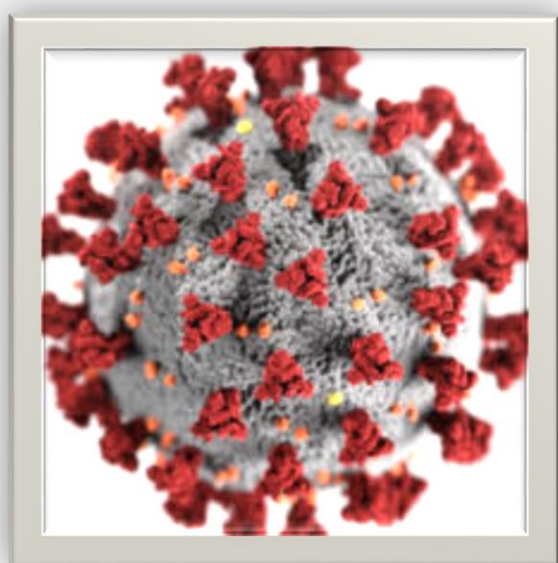


دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی  
معاونت پژوهشی و فناوری



## دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره چهاردهم:

نگاهی به پاتوبیولوژی بیماری کووید-۱۹

دکتر محمدرضا رئوفی، دکتر جواد میرنجفی‌زاده

دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

[m.pougholami@gmail.com](mailto:m.pougholami@gmail.com)

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده‌کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

## نگاهی به پاتوبیولوژی بیماری کووید-۱۹

دکتر محمدرضا رئوفی، دکتر جواد میرنجفی زاده، دکتر محمدحسین پورغلامی

با همکاری: جلال الدین نوروزی، فهیمه آینه، بهار جعفری، فرهاد طبسی

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

[m.pougholami@gmail.com](mailto:m.pougholami@gmail.com)

### مقدمه

در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹، مواردی از عفونت‌های ریوی با تظاهرات غیرمعمول و علت ناشناخته در ووهان چین گزارش شد که علائم آن نشان‌دهنده یک نوع عفونت ویروسی بود که توسط گونه‌ای جدید از کروناویروس ایجاد می‌شد. ویروسی که در ابتدا به نام "کروناویروس جدید ۲۰۱۹" نامگذاری شد و سپس با توجه به شباهتی که به ویروس سارس داشت به نام SARS-CoV2 تغییر نام یافت. بیماری ایجاد شده توسط این ویروس کووید-۱۹ نامیده شد. میزان همه‌گیری این بیماری به حدی بود که در مارس ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی آن را به عنوان بیماری با قدرت همه‌گیری جهانی یا "پاندمیک" اعلام نمود و تأیید کرد که کروناویروس جدید شدیداً مسری می‌باشد و دارای قدرت انتشار گسترده‌ای است. طبق آمار رسمی، با استفاده از آزمایشات تشخیصی که جهت شناسایی زودهنگام بیماران در سراسر دنیا به کار گرفته می‌شود، تا تاریخ سوم اردیبهشت ۱۳۹۹، تعداد ۳۰۴۴۸۹۷ مبتلا و ۲۱۰۲۷۳ مرگ برای بیماری کووید-۱۹ ثبت گردیده است (۱).

### راه‌های انتقال ویروس

اصلی‌ترین راه انتقال ویروس، انتقال فرد به فرد از طریق ذرات و ترشحات تنفسی و تماس نزدیک (Close Contact) با فرد مبتلا می‌باشد. این ویروس در هنگام عطسه، سرفه و صحبت کردن می‌تواند از فرد مبتلا به افراد سالم منتقل شود. همچنین این ویروس می‌تواند در صورت لمس سطوح آلوده به ویروس، از طریق دهان، چشم و بینی وارد بدن شود. دوره نهفتگی بیماری کووید-۱۹ پس از ورود ویروس به بدن عموماً بین ۲ تا ۱۴ روز و بطور میانگین ۵ روز است و گزارش شده است احتمال انتقال ویروس در این زمان بسیار بالا است (۲).

