



جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی

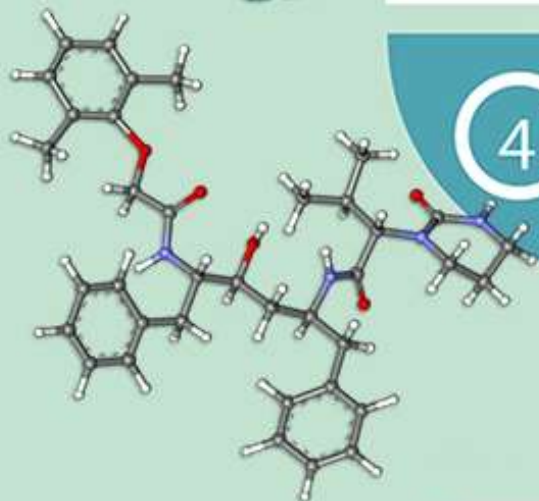
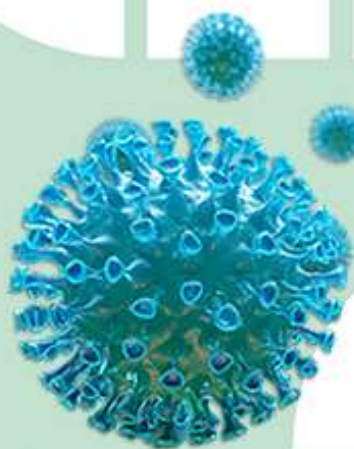
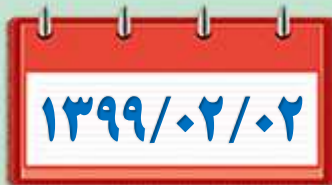
کمیته تحلیل اپیدمیولوژیک

کووید ۱۹

# Journal Watch



## روزنگار کمیته تحلیل اپیدمیولوژیک کووید ۱۹



[corona.behdasht.gov.ir](http://corona.behdasht.gov.ir)



## مطالب این شماره:

◀◀ علائم گوارشی می تواند شاخصی از شدت بیماری کووید ۱۹ باشد  
دکتر رضا میرشاهی

◀◀ کووید ۱۹ و سپسیس ویروسی ناشی از آن؛ مشاهدات و فرضیات  
دکتر سعید منتظری، دکتر مرتضی فلاح کرکان



## علائم گوارشی می تواند شاخصی از شدت بیماری کووید ۱۹ باشد

دکتر رضا میرشاهی، متخصص MD-MPH، فلوشیپ، پزشک پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۱

در این مطالعه با بررسی مقالات قبلی، رابطه ۳ نشانه شامل حالت تهوع، استفراغ و اسهال با بیماری شدید (نیاز به دستگاه ونتیلاتور و بستری در ICU) بررسی شد. بر اساس داده‌های ۱۰ مطالعه و مجموع ۱۹۸۹ بیمار، درد شکم با ریسک ۳٫۹۳ برابری ایجاد بیماری شدید کووید ۱۹ همراه بوده است. همچنین تهوع و استفراغ با ریسک مرزی (marginally increased odds) همراه بوده است. بر اساس این مطالعه به نظر می‌رسد درد شکم باید به عنوان نشانه‌ای از بیماری شدید در بررسی‌های کلینیکی، مد نظر باشد.

در این مطالعه با بررسی مقالات قبلی، رابطه ۳ نشانه شامل حالت تهوع، استفراغ و اسهال با بیماری شدید (نیاز به دستگاه ونتیلاتور و بستری در ICU) بررسی شد. بر اساس داده‌های ۱۰ مطالعه و مجموع ۱۹۸۹ بیمار، درد شکم با ریسک ۳٫۹۳ برابری ایجاد بیماری شدید کووید ۱۹ همراه بوده است. همچنین تهوع و استفراغ با ریسک مرزی (marginally increased odds) همراه بوده است. بر اساس این مطالعه به نظر می‌رسد درد شکم باید به عنوان نشانه‌ای از بیماری شدید در بررسی‌های کلینیکی، مد نظر باشد.

- Henry, B.M., de Oliveira, M.H.S., Benoit, J. et al. Gastrointestinal symptoms associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Intern Emerg Med (2020). <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02329-9>

## کووید ۱۹ و سپسیس ویروسی ناشی از آن؛ مشاهدات و فرضیات

دکتر سعید منتظری، دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
دکتر مرتضی فلاح کرکان، دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲

