

ویژه پزشکان، پرستاران و مراقبین سلامت



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
معاونت بهداشت - معاونت درمان

راهنمای مدیریت بیماری کووید طولانی 'Post-Acute Sequelae of COVID-19' (PASC)

این راهنمای یکی از ضمیمه های راهنمای تشخیص و درمان بیماری کووید-۱۹ در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری کووید-۱۹ می باشد که به منظور آشنایی پرسنل بهداشت و درمان با بیماری کووید طولانی تهیه شده است

کمیته علمی کووید-۱۹

مجموعه دستورالعمل های بهداشت و درمان در کنترل اپیدمی بیماری کووید-۱۹

نسخه اول: خرداد ۱۴۰۲

راهنمای مدیریت کووید طولانی

اسامی اعضای کمیته علمی کووید-۱۹، بهار ۱۴۰۲، (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر علیرضا استقامتی، دکتر یحیی ابراهیمی، دکتر سید تقی ابطی، دکتر حسن ابوالقاسمی، دکتر علی اکبری ساری، دکتر اشرف آل یاسین، دکتر اورنگ ایلامی، دکتر ابوالفضل باقری فرد، دکتر علی بیداری، دکتر علیرضا بیگلری، دکتر یونس پناهی، دکتر سید محمد توانگر، دکتر قاسم جان بابایی، دکتر سیروس جعفری، دکتر علیرضا جلالی فراهانی، دکتر حمیدرضا جماعتی، دکتر نفیسه حسینی یکتا، دکتر مهرداد حق ازلی، دکتر حسین خلیلی، دکتر فرزانه داستان، دکتر علی دهقان منشادی، دکتر سید منصور رایگانی، دکتر مهرناز رسولی نژاد، دکتر محمد رئیس زاده، دکتر امیر رضائی، دکتر کامران رودینی، دکتر وحید زمان زاده، دکتر رحیم سروری، دکتر عبدالله کریمی، دکتر سعید کریمی، دکتر احسان شمسی گوشکی، دکتر محمد رضا صالحی، دکتر مصطفی صالحی وزیری، دکتر مهشید طالبی طاهر، دکتر کتابیون طایری، دکتر سید احمد طباطبایی، دکتر پیام طبرسی، دکتر عباس عبادی، دکتر شهنام عرشی، دکتر حمید عمادی کوچک، دکتر بهزاد عین الهی، دکتر حسین فرشیدی، دکتر مصطفی قانع، دکتر عبدالله کریمی، دکتر محمد مهدی گویا، دکتر سید حیدر محمدی، دکتر رضا مساعد، دکتر مینو محرز، دکتر مجید مختاری، دکتر طلعت مختاری آزاد، دکتر مسعود مردانی، دکتر مجید مرجانی، دکتر جلال الدین میرزای رزاز، دکتر مرضیه نجومی، دکتر هنگامه نامداری تبار، دکتر فریدون نوحی، دکتر احمد علی نور بالا، دکتر محمد وجگانی، دکتر کاظم وطن خواه یزدی، دکتر حسن هاشمی، دکتر محمد رضا هاشمیان، دکتر جلال یونسی، دکتر مسعود یونسیان.

اسامی افرادی که در تهیه این راهنما مشارکت داشته اند (به ترتیب حروف الفبا):
دکتر حمید رضا جماعتی، دکتر کتابیون طایری، دکتر پیام طبرسی، دکتر محمد مهدی فروزانفر، دکتر مصطفی قانع، دکتر سعید کریمی، دکتر محمد مهدی گویا، دکتر مجید مختاری

راهنمای مدیریت کووید طولانی

متن ارائه شده در این راهنما، ترجمه خلاصه شده از مقاله مروری ارزشمندی می باشد که اخیراً به چاپ رسیده است^۱ و بمنظور آشنایی پزشکان با اهمیت، گسترش، علائم و مدیریت بیماری کووید طولانی، بر اساس یافته های فعلی، در اختیار همکاران قرار می گیرد. بدیهی است که با دریافت اطلاعات بیشتر و روشهای تشخیصی درمانی قطعی تر، به روز رسانی خواهد شد.

فهرست

.....	مقدمه	۴
.....	یافته های مازور	۶

¹ Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nature Reviews Microbiology. 2023 Jan 13:1-4.