### علائم بالینی

با مطالعه ۱۰۹۹ فرد مبتلا به بیماری کووید-۱۹، مشاهده شد که شایع‌ترین تظاهرات بالینی این بیماری شامل تب، سرفه، تنگی نفس، تولید خلط، گلودرد و نیز علائم عمومی از جمله خستگی، ضعف و سردرد می‌باشد. علاوه بر این

در تعدادی از بیماران، علائم گوارشی از جمله اسهال و استفراغ نیز گزارش شده است. افراد مسن و مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای چون پرفشاری خون، بیماری‌های انسدادی ریه، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و بیماری‌های خودایمنی، و همچنین افرادی که عملکرد سیستم ایمنی آنها تضعیف شده است (به واسطه بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی یا شرایط اکتسابی، ضعف سیستم ایمنی در نتیجه مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، شیمی‌درمانی و دیگر داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مورد مصرف در بیماری‌های خود ایمنی و یا پیوند عضو)، در معرض خطر بالای ابتلای بیماری و بروز فرم‌های شدیدتر آن نظیر سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS)، شوک سپتیک و اسیدوز متابولیک قرار دارند که در نهایت می‌تواند منجر به وخامت حال بیمار گردد و احتمال مرگ بیماران را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد. (۳).

سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر بدنبال کووید-۱۹ گزارش شده است. بر اساس گزارشی که اخیراً منتشر شده است، از هر ۴۱ بیماری که به علت ابتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان بستری می‌شوند، ۱۲ نفر (۲۹ درصد) دچار سندرم حاد زجر تنفسی گردیده و ۶ نفر (۱۵ درصد) جان خود را از دست می‌دهند (۴). هرچند فراوانی این عارضه در مطالعات گوناگون، یکسان نیست.

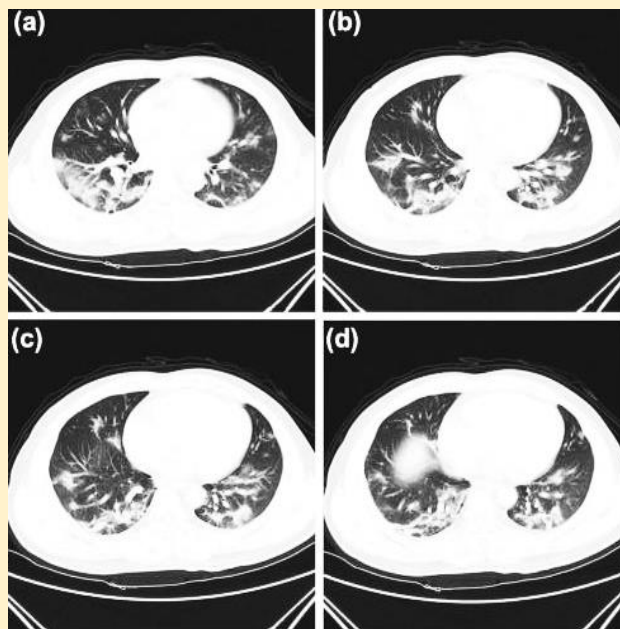
یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی مهم در سندرم حاد زجر تنفسی، بروز سندرم طوفان سیتوکینی<sup>۱</sup> (CSS) می‌باشد که به دنبال عفونت با ویروس SRAS-CoV-2 به عنوان نوعی از سندرم پاسخ التهاب سیستمیک<sup>۲</sup> (SIRS) رخ می‌دهد. اتصال ویروس به سلول‌های اپیتلیال آلوئول‌های ریه، سیستم ایمنی (ذاتی و اکتسابی) را فعال می‌نماید که در نهایت منجر به رهاسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۶ (IL6) می‌گردد که نقش محوری در التهاب حاد دارد. به دنبال رهایش IL6، نفوذپذیری عروق افزایش می‌یابد و حجم وسیعی از مایع و سلول‌های خونی در آلوئول‌های ریه تجمع می‌یابد، که این همین موضوع باعث بروز تنگی نفس و کاهش اکسیژن خون می‌شود. زمانی که سلول‌های التهابی بیش از حد فعال شوند، طوفان سیتوکینی رخ می‌دهد که به نوبه خود سبب تشدید فعال‌سازی سایر سلول‌های سیستم ایمنی می‌شود و یک چرخه فیدبک مثبت ایجاد می‌گردد (۴)؛ این پاسخ التهابی ایجاد شده سبب کاهش عملکرد ریه در تبادلات گازی، افت میزان اکسیژن اشباع خون، بروز تنگی نفس و در نهایت نارسایی تنفسی می‌شود. علائم یک بیمار دچار این عارضه به عنوان نمونه در ادامه ذکر شده است (۵).

