

نگاهی به پاتوبیولوژی و کووید - ۱۹

جلال‌الدین نوروزی، فهیمه آینه، بهار جعفری، فرهاد طبسی،
دکتر محمدرضا رئوفی، دکتر جواد میرنجفی‌زاده، دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فیزیولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

■ مقدمه

در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹، مواردی از عفونت‌های ریوی با تظاهرات غیرمعمول و علت ناشناخته در ووهان، استان هوبی، جمهوری خلق چین دیده شد. علائم، نشان‌دهنده عفونت تنفسی ویروسی بود. عامل ایجادکننده بیماری به‌عنوان یک عضو جدید از گونه‌های کروناویروس شناسایی و در ابتدا

به‌عنوان novel coronavirus-2019 معرفی و سپس SARS-CoV-2 نام گرفت و به بیماری ناشی از آن، «بیماری عفونی کروناویروس-۱۹» (COVID-19) اطلاق شد. در ماه مارس ۲۰۲۰، این بیماری توسط سازمان بهداشت جهانی «بیماری همه‌گیر جهانی» اعلام شد. جهت شناسایی زود هنگام بیماران در سراسر دنیا، انجام

این پروتئین‌ها با وزیکول‌های ساخته شده توسط شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی به خارج از سلول منتقل می‌شوند (۳).

■ علایم بالینی

با مطالعه ۱۰۹۹ فرد مبتلا به کووید - ۱۹، مشاهده شد که شایع‌ترین تظاهرات بالینی این بیماری شامل تب، سرفه، تنگی نفس، تولید خلط، گلودرد و نیز علایم عمومی از جمله خستگی، ضعف و سردرد می‌باشد. علاوه بر این، در تعدادی از بیماران، علایم گوارشی از جمله: اسهال و استفراغ نیز گزارش شد. افراد مسن و مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای مانند بیماری‌های مزمن (مثل بیماری هیپرتانسیون، بیماری‌های مزمن انسدادی ریه، دیابت و بیماری قلبی - عروقی)، سرطان و بیماری‌های خودایمن و نیز افرادی که عملکرد سیستم ایمنی آن‌ها مختل شده (به واسطه بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی یا شرایط اکتسابی ضعف سیستم ایمنی مانند مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، شیمی درمانی و دیگر داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی مورد مصرف در بیماری‌های خود ایمن و یا پیوند عضو) در معرض خطر بالاتری جهت ابتلا و نیز، بروز شکل‌های شدیدتر بیماری نظیر سندروم زجر تنفسی حاد (ARDS)، شوک سپتیک و اسیدوز متابولیک قرار دارند که در نهایت، احتمال وخامت حال بیمار و مرگ را به میزان قابل توجهی بیشتر می‌کند (۴).

ARDS به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر به دنبال کووید - ۱۹ گزارش شده است. بر اساس یکی از گزارش‌های اخیر از هر ۴۱ بیماری که به علت ابتلا به کووید - ۱۹ در بیمارستان بستری

آزمایش‌های تشخیصی سرعت گرفت و شدیداً مسری بودن ویروس و انتشار گسترده آن تأیید شد. آمار رسمی کووید - ۱۹ تا سوم اردیبهشت ۱۳۹۹، تعداد ۳،۰۴۴،۸۹۷ مبتلا و ۲۷۳،۲۱۰ مورد مرگ می‌باشد (۱).

■ راه‌های انتقال ویروس

اصلی‌ترین راه انتقال ویروس، انتقال فرد به فرد از طریق ذرات و ترشحات تنفسی و تماس نزدیک با فرد مبتلا می‌باشد. این ویروس در هنگام عطسه، سرفه و صحبت کردن می‌تواند از فرد مبتلا به افراد سالم منتقل شود. همچنین در صورت لمس سطوح آلوده به ویروس و سپس لمس چشم، بینی یا دهان، ویروس می‌تواند وارد بدن شود. در طول ۳ روز ابتدای بیماری احتمال واگیرداری در بالاترین حد خود گزارش شده است.

دوره نهفته بیماری عموماً بین ۲ تا ۱۴ و به‌طور میانگین ۵ روز است. احتمال انتقال ویروس در این زمان بسیار بالا است (۲). این ویروس از گلیکوپروتئین سطحی و ویژه‌ای به نام پروتئین S برای اتصال به آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-II) و ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند. اتصال گلیکوپروتئین S به ACE-II موجب تغییر ساختار این گلیکوپروتئین شده و غشای سلولی با ویروس ترکیب می‌شود. پس از هم‌جوشی غشایی، ژنوم ویروسی به داخل سیتوپلاسم منتشر شده، در آغاز دو پروتئین ویژه ساخته می‌شود. این پروتئین‌ها مجموعه‌ای از mRNA را رونویسی می‌کند که مسؤوول رمزگذاری پروتئین ویروس بوده و در نهایت،

