Stoesser N, et al. Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population. *Nature Commun* 2021; 12: 6250.
71. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R. Severity of SARS-CoV-2 reinfections as compared with primary infections. *N Engl J Med* 2021; 385: 2487-9.
72. Krause P, Fleming T, Peto R, et al. Viewpoint considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet* 2021; 398: 1377-80.
73. Kent SJ, Juno JA. Vaccination after prior COVID-19 infection: implications for dose sparing and booster shots. *EBioMedicine* 2021; 72: 103586.
74. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2021; 22: 43-55.
75. Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nature Commun* 2021; 12: 1162.
76. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397-408.

77. Zadeh NM, Asl NS, Forouharnejad K, et al. Mechanism and adverse effects of COVID-19 drugs: a basic review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2021; 13: 102-9.
78. Lariccia V, Magi S, Serfilippi T, et al. Challenges and opportunities from targeting inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *J Clin Med* 2020; 9: 4021.
79. The U.S. COVID-19 Vaccination Program at One Year: How Many Deaths and Hospitalizations Were Averted? <https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2021/dec/us-covid-19-vaccination-program-one-year-how-many-deaths-and>
80. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. Preliminary report. *N Engl J Med* 2020; 384: 693-704.
81. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2023; 329: 1934-46.
82. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 269-283.
83. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut* 2020; 69: 973-4.
84. Yang C, Zhao H, Estefania Espín, Tebbutt SJ. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 504-6.
85. Perumal R, Shunmugam L, Naidoo K, et al. Biological mechanisms underpinning the development of long COVID. *iScience* 2023; 26: 106935.
86. Singh S, Baldwin MM, Daynes E, et al. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 709-25.
87. Nicolai L, Kaiser R, Stark K. Thromboinflammation in long COVID – the elusive key to postinfection sequelae? *J Thromb Haemost* 2023. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.039.
88. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, et al. Obesity and COVID-19: what are the consequences? *Horm Metab Res* 2022; 54: 496-502.
89. Tsenoli M, Moverley Smith JE, Khan MA. A community perspective of COVID-19 and obesity in children: causes and consequences. *Obes Med* 2021; 22: 100327.
90. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control* 2021; 49: 469-77.
91. Cunha TCA, Cunha TM, Matoso AGB, et al. COVID-19 - The clinical consequences of social isolation and the relation with sleep bruxism and comorbidities. *Sleep Sci* 2021; 14: 366-9.
92. Motta M. The correlates & public health consequences of prospective vaccine hesitancy among individuals who received COVID-19 vaccine boosters in the U.S. *Vaccines (Basel)* 2022; 10: 1791.
93. Njoga EO, Awoyomi OJ, Onwumere-Idolor OS, et al. Persisting vaccine hesitancy in Africa: the whys, global public health consequences and ways-out-COVID-19 vaccination acceptance rates as case-in-point. *Vaccines (Basel)* 2022; 10: 1934.
94. Camporota L, Cronin JN, Busana M, et al. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2022; 28: 9-16.
95. Chen S, lan Y, li H, et al. Relationship between lung and brain injury in COVID-19 patients: a hyperpolarized (129)Xe-MRI-based 8-Month Follow-Up. *Biomedicines* 2022; 10: 781.
96. Coppola S, Chiumello D, Busana M, et al. Role of total lung stress on the progression of early COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1130-9.
97. Cronin JN, Camporota L, Formenti F. Mechanical ventilation in COVID-19: a physiological perspective. *Exp Physiol* 2022; 107: 683-93.
98. Dey R, Samadder A, Nandi S. Selected phytochemicals to combat lungs injury: natural care. *Comb Chem High Throughput Screen* 2022; 25: 2398-412.
99. Dimbath E, Maddipati V, Stahl J, et al. Implications of microscale lung damage for COVID-19 pulmonary ventilation dynamics: a narrative review. *Life Sci* 2021; 274: 119341.
100. Clemente-Suarez VJ, Dalamitros AA, Beltran-Velasco AI, et al. Social and psychophysiological consequences of the COVID-19 pandemic: an extensive literature review. *Front Psychol* 2020; 11: 580225.
101. Crivelli L, Calandri I, Corvalan N, et al. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr* 2022; 80: 240-7.
102. Czeisler ME, Howard ME, Rajaratnam SMW. Direct and indirect mental health consequences of the COVID-19 pandemic parallel prior pandemics. *Am J Public Health* 2021; 111: 1589-92.