



# دانستنی‌هایی در مورد کرونا ویروس (COVID-19)

بخش سوم

● دکتر علیرضا لطفی کیان

دکترای علوم آزمایشگاهی بالینی از دانشگاه علوم پزشکی ایران

عضو هیئت مدیره انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

## آیا می‌توانیم COVID-19 را یک بیماری هماتولوژیک جدید محسوب کنیم؟

### Is COVID-19 a New Hematologic Disease?

Stem Cell Reviews and Reports

<https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>

Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

عروقی و ری واسکولاریزاسیون. مناطق ایسکمیک بافتی می‌باشد. ویروس SARS-CoV-2 احتمالاً از طریق Basigin or EMMPRIN [CD147] سلول‌های میزبان را مورد تهاجم قرار می‌دهد. پیش‌تر CD147 به عنوان رسپتور سلول‌های خونی برای پلاسماویدوم فالسی پاروم و نیسریا مننژیتیدیس شناخته می‌شد. همچنین CD147 یک مارکر استیم سل‌های جنینی تمایز نیافته می‌باشد و بر روی استیم سل‌های مزانشیمال نیز بیان می‌گردد. اخیراً یک تیم تحقیقاتی آلمانی ابراز داشتند که سرین پروتئاز سلولی TMPRSS2 برای پروتئین Spike ویروس SARS-CoV-2 جهت ورود و تکثیر سلولی ضروری می‌باشد.

بیماری COVID-19 یک عفونت تنفسی است که دارای تاثیرات مهم بر روی سیستم هماتوپوئیتیک و هموستاز می‌باشد. هالمارک پاتوژنز SARS-CoV-2 در حال حاضر طوفان سیتوکینی شناخته می‌شود. در واقع مقادیر، TNF-alpha، IL6، IL1 Beta، G-CSF و پروتئین القا کننده گاما اینترفرون [IP10] در بیماران COVID-19 بسیار افزایش نشان می‌دهند و در بیماران بستری در ICU به مراتب بالاتر از بیماران بستری در بخش می‌باشند. این سندروم آزاد سازی سیتوکینی عامل

ویروس SARS-CoV-2 یک ویروس تک زنجیره‌ای مثبت است که می‌تواند عامل عفونت آسمپتوماتیک باشد و یا به COVID-19 منجر شود. COVID-19 یک عفونت تنفسی است با اثر مهم و قابل ملاحظه‌ای روی سیستم هماتوپوئیتیک و هموستاز که می‌تواند عوارض متعدد کاردیوواسکولر را در بیمار ایجاد کند. عوارض هماتولوژیک این بیماری نوپدید سبب تغییر رویکرد کلینیسیین ها در به کارگیری پروتکل‌های درمانی این بیماران گشته است به طوری که یک شیفت فاحشی از درمان‌های ضدالتهابی به سمت آنتی‌کواگولان تراپی یا استیم سل تراپی مشاهده می‌گردد. یک درک بهتر از پاتوفیزیولوژی COVID-19 به ویژه درباره اختلالات هماتولوژیک آن، قطعاً به انتخاب مناسب و بهینه استراتژی‌های درمانی آن منتهی خواهد شد. به لحاظ پاتوژنز، SARS-CoV-2 از طریق پروتئین Spike خود و به واسطه رسپتور ACE2 وارد سلول میزبان می‌شود. رسپتور ACE2 در بسیاری از بافت‌های انسانی بیان می‌شود مانند: تیپ ۲ آلوئولی [AT2]، اپی تلیوم مویرگی، قلب، کبد، کلیه و سلول‌های اندوتلیال. ACE2 در استیم سل‌های هماتوپوئیتیک و پروژنیاتورسل‌ها نیز بیان می‌شود. ACE2 محرک سلول‌های پروژنیاتور مغز استخوان و مهاجرت آن‌ها به نواحی آسیب دیده

به صورت افزایش در فاکتورهای پروکواگولان مانند فیبرینوژن مشخص می‌شوند. کوآگولوپاتی همچنین قویاً با افزایش دی‌دایمر و به همین نسبت با افزایش میزان مورتالیتی در این بیماران مرتبط است. غلظت‌های دی‌دایمر بالاتر از ۱۰۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر یک فاکتور مستقل و مؤثر در میزان مرگ و میر بیمارستانی بیماران COVID-19 می‌باشد. در کیس‌های شدید و منجر به فوت COVID-19 به وضوح دی‌دایمرهای بالای ۵۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر و PT طولانی شده بارها گزارش شده است.