بیمارستان بستری شد، ذکر شده است. علایم بیمار بعد از یک هفته شامل: تب، تنگی نفس، سرفه خشک و ضعف بود. کاهش خفیفی در تعداد لنفوسیت مشاهده شد، اما تعداد کل گلبول‌های سفید و پلاکت خون طبیعی بود. بیمار دچار هیپوکسمی خفیف ($Pao_2 = 67 \text{ mm Hg}$) بود. یک روز بعد از بستری، رادیوگرافی و سیتی‌اسکن قفسه‌سینه غیرطبیعی بوده و درگیری‌های بافت ریه به‌صورت اپاسیته در هر دو ریه به‌خصوص قسمت‌های تحتانی مشاهده شد (شکل ۱).

■ بیماری‌زایی

سیر کووید - ۱۹ پس از انتقال ویروس به فرد با مرحله نهفتگی آغاز می‌شود. دوره نهفتگی ویروس در همه افراد یکسان نبوده، عموماً بین ۳ روز تا دو هفته طول می‌کشد. مواردی نیز از دوره‌های نهفتگی طولانی‌تر (تا حدود ۴۰ روز) نیز گزارش شده است. در این مرحله افراد علایم بیماری را بروز نمی‌دهند اما ویروس در حال تکثیر و تهاجم به سلول‌ها در بدن است و بنابراین، احتمال انتقال به افراد دیگر وجود دارد. در واقع، مهم‌ترین منبع انتقال عفونت، افراد pre-symptomatic هستند. پس از دوره نهفتگی، افراد ممکن است علایم بیماری را بروز دهند.

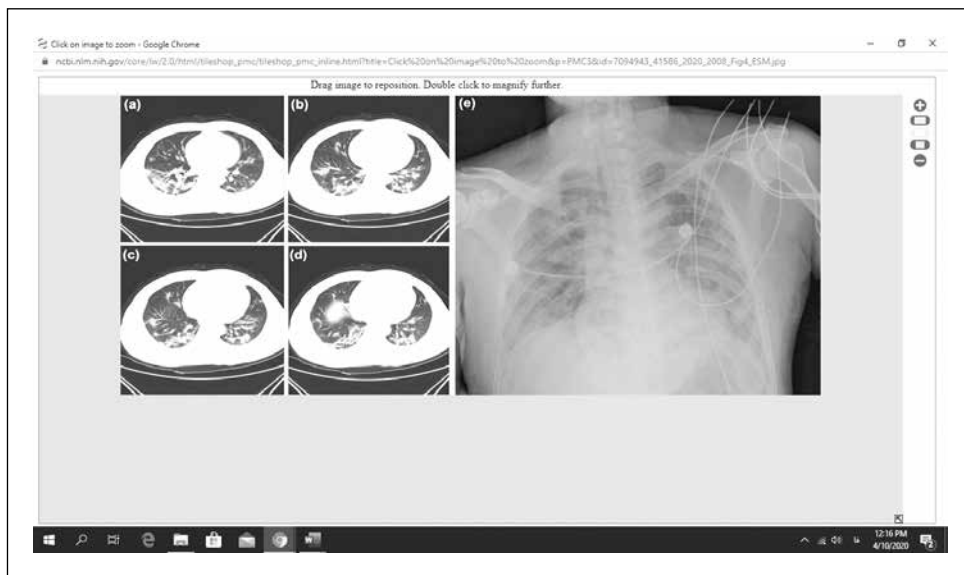
بر اساس اطلاعات کنونی، بیش از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری کووید - ۱۹، اشکال خفیف بیماری را که علایم غیراختصاصی عمدتاً شامل علایم عمومی (مانند تب، لرز، بی‌قراری، بی‌حوصلگی، بدن درد، خستگی و سردرد)، علایم تنفسی (مانند تنگی نفس و سرفه‌های خشک یا

می‌شوند، ۲۹ درصد دچار سندروم 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 سندروم حاد زجر تنفسی بروز سندروم توفان سیتوکینی (CSS) می‌باشد که به‌دنبال عفونت با ویروس SRAS-Cov-2 به‌عنوان نوعی از سندروم پاسخ التهاب سیستمیک (SIRS) رخ می‌دهد. اتصال ویروس به سلول‌های اپیتلیال آئینول‌ها و نهایتاً فعال کردن سیستم ایمنی (ذاتی و اکتسابی) سبب رهاسازی سیتوکین‌های پیش التهابی (از جمله اینترلوکین - ۶ که نقش محوری در التهاب حاد دارد) و به‌دنبال آن، افزایش نفوذپذیری عروقی و تجمع حجم وسیعی از مایع و سلول‌های خونی در آئینول می‌شود (عامل بروز تنگی نفس و کاهش اکسیژن خون اشباع شده). CSS به‌دنبال فعال شدن گسترده و بیش از حد سلول‌های التهابی و آزادسازی میانجی‌های پیش - التهابی ایجاد شده و به نوبه خود، سبب تشدید فعال‌سازی سایر سلول‌های ایمنی می‌گردد و یک چرخه فیدبک مثبت را به‌وجود می‌آورد (۵). در نهایت، این پاسخ التهابی سبب کاهش عملکرد ریه در تبدلات گازی، افت میزان اکسیژن اشباع خون، بروز تنگی نفس و نارسایی تنفسی می‌شود. علایم یک بیمار دچار این عارضه به‌عنوان نمونه در ادامه ذکر شده است (۶).