راهنمای مدیریت کووید طولانی

- ۶.....ایمونولوژی و ویروولوژی:
- ۸.....اختلالات عروقی و آسیب های ارگانی:
- ۸.....سیستم عصبی و شناختی:
- ۱۰.....انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن، دیس اتونومی و وضعیت های مرتبط
- ۱۱.....دستگاه تناسلی:
- ۱۲.....سیستم تنفسی:
- ۱۲.....سیستم گوارشی:
- ۱۳.....زمانبندی:
- ۱۴.....اقدامات تشخیصی و درمان
- ۱۶.....تأثیر واکسن، واریانت ها و عفونت مجدد
- ۱۷.....چالش ها:
- ۱۸.....خلاصه:

مقدمه

بر اساس تعریف CDC، علائم طولانی پس از ابتلا به کووید-۱۹، بمعنای تداوم علائم بیش از ۴ هفته از شروع بیماری حاد می باشد. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، 'post-acute sequelae of COVID-19' (PASC) معمولاً در افراد با سابقه بیماری کووید-۱۹ محتمل یا قطعی رخ می دهد که سه ماه پس از شروع علائم گذشته باشد و در این مدت حداقل دو ماه علامتدار باشند که با بیماری دیگری قابل توجیه نباشد. علائم

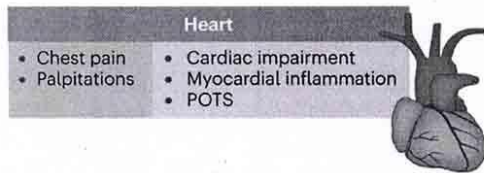
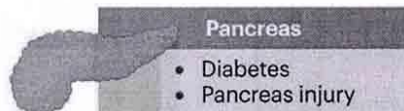
راهنمای مدیریت کووید طولانی

شایع شامل ضعف، تنفس کوتاه، اختلالات شناختی و بسیاری علائم دیگر است که روی عملکرد روزمره افراد تأثیر گذار است. علائم ممکن است جدید بوده یا بدنبال بیماری اولیه تداوم داشته باشد. علائم ممکن است حالت رفت و برگشتی داشته باشد و در طول زمان تغییر کند^۲.

گاهی این علائم مزمن با عوارض پس از ترخیص از ICU ممکن است همپوشانی پیدا کنند ولیکن عوارض کووید طولانی پس از ابتلا به کووید خفیف نیز گزارش شده است که در این نوشتار به تفصیل مورد بررسی قرار می گیرد.

کووید طولانی یک درگیری مولتی سیستم می باشد که اغلب شامل علائم شدیدی است که پس ابتلا به عفونت حاد کووید-۱۹ رخ می دهد. با توجه به این که تخمین زده می شود که حداقل ۱۰٪ مبتلایان به کووید-۱۹ دچار کووید طولانی شوند، با احتساب موارد ابتلا به کووید در دنیا (بیش از ۶۵۱ میلیون نفر)، می توان تخمین زد که حداقل ۶۵ میلیون نفر در دنیا مبتلا به کووید طولانی باشند. بدیهی است که با توجه به این که بسیاری از بیماران کووید-۱۹ حاد در سراسر جهان تست نشده اند، انتظار میرود که تعداد موارد کووید طولانی به مراتب بیشتر از عدد ذکر شده باشد. در مطالعات دیگر، میزان بروز کووید طولانی در افراد با سابقه کووید-۱۹ غیر بستری حدود ۱۰-۳۰٪ و در افراد با زمینه بستری تا ۵۰-۷۰٪ گزارش شده است.

کووید طولانی در تمام سنین و با هر نوع ابتلا به کووید (خفیف تا شدید) ممکن است رخ دهد. مطالب ارائه شده در این نوشتار بر اساس اطلاعات فعلی در مورد کووید طولانی است و سوالات بسیار در مورد پاتوفیزیولوژی و نحوه مدیریت بیماری همچنان بدون پاسخ باقی مانده است.



علائم بسیار متنوع و متفاوتی در طی کووید طولانی در مبتلایان عارض می شود. شایعترین علائم شامل قلبی - عروقی، دیابت تیپ ۲، انسفالومیلیت میالژیک/ سندروم خستگی مزمن،

دیس اتونومی بخصوص سندروم تکیکاردی وضعیتی ارتوستاتیک (POTS) می باشد.