می‌شدند. در ۷۶ درصد از بیماران، کشت خون و دستگاه تنفسی تحتانی از نظر باکتری و قارچ‌ها، منفی بود. بنابراین سپسیس ناشی از کووید ۱۹، با احتمال بیشتری، می‌تواند وضعیت بیماری شدید یا وخیم را در افراد مبتلا به کووید ۱۹، توجیه کند. شناسایی روند شوک ناشی از کووید ۱۹ جهت درمان مناسب‌تر بیماران، ضروری است. با استفاده از نتایج به دست آمده از اتوپسی‌ها و نیز بررسی‌های پایه‌ای و آزمایشگاهی بر روی سندرم تنفسی حاد ناشی از کووید ۱۹ و سارس، چندین فرضیه در ارتباط با سپسیس ناشی از آن‌ها مطرح شده است. اگرچه این فرضیه‌ها ممکن است ناقص به نظر برسند و حتی در آینده نادرستی برخی از

از زمان بروز بیماری کووید ۱۹، پزشکان تلاش‌های زیادی را برای شناخت بیماری، انجام داده‌اند؛ اما جنبه‌های اندکی از تظاهرات آن، شناسایی شده است. در تجربه‌ی بالینی دریافتیم که بسیاری از بیماران، علائم بالینی شوک شامل سردی انتهای اندام‌ها و نبض‌های ضعیف محیطی را، حتی در شرایط عدم وجود هایپوتانسیون، بروز می‌دهند. بسیاری از این بیماران اسیدوز متابولیک شدید داشتند؛ که می‌تواند بیانگر عدم عملکرد مناسب در میکروسیرکولیشن آن‌ها باشد. علاوه بر این بسیاری از بیماران، اختلال عملکرد کبدی و کلیوی را، تجربه می‌کنند. در مجموع، این بیماران معیارهای تشخیصی شوک و شوک سپتیک را، شامل

ارتباط با کووید ۱۹ به خوبی شناخته نشده است. یافتن منشأ اولیه‌ی توفان سیتوکینی در پاسخ به کووید ۱۹ و مکانیسم‌های ویروس شناختی نهفته در این توفان، از اهمیت بسزایی برخوردار است. همچنین شناسایی اولین سیتوکین آزاد شده و زمان آزاد شدن آن نیز اهمیت دارد. این امر نیز باید مشخص شود که آسیب به چندین ارگان، ناشی از حمله‌ی مستقیم ویروس است؛ در اثر توفان سیتوکینی ایجاد می‌شود و یا هر دوی این‌ها در این امر، دخیل‌اند. اثرات بلوک کردن این روندهای التهابی بر نتیجه‌ی نهایی بیماری نیز باید مورد ارزیابی قرار گیرد. آنتی‌بادی مونوکلونال علیه IL-6R و نیز کورتون‌ها، پاسخ‌های ایمنی را تضعیف می‌کنند ولی از طرفی IL-6 نقش مهمی در پاسخ بدن به ویروس، ایفا می‌کند. در یک مطالعه، کمبود IL-6 و یا IL-6R منجر به پایداری آنفولانزا در بدن موش‌ها و در نهایت مرگ آن‌ها شد. همچنین استفاده از کورتون‌ها هنوز کنترل‌آوری است.

به هر حال به دنبال پاسخ ایمنی تنظیم نشده، مرحله‌ی سرکوب، ایجاد می‌شود که با کاهش لنفوسیت‌های محیطی CD4 T و CD8 T همراهی دارد که در نتیجه، بیمار در معرض عفونت‌های ثانویه‌ی باکتریال، قرار می‌گیرد. این واکنش که به آن لنفوپنی نیز اطلاق می‌شود، در عفونت با آنفولانزا و نیز سایر ویروس‌های تنفسی هم یافت می‌شود. نشان داده شده که میزان لنفوپنی با میزان شدت بیماری ناشی از کووید ۱۹، ارتباط دارد و مکانیسم ایجاد کننده‌ی لنفوپنی، ناشناخته است. مطالعات قبلی نشان دادند که پارتیکل‌های ویروس سارس در لنفوسیت‌های T موجود در خون محیطی، طحال و لنف نودها یافت می‌شوند که این امر می‌تواند بیانگر تهاجم مستقیم ویروس، به لنفوسیت‌ها باشد.

بخش باند شونده به رسپتور SARS-CoV و SARS-CoV-2 تشابهات زیادی دارند و RNA SARS-CoV-2 در خون محیطی یافت شده است. بنابراین شاید بتوان این‌گونه نتیجه گرفت که علاوه بر فعال شدن مرگ سلولی ناشی از اثرات متقابل Fas ligand و Fas، این ویروس می‌تواند لنفوسیت‌ها، -به خصوص لنفوسیت‌های T را، آلوده کند و روند

آن‌ها به اثبات برسد، ولی به عنوان پایه‌ای برای تحقیقات آینده، قابل استفاده است.