■ گزارش بیمار

سیر بیماری فرد ۴۱ ساله‌ای بدون هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای که ۶ روز پس از شروع علایم بیماری، در



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.

بقا نیاز به مراقبت‌های ویژه و تجهیزات پیشرفته پزشکی جهت برقراری تهویه (مانند ونتیلاتور) دارند. همچنین عوارض خارج ریوی بالقوه کشنده دیگری نیز ممکن است در نتیجه ابتلا به ویروس رخ دهد که نیاز به مراقبت‌های ویژه و درمان‌های دارویی غیر اختصاصی دارند. از جمله عوارض نورولوژیک مانند آنسفالوپاتی، مننژیت، اختلال‌های انعقادی، میوکاردیت و نارسایی اعضا مانند نارسایی کبد و کلیه (۱۲ - ۸).

تشخیص قطعی عفونت با آزمون اختصاصی rt-PCR برای شناسایی RNA ویروس صورت می‌گیرد، هرچند مواردی از جمله حساسیت آزمون، دقت در نمونه‌گیری و در دسترس بودن rt-PCR انجام آزمون را با محدودیت مواجه کرده است.

خلط‌دار)، علایم گوارشی (اسهال، حالت تهوع یا استفراغ) و علایمی نظیر از دست دادن حس بویایی و چشایی را بروز می‌دهند. تمامی علایم الزاماً در یک فرد بروز نمی‌کند و ممکن است هر فرد، یک یا مجموعه‌ای از چند علایم را داشته باشد. برخی افراد نیز، علی‌رغم ابتلا به ویروس، هرگز علامتی را بروز نمی‌دهند (بیماران بدون علامت).

حدود ۱۵ - ۱۰ درصد افراد نیز دچار مشکلات جدی مانند عفونت ریه و هیپوکسمی ناشی از آن شده که معمولاً منجر به بستری افراد در بیمارستان می‌گردد (۷). همچنین درصدی از آنان، به سمت آسیب گسترده و شدید ریوی و عوارض تهدیدکننده حیات ناشی از آن مانند ARDS و شوک سپتیک (دو علت اصلی مرگ در این بیماران) رفته که برای

علامت مبتلا به SARS-CoV-2 وجود دارد (۱۳). به علت جدید بودن بیماری، تاکنون هیچ یک از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده موفق به یافتن درمان اختصاصی برای عفونت SARS-CoV-2 نبوده‌اند. درمان این بیماری طی بستری عمدتاً حمایتی، گاه همراه درمان‌های دارویی غیراختصاصی و با هدف جلوگیری از عوارض وخیم بیماری می‌باشد.

زیرنویس

1. Close contact
2. Cytokine Storm syndrome
3. Systemic inflammatory response syndrome
4. reverse transcription polymerase chain reaction

همچنین مجموعه‌ای از تظاهرات بالینی در کنار یافته‌های تصویربرداری از قفسه سینه (راديوگرافی ساده یا Chest CT) و نیز آزمایشات اولیه (مانند شمارش کامل سلول‌های خونی، مارکرهای التهابی، کراتینین و کراتین فسفوکیناز) در شناسایی افراد مشکوک به کووید - ۱۹ کمک‌کننده است. در ابتدای سیر بیماری، ممکن است کاهشی خفیف در تعداد لنفوسیت‌های خون، علی‌رغم طبیعی بودن تعداد لوکوسیت‌ها و نیز افزایش در مارکرهای التهابی، کراتینین و کراتین فسفوکیناز مشاهده شود، اگرچه در تمامی افراد این موارد مشاهده نشده است. گزارش‌هایی مبنی بر درگیری ریوی در افراد بدون با علائم خفیف کووید - ۱۹ و حتی افراد بدون

منابع

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):557-582
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military MedRes* 2020; 7(1): 1-10.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
6. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J of Pharmaceut Analysis*. 2020.
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
8. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. 2020.
9. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7).
10. Poggiali E, Bastoni D, Ioannilli E, Vercelli A, Magnacavallo A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? *Europ Case Report Intern Medi* 2017;39(5):524-530
11. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (covid-19): encephalopathy. *Cureus* 2020; 12(3): e7352.
12. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;97:824-828.
13. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-407.