علائم برای سال ها ممکن است ادامه یابد و خصوصا انسفالومیلیت میالژیک/ سندروم خستگی مزمن، دیس اتونومی

بنظر میرسد که تا پایان عمر ادامه یابد. با توجه به نسبت قابل توجهی از افراد مبتلا به کووید طولانی مدت که قادر به بازگشت به کار نیستند، مقیاس از کار افتاده گی تغییر کرده باعث کمبود نیروی کار خواهد شد. در حال حاضر درمان مؤثری برای کووید طولانی وجود ندارد.

² WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1

راهنمای مدیریت کووید طولانی

علل مختلفی وجود دارد که ممکن است علامت های مشابه کووید مزمن ایجاد کند.

هیپوتزهای مختلفی برای توصیف پاتوژنز کووید طولانی وجود دارد نظیر تداوم مخازن ویروس SARS-CoV-2 در بافت ها، بی نظمی (Dysregulation) سیستم ایمنی با یا بدون فعال شدن پاتوژن های زمینه ای نظیر EBV و HHV-6، تأثیر ویروس کووید بر میکروبیوتا^۲، اتوایمونیتی و شروع فعالیت سیستم ایمنی از تقلید مولکولی، لخته های خونی میکروسکولر و اختلال عملکرد اندوتلیال و سیگنال دهی ناکارآمد در ساقه مغز و/یا عصب واگ. اما سوالات بی پاسخ فراوانی همچنان در این زمینه وجود دارد.

از فاکتور های خطر بالقوه بروز کووید طولانی می توان به جنس مؤنث، دیابت تیپ ۲، فعال شدن مجدد EBV، وجود اتوآنتی بادی های خاص، بیماری های بافت همبند، ADHD، کهیز مزمن و رینیت آلرژیک اشاره نمود اگرچه در یک سوم موارد مبتلایان به کووید طولانی سابقه هیچ زمینه ای وجود ندارد.

از عوامل خطر اجتماعی-اقتصادی باید به درآمد اندک و عدم امکان استراحت کردن کافی فرد در هفته ای اول پس از ابتلا به کووید-۱۹ اشاره نمود.

قبل از بروز کووید-۱۹، عوامل مختلف ویروسی و باکتریال مختلفی باعث ایجاد انسفالومیلیت میالژیک/ سندروم خستگی مزمن فرض می شده اند که شباهت زیادی از نظر مکانیسم و یافته های بالینی به کووید طولانی دارد.

یافته های مازور

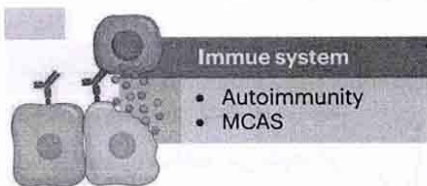
شامل موارد زیر می باشد:

ایمونولوژی و ویروولوژی:

مطالعات در زمینه اختلال ایمنی افراد مبتلا به کووید طولانی که سابقه ابتلا به کووید خفیف داشته ا
دهنده ی تغییر در T cells، کاهش تعداد CD4 و CD8، و سایر تغییراتی است که حداقل برای ۱۳ ماه باقی

^۲ میکروبیوتا طیفی از میکروارگانیسم ها هستند که ممکن است هم زمان، همزیست یا بیماری زا باشند که در همه موجودات چند سلولی، از جمله گیاهان، یافت می شوند.

راهنمای مدیریت کووید طولانی



می ماند. مطالعات نشان داده است که سلولهای ایمنی ذاتی بشدت فعال شده، سلول های T و B اولیه کاهش و بیان اینترفرون های تیپ I و III (شامل $IFN\beta$ and $IFN\lambda 1$ افزایش یافته و این وضعیت تا ۸ ماه حداقل تداوم دارد.