### عفونت با ویروس و پاتوژن کووید ۱۹ در ارگان‌ها

در بیوپسی و یا اتوپسی افراد مبتلا به کووید ۱۹، آسیب منتشر آلوئولار به همراه تشکیل غشای هیالن، ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای و ماکروفاژ در راه‌های هوایی و افزایش ضخامت دیواره‌ی آلوئولار، دیده شده است. اجزای ویروس در برونش و سلول‌های اپی‌تلیال تیپ ۲ آلوئولار، دیده شده است. علاوه بر این موارد، در برخی بیماران نکروز لنف نودهای ناف ریه، خونریزی فوکال در کلیه‌ها، ادم و دژنراسیون نورون‌های مغز و آتروفی طحال، نیز دیده شده است. پارتیکل‌های ویروسی علاوه بر نمونه‌های ریه، در نمونه‌ی ادرار و مدفوع بیماران نیز یافت شده‌اند. نمونه‌های جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به کووید ۱۹، نشان می‌دهد حداقل بخشی از اختلال عملکرد چندارگانی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، ناشی از حمله‌ی مستقیم ویروس، به ارگان‌هاست. توانایی ویروس در حمله به سایر ارگان‌های بدن غیر از ریه، به خصوص ارگان‌هایی که رسپتور ACE2 را، بروز می‌دهند باید بیشتر مورد مطالعه قرار بگیرد. علاوه بر این، اینکه چگونه ویروس در ارگان‌های دیگر بدن - به جز ریه - پخش می‌شود، به خوبی شناخته نشده است.

### پاسخ ایمنی به کووید ۱۹ و سپسیس ویروسی

نشان داده شده است که سیتوکین‌های پیش التهابی و کموکین‌هایی همانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و اینترلوکین 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )، IL-6، فاکتور رشد کلونی‌های گرانولوسیت و برخی دیگر، در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، افزایش یافته‌اند. همانند موارد عفونت شدید با آنفولانزا، ممکن است که توفان سیتوکینی نقش مهمی در ایمونوپاتولوژی کووید ۱۹، ایفا کند. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که حین عفونت با آنفولانزا، سلول‌های اپی‌تلیالی ریه، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیکی همگی سیتوکین‌هایی را بروز می‌دهند. با این حال این روندها در

سلول‌های اپی‌تلیال-اندوتلیال از بین می‌رود. کووید ۱۹ علاوه بر سلول‌های اپی‌تلیال می‌تواند به سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های ریوی نیز حمله کند که در نهایت منجر به ترشح اگزوداتیو با حجم زیاد به داخل فضای آلوئول می‌شود. در پاسخ به عفونت با SARS-CoV-2، سلول‌های اپی‌تلیال و ماکروفاژها می‌توانند سیتوکین‌های پیش‌التهابی و کموکین‌ها را تولید کنند. به دنبال این تغییرات، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل عفونت کموتاکسی می‌کنند؛ که این امر منجر به التهاب کنترل نشده می‌شود. در این پروسه به دلیل کاهش تعداد و عملکرد لنفوسیت‌ها، پاسخ ایمنی اکتسابی به خوبی فعال نمی‌شود. ادامه‌ی عفونت با ویروس منجر به تشدید ارتشاح ماکروفازی و در نهایت تشدید آسیب، به ریه می‌شود. در کنار این موارد حمله‌ی مستقیم ویروس به ارگان‌های دیگر بدن، توفان سیتوکینی و اختلال عملکرد در خون‌رسانی عروق کوچک، منجر به سپسیس ناشی از ویروس می‌شود.

بنابراین درمان مناسب آنتی‌ویرال و تمهیدات لازم جهت تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بازگرداندن پاسخ‌های ایمنی اکتسابی جهت شکستن این چرخه‌ی معیوب و نیز بهبود بیماران، ضروری است.

مرگ سلول‌های T را آغاز و یا تشدید کند که نتیجه‌ی نهایی آن، لنفوپنی و عدم پاسخ مناسب بدن، به ویروس است. این فرضیه باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به این نکته که لنفوسیت‌ها فاقد رسپتور ACE2 هستند، ویروس اثرات خود بر لنفوسیت‌ها را از طرق دیگر، اعمال می‌کند. همچنین ممکن است که ماکروفاژهای آلوئولار ویروس را فاگوسیت نمایند و به لنفوسیت‌ها، منتقل کنند.

### کووید ۱۹ و کوآگولاسیون غیر طبیعی

۷۱٫۴ درصد از بیمارانی که از کووید ۱۹ فوت نمودند، DIC واضح داشتند. ممکن است که ویروس از طریق حمله به سلول‌های اندوتلیالی که ACE2 را بروز می‌دهند، منجر به اختلالات انعقادی و سپسیس شود. از طرف دیگر، ACE2 تنظیم کننده‌ی قوی فشار خون است و افزایش بیان آن در سیستم گردش خون پس از ابتلا به کووید ۱۹، می‌تواند منجر به هایپوتانسیون سپتیک شود.

### نتیجه‌گیری

در موارد خفیف بیماری، ماکروفاژهای موجود در ریه پاسخ‌های التهابی را، فعال می‌کنند. در موارد شدید بیماری، یکپارچگی

- Li H, Li Lu, Zhang D, Xu J, Dai H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online April 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).