از نظر سیگنال ترومبوتیک، Zhang و همکاران سه کیس ترومبوز را تشریح کردند که در ارتباط با آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیو لیپین و آنتی‌بتا دو گلیکوپروتئین I بودند. در یک گروه بیماران فرانسوی از Mulhouse، حدود ۴۵ درصد بیماران COVID-19 دارای لوپوس آنتی‌کواگولان مثبت بودند [IStH recommendations] در حالی که آنتی‌کاردیولیپین یا آنتی‌بتادوگلیکوپروتئین I فقط در سه بیمار مرتبط با لوپوس آنتی‌کواگولان مثبت گزارش شد.

مشاهدات و گزارش‌ها درباره پروفایل‌های پروکواگولان در بیماران COVID-19، انجمن بین‌المللی ترومبوز و هموستاز [IStH] را ترغیب کرد که پیشنهادی مبنی بر درمان آنتی‌کواگولان پیشگیرانه در این بیماران ارائه کند تا از میزان مرگ‌ومیر کیس‌های بستری در بیمارستان‌ها بکاهد. پرسش درباره لزوم درمان آنتی‌کواگولان همچنان گشوده است و نیاز به کار آزمایشی‌های بالینی بیشتر دارد. با این وجود برخلاف سایر پنومونی‌های ویرال تنفسی، یک افزایش انسیدانس امبولیسم ریوی در بیماران COVID-19 مشاهده و گزارش شده است. همچنین در مورد ویروس SARS-CoV-2 نشان داده شده است که قادر به ایجاد عفونت و آسیب عروقی در *in vivo* و *in vitro* می‌باشد. این ضایعه اندوتلیال می‌تواند منشأ کوآگولوپاتی و فعال‌سازی هموستازی باشد که نهایتاً منتج به اختلالات ترومبوتیک در بیماران COVID-19 می‌گردد.

تدوین پروتکل‌های درمانی بر مبنای همین پاتوژن گشته است به عنوان مثال تجویز داروهای بلوکان سیتوکین‌ها یا رسپتورهای آن‌ها مانند tocilizumab و sarilumab که مونوکلونال آنتی‌بادی‌های بلوکان رسپتورهای IL6 می‌باشند یا Anakinra که داروی نوترکیب بلوک‌کننده IL-1alpha و IL-1Beta می‌باشند.

سندروم آزاد سازی سیتوکین با کاهش کانت لنفوسیتی نیز مرتبط است. لنفوپنی در بیش از ۸۰ درصد بیماران COVID-19 در بدو پذیرش بیمارستانی گزارش شده و اندکس پیش‌بینی‌کننده در شدت بیماری COVID-19 محسوب می‌شود [severity rate]. این لنفوپنی مربوط به کاهش فاحش لنفوسیت‌های T (به ویژه CD8+T cells) است و این کاهش کانت لنفوسیت T مستقیماً با شدت بیماری و میزان موربیدیتی بیماران بستری ارتباط دارد. لنفوسیت‌های B نیز در بیماری COVID-19 درگیر می‌شوند. این دخالت زمانی آشکار گشت که دوره کلینیکال بیماری در بیماران مبتلا به آگاماگلوبولینمی همراه با فقدان لنفوسیت B، خفیف [mild] بود دقیقاً برعکس بیماران [CVID [common variable immune deficiency]]. به علت این که لنفوسیت‌های B خاطرهای انسان در سنین مختلف از لحاظ اپی‌توپ‌های CD27[dull & bright] متفاوتند؛ لنفوسیت‌های B می‌توانند منشأ تفاوت پاسخ‌های ایمنی مابین اطفال و بزرگسالان در فازهای اولیه COVID-19 باشند. به عبارتی لنفوسیت‌های B از کودکی در مقایسه با لنفوسیت‌های B بزرگسالی توانایی بهتری در تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی در مقابل پاتوژن‌های جدید دارند.

از همان کیس‌های اولیه COVID-19 کوآگولوپاتی در آن‌ها تشخیص و تأیید شد. در این وضعیت، انفجار التهابی رخ داده می‌تواند با دخالت مکانیسم‌های التهابی - ترومبوتیکی ارتباط بین التهاب و کوآگولوپاتی را ایجاد کند. اختلالات انعقادی به صورت ترومبوزهای وریدی و یا شریانی بروز می‌کنند. کوآگولوپاتی‌ها در زمینه عفونت COVID-19