یک مطالعه جامع نشان داده است که در شرایط کووید طولانی با افزایش تعداد مونوسیت های غیر کلاسیک، B cell های فعال شده، $CD4+ T$ cells های ترشح کننده $IL4$, $IL6$ و کاهش تعداد سلول های دندریتیک و T cells فعال شده مواجه هستیم. نیز کاهش سطح کورتیزول تا ۱۴ ماه پس از ابتلا به کووید ممکن است ادامه داشته باشد. گسترش T cell های سیتوتوکسیک در ارتباط با تظاهرات گوارشی کووید طولانی است.

برخی مطالعات بیانگر افزایش سطح سیتوکین هایی چون $IL-1\beta$, $IL-6$, TNF and $IP10$ می باشد. برخی از سیتوکین ها با اختلالات شناختی همراه هستند. بنظر میرسد که برخی علائم، علیرغم نرمال شدن وضعیت سیتوکین ها، همچنان باقی بمانند. باید منتظر مطالعات آتی بود.

در مطالعات مختلف، افزایش اتوانتی بادی ها در کووید طولانی نشان داد شده است که شامل اتوانتی بادی علیه $\beta 2$ -adrenoceptor, ACE2, رسپتور موسکارینی $M2$ ، و بسیاری ترکیبات و بافت های دیگر بدن می باشد.

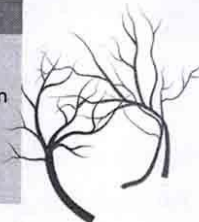
فعال شدن مجدد ویروسها در بدن نظیر EBV و HHV-6 در مبتلایان به کووید طولانی که دچار انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن شده اند، گزارش شده است که می تواند منجر به mitochondrial fragmentation و تأثیر جدی بر متابولیسم انرژی شود. در مطالعه ای اخیرا گزارش شده که فعال شدن مجدد EBV با ضعف و اختلالات عصبی-شناختی در مبتلایان به کووید طولانی همراه است.

مطالعات مختلف به احتمال تداوم حضور ویروس در بدن، بعنوان عامل ایجاد کننده کووید مزمن اشاره کرده است. پروتئین های ویروسی و یا RNA ویروس در سیستم های مختلف بدن نظیر تناسلی، قلبی عروقی، مغز، عضلات، غدد لنفاوی، آپاندیس، بافت پستان، کبد، چشم، ریه، پلاسما، مدفوع و ادرار قابل شناسایی است. احتمال تداوم ویروس در بافت های مختلف تا ماههای طولانی نشان داده شده است.

راهنمای مدیریت کووید طولانی

اختلالات عروقی و آسیب های ارگانی:

Blood vessels	
• Fatigue	• Coagulopathy
	• Deep vein thrombosis
	• Endothelial dysfunction
	• Microangiopathy
	• Microclots
	• Pulmonary embolism
	• Stroke



اگرچه کووید-۱۹ از ابتدا بعنوان یک بیماری تنفسی شناخته می شود، این ویروس قابلیت آسیب رسانی به بسیاری از ارگانهای بدن را دارد. این آسیب عمدتاً ناشی از پاسخ وابسته به سیستم ایمنی و واکنش های التهابی است.

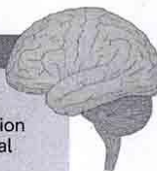
آسیب سیستم عروقی شامل اختلالات اندوتلیال است که خطر بروز ترومبوز وریدهای عمقی، آمبولی ریه و خونریزی ها را ایجاد می کند. لخته های کوچک در جریان کووید حاد و طولانی در سراسر عروق ایجاد می شود که می تواند منجر به ترومبوز شود که این آسیب یکی از اهداف اصلی درمان است. یکی از عوارض عروقی طولانی کووید، سفتی عروقی است که بر میزان اکسیژن رسانی بافتی تأثیر می گذارد و تا ۱۸ ماه حداقل ادامه دارد.

عوارض قلبی عروقی از شایعترین عوارضی است که بعد از ابتلا به کووید حاد و نیز در طی کووید طولانی ایجاد می شود. در یک مطالعه که با انجام MRI، نارسایی قلبی مبتلایان مورد بررسی قرار گرفت، حدود ۷۸٪ مبتلایان با کووید-۱۹ (بطور متوسط ۷۱ روز پس از ابتلا) و ۵۸٪ در کووید طولانی (۱۲ ماه پس از ابتلا) درجاتی از درگیری قلبی را نشان داده اند.