1 Cytokine Storm syndrome

2 Systemic inflammatory response syndrome

### گزارش یک بیمار

فرد ۴۱ ساله‌ای بدون هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای شش روز پس از شروع علائم بیماری، در بیمارستان بستری شد. علائم این بیمار بعد از یک هفته شامل؛ تب، تنگی نفس، سرفه خشک و ضعف بود. هم‌چنین کاهش خفیفی در تعداد لنفوسیت‌ها مشاهده گردید، اما تعداد کل گلبول‌های سفید و پلاکت خون این فرد طبیعی بود. این بیمار دچار هیپوکسمی خفیف ( $PO_2=67\text{mmHg}$ ) بود. یک روز پس از بستری، رادیوگرافی و سیتی‌اسکن قفسه‌سینه، غیرطبیعی بودن ریه و درگیری‌های بافت ریه را به‌صورت اپاسیته در هر دو ریه به‌خصوص قسمت‌های تحتانی نشان داد (شکل ۱).



شکل ۱: سیتی‌اسکن قفسه‌سینه فرد ۴۱ ساله مبتلا به کووید-۱۹. در نمای مقاطع عرضی تصاویر CT از روز پنجم بستری، انفیلتراسیون‌های پراکنده قابل تشخیص است.

### بیماری‌زایی کووید-۱۹

سیر بیماری کووید-۱۹، پس از انتقال ویروس به فرد با مرحله نهفتگی آغاز می‌شود. دوره نهفتگی ویروس در همه افراد یکسان نبوده و عموماً بین ۲ روز تا دو هفته متغیر می‌باشد؛ مواردی نیز از دوره‌های نهفتگی طولانی‌تر (تا حدود ۴۰ روز) نیز گزارش شده است. در این مرحله با وجود اینکه افراد علائم بیماری را بروز نمی‌دهند، اما ویروس در بدن آن‌ها در حال تکثیر و آلوده‌سازی هر چه بیشتر سلول‌ها می‌باشد. در دوره نهفتگی، با توجه به اینکه افراد از آلوده شدن

خود به ویروس آگاهی ندارند، امکان انتقال ویروس توسط آن‌ها به سایر افراد بسیار بالاست؛ در واقع مهم‌ترین منبع انتقال عفونت، افراد pre-symptomatic هستند.

پس از دوره نهفتگی، افراد ممکن است علائم بیماری را بروز دهند. بر اساس اطلاعات کنونی، بیش از ۸۰ درصد بیماران کووید-۱۹، اشکال خفیف بیماری با علائم غیراختصاصی عمدتاً شامل علائم عمومی (تب، لرز، بی‌قراری، بی‌حوصلگی، بدن درد، خستگی و سردرد)، علائم تنفسی (تنگی نفس و سرفه های خشک یا خلط دار)، علائم گوارشی (اسهال، حالت تهوع یا استفراغ) و علائمی نظیر از دست دادن حس بویایی و چشایی را بروز می‌دهند. تمامی علائم الزاماً در یک فرد بروز نمی‌کند و ممکن است هر فرد، یک یا مجموعه ای از چند علائم را داشته باشد. برخی افراد نیز، علی‌رغم ابتلا به ویروس، هرگز علامتی را نشان نمی‌دهند (بیماران بدون علامت).