یک مطالعه آینده نگر در مورد عوارض قلبی، ریوی، کبدی، کلیوی، پانکراس و طحال در افراد بدون فاکتور خطر کووید شدید نشان داده است که در ۷۰٪ مبتلایان حداقل یک عارضه و در ۲۹٪ موارد درگیری ارگانهای متعدد وجود داشته است. در یک مطالعه دیگر توسط همین گروه محققین، نشان داده شده که پس از یکسال از ابتلا، ۵۹٪ مبتلایان حداقل درگیری یک ارگان و ۲۷٪ درگیری چند ارگانی داشته اند. در مورد مدت زمانی تدوام آسیب های ارگانی در کووید طولانی هنوز اطلاعات کافی وجود ندارد.

سیستم عصبی و شناختی:

Neurological system	
• Cognitive impairment	• Dysautonomia
• Fatigue	• ME/CFS
• Disordered sleep	• Neuroinflammation
• Memory loss	• Reduced cerebral blood flow
• Tinnitus	• Small fibre neuropathy



علائم عصبی و شناختی از یافته های شایع در کووید طولانی است که شامل علائم حسی-حرکتی، از دست دادن حافظه، اختلالات شناختی، پارستزی، گیجی و عدم تعادل، حساسیت به نور و

راهنمای مدیریت کووید طولانی

صدا، از دست دادن حس بویایی و چشایی، اختلال عملکرد سیستم اتونوم می باشند که در اغلب موارد این یافته ها با زندگی روزمره فرد تداخل پیدا می کند.

یافته های شنوایی-وستیبولار کووید طولانی شامل وزوز گوش، کاهش شنوایی و سرگیجه می باشد.

در یک متآنالیز، ضعف در ۳۲٪ موارد و اختلالات شناختی (Cognitive) در ۲۲٪ موارد در ۱۲ هفته پس از ابتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است. در یک مطالعه بروز اختلالات شناختی در ۲۶٪ موارد تا ۱۲ ماه پس از ابتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است. اختلالات شناختی معادل ۱۰ سال افزایش سن پیری می باشد. فعال شدن مسیر Kynurenine در این بیماران با بروز اختلالات شناختی همراه است.

اختلالات شناختی با سلامت روان و بروز علائمی چون اضطراب و افسردگی متفاوت است. در یک مطالعه بر ۱,۳ میلیون بیمار با سابقه ابتلا به کووید نشان داده شده که بتدریج مشکلات سلامت روان نظیر اضطراب و افسردگی برطرف شده است اما اختلالات شناختی (مه مغزی)، تشنج، دمانس، سیکوز و سایر اختلالات عصبی شناختی حداقل تا ۲ سال طول می کشد.

علل احتمالی برای اینگونه اختلالات عصبی شامل التهاب عصبی، آسیب به عروق خونی ناشی از کوآگولوپاتی و آسیب اندوتلیال و نیز آسیب به نورون هاست. یافته های مطالعات مختلف بیانگر سیگنال های مشابه آلزایمر در بیماران مبتلا به کووید طولانی، پپتیدهایی که تبدیل به کلامپ های آمیلوئید می شوند که به نورون ها آسیب میرساند، هیپومتابولیسم مغز و ساقه مغز و CSF غیر طبیعی می باشد که در کووید طولانی در افرادی که سابقه ی بیماری کووید خفیف (غیر بیمارستانی) در جوانان داشته و علائم دیررس عصبی پیدا کرده اند، بوده است.

گاهی تظاهراتی شبیه به اتفاقی که اثر کموتراپی در مغز می افتد، در کووید مزمن رخ می دهد که ناشی از فعال شدن میکروگلیال است.

یک مطالعه دیگر نشانگر کاهش میزان ماده خاکستری در کورتکس اریتوفرونتال و گيروس پاراهیپوکامپ در کووید طولانی است. بطور کلی سائز مغز کاهش می یابد و قدرت شناختی فرد کاهش می یابد.

در چشم ها، مشکلات عصبی متعددی ایجاد می شود که شامل از دست رفتن رشته های عصبی کوچک و افزایش سلولهای دندریتیک و اختلال در خونرسانی رتین است. ضمن تکثیر ویروس SARS-CoV-2 در رتین، خونریزی در رتین، لکه های cotton wool و انسداد وریدهای رتین نیز رخ می دهد.

مطالعات اخیر نشان داده است که تا یکسال بعد در کووید طولانی سطح کورتیزول پایین است. در این شرایط قاندا باید سطح ACTH افزایش یابد ولی این اتفاق نمی افتد که نشان می دهد مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال دچار اختلال در کارکرد است. سطح کورتیزول پایین در مبتلایان به انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن دیده می شود.

راهنمای مدیریت کووید طولانی

انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن، دیس اتونومی و وضعیت های مرتبط

انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن⁴ یک بیماری نوروایمیون است که اغلب بدنبال یک عفونت ویروسی یا باکتریایی رخ می دهد. معیارهای تشخیصی عبارتند از «کاهش یا نقص قابل توجه در توانایی مشارکت در فعالیت ها و عملکرد قبل از بیماری از جمله فعالیت های شغلی، آموزشی، اجتماعی یا شخصی» برای حداقل ۶ ماه، این وضعیت همراه با خستگی عمیق که با استراحت کاهش نمی یابد، و نیز ضعف پس از ورزش، خواب بدون طراوت که منجر به رفع خستگی نمی شود و اختلال شناختی یا عدم تحمل ارتواستاتیک (یا هر دو) می باشد. تا ۷۵٪ افراد با انسفالومیلیت / سندروم خستگی نمی توانند بطور تمام وقت کار کنند و ۲۵٪ آنان کاملاً زمین گیر بوده و بیشتر وقت خود را در بستر هستند، شدت حساس و تحریک پذیر بوده و برای زندگی روزمره به دیگران وابسته هستند.

بسیاری از محققین معتقد هستند که شباهت های فراوانی بین انسفالومیلیت / سندروم خستگی و کووید طولانی وجود دارد و تقریباً نیمی از مبتلایان به کووید طولانی، از درجاتی از علائم انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن رنج می برند که مهمترین آنها، خستگی شدید و ضعف پس از ورزش است. علائم انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن در گذشته نیز پس از ابتلا به SARS-CoV در ۲۷٪ موارد گزارش شده بود (تا ۴ سال پس از ابتلا).

از سایر علل ویروسی مولد انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن می توان به EBV، تب Q (کوکسیلا بورنتی)، ویروس Rose River و ویروس West Nile اشاره نمود.

تداوم یافته های غیر طبیعی در انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن شامل کاهی عملکرد Natural killer cells و سایر اختلالات T cells، اختلال عملکرد میتوکندریال، اختلالات عروقی و اندوتلیال شامل گلبولهای قرمز دفورمه یا کاهش یافته می باشد. سایر اختلالات نظیر عدم تحمل ورزش، اختلال مصرف اکسیژن و پروفایل متابولیک از جمله تغییر مصرف آمینو اسیدها و اسیدهای چرب می باشد. اختلال عملکرد نورولوژیک نیز دیده می شود که شامل التهاب عصبی، کاهش جریان خون مغزی، اختلالات ساقه مغز، افزایش سطح لاکتات و نتریکولر و اختلالات چشمی و بینایی می باشد. فعال شدن مجدد ویروس های خانواده هرپس (نظیر EBV, HHV-6, HHV-7, CMV) نیز در ارتباط با انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن می باشد.

بسیاری از یافته های فوق در کووید طولانی، در بالغین و کودکان دیده می شود که مکانیسم های مشابهی با سایر علل مولد این اختلال، در کووید طولانی نیز مطرح شده است. بغیر از اختلالات میتوکندریال، اختلال عملکرد اندوتلیال، جریان خون غیر طبیعی مغزی و تغییرات متابولیک، التهاب عصبی گسترده، فعال شدن

⁴ Myeloencephalitis/Chronic fatigue syndrome (ME/CFS)

راهنمای مدیریت کووید طولانی

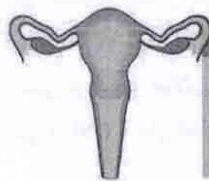
مجدد سایر ویروسها، کاهش تعداد گلبول های قرمز، لخته های ریز منتشر و اختلالات پلاکتی در مطالعات مربوط به انسفالومیلیت / سندروم خستگی در کووید طولانی گزارش شده است.