حدود ۱۰-۱۵ درصد افراد نیز دچار مشکلات جدی مانند عفونت ریه و هیپوکسمی ناشی از آن شده که معمولاً منجر به بستری شدن افراد در بیمارستان می‌گردد (۶). درصدی از افراد بستری شده در بیمارستان، به سمت آسیب‌های گسترده و شدید مانند ARDS و شوک سپتیک ریوی می‌روند که تهدیدکننده حیات آن‌ها می‌باشند. این افراد برای بقا نیازمند مراقبت‌های ویژه و تجهیزات پیشرفته پزشکی مانند ونتیلاتور (جهت برقراری تهویه) می‌باشند. هم‌چنین عوارض خارج ریوی بالقوه‌کننده‌ی دیگری نیز ممکن است در نتیجه ابتلا به ویروس رخ دهد که نیاز به مراقبت‌های ویژه و درمان‌های دارویی غیراختصاصی دارند؛ از عوارض خارج ریوی کووید-۱۹ می‌توان به عوارض نورولوژیک (مانند آنسفالوپاتی و مننژیت)، اختلالات انعقادی، میوکاردیت و نارسایی ارگان‌ها مانند نارسایی کبد و کلیه اشاره نمود (۷-۱۱).

### تشخیص عفونت کووید-۱۹

تشخیص قطعی عفونت با کروناویروس جدید با تست اختصاصی  $rt\text{-PCR}^3$  برای شناسایی RNA ویروس صورت می‌گیرد. عواملی از جمله حساسیت تست، دقت در نمونه‌گیری و در دسترس بودن کیت‌های لازم برای انجام  $rt\text{-PCR}$ ، انجام تست را با محدودیت مواجه کرده است. علاوه بر تست تشخیصی  $rt\text{-PCR}$ ، مجموعه‌ای از تظاهرات بالینی در کنار یافته‌های تصویربرداری از قفسه سینه (رادیوگرافی ساده یا Chest CT) و نیز آزمایشات اولیه (مانند شمارش کامل سلول های خونی، مارکرهای التهابی، کراتینین و کراتین فسفوکیناز) در شناسایی افراد مشکوک به کووید-۱۹ کمک کننده است. در ابتدای سیر بیماری، ممکن است علی‌رغم نرمال بودن تعداد لوکوسیت‌ها، کاهش خفیفی در تعداد لنفوسیت‌های خون و نیز افزایش در مارکرهای التهابی، کراتینین و کراتین فسفوکیناز مشاهده شود، اگرچه در تمامی افراد، این موارد

3 reverse transcription polymerase chain reaction

مشاهده نشده است. گزارشاتی مبنی بر درگیری ریوی در افراد بدون علائم و یا با علائم خفیف کووید-۱۹ نیز وجود دارد (۱۲).

**پیام به عموم مردم:** به علت جدید بودن بیماری، تاکنون هیچ یک از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده موفق به یافتن درمان اختصاصی برای عفونت SARS-CoV-2 نبوده اند. درمان این بیماری در طی بستری شدن افراد در بیمارستان، عمدتاً حمایتی، گاه همراه با درمان‌های دارویی غیراختصاصی و با هدف جلوگیری از عوارض وخیم بیماری می‌باشد.

## منابع

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. 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. *Annals of internal medicine*. 2020.
3. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020.
4. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
5. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020.
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
7. Zeng JH, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. 2020.
8. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7).
9. Poggiali E, Bastoni D, Ioannilli E, Vercelli A, Magnacavallo A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2017.
10. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (covid-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352.
11. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*. 2020.
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020.