دیس اتونومی خصوصا تاکیکاردی وضعیتی ارتوستاتیک یک اختلال شایع در همراهی با انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن است که اغلب با ابتلا به یک ویروس شروع می شود. تاکیکاردی وضعیتی ارتوستاتیک ناشی از اتوانتی بادی های مختلف علیه رسپتورهای استیل کولین موسکارینی، کاهش مخازن پلاکتی و انواع نروپاتی ها از جمله نروپاتی فیبرهای ریز می باشد. تاکیکاردی وضعیتی ارتوستاتیک و نیز نروپاتی قیبرهای ریز در کووید طولانی دیده می شود. در یک مطالعه کوهورت، ۶۷٪ مبتلایان به کووید طولانی درجاتی از تاکیکاردی وضعیتی ارتوستاتیک را داشته اند.

فعال شدن ماست سل ها^۵ نیز در انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن دیده می شود. تعداد و فعالیت ماست ها در کووید طولانی شدت افزایش می یابد و در بسیاری بیماران با استفاده از آنتاگونیست های رسپتورهای هیستامینی، درجاتی از بهبودی دیده شده است.

برخی حالات شایع همراه با انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن، بروز بیماری های بافت همبند نظیر سندروم Ehlers-Danlos، اندومتروز و ... می باشد. مطالعات بیشتری در مورد این موضوع باید انجام شود.

دستگاه تناسلی:



Reproductive system

- Erectile dysfunction
- Increased severity and number of premenstrual symptoms
- Irregular menstruation
- Reduced sperm count

گزارشات متعددی در مورد در مورد کووید طولانی و اختلالات سیستم تولید مثل وجود دارد. اختلالات قاعدگی در طی ابتلا به کووید-۱۹ دیده می شود. در برخی بیماران

کووید مزمن گزارش شده است که شروع قاعدگی یا یک هفته قبل از آن، محرک عود علائم کووید طولانی بوده است. کاهش ذخایر تخمدانی و هورمونهای باروری در کووید-۱۹ دیده شده است و تئوری های اولیه بیانگر تأثیر SARS-CoV-2 بر هورمونهای جنسی و پاسخ اندومتريال بوده است (تعداد فراوان رسپتورهای ACE2 در تخمدان و اندومتر وجود دارد). افراد مبتلا به کووید-۱۹ و اختلالات قاعدگی بیشتر دچار ضعف، سردرد، دردهای بدن و مشکلات تنفسی می شوند. عموماً اختلالات قاعدگی بصورت بی نظمی در قاعدگی، تشدید علائم پیش از قاعدگی (PMS) و گاه افزایش فواصل بین قاعدگی ها (کاهش تعداد) می باشد

⁵ Mast cell activation syndrome (MCAS)

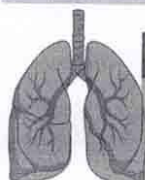
راهنمای مدیریت کووید طولانی

مطالعات مختلف در زمینه انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن بیانگر ارتباط این وضعیت با اختلالات قاعدگی، سندروم تخمدان پلی کیستیک، دردهای قاعدگی، کیست های تخمدان، یائسگی زودهنگام و اندومتریوز است. بارداری، تغییرات پس از زایمان و اختلالات قبل از یائسگی و قاعدگی روی انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن

تأثیر گذاشته و باعث تغییرات متابولیک و سیستم ایمنی می شود. مطالعات آتی مورد نیاز است.

تداوم ویروس در بافت مجرای ادرار مردان شناسایی شده، نیز اختلالات نعوظ در مردان وجود دارد که بنظر می رسد ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال باشد. در یک مطالعه کاهش تعداد، حجم منی، حرکات اسپرم ها و تغییرات شکل اسپرم ها در کووید طولانی گزارش شده است که متناسب با افزایش برخی سیتوکین ها بوده است.

سیستم تنفسی:



Lungs

- Cough
- Abnormal gas exchange
- Dyspnoea

یافته های تنفسی از جمله علائم شایع در کووید طولانی است و در یک مطالعه نشان داده شده که در مبتلایان به کووید طولانی دو برابر جمعیت عمومی دیده می شود. تنفس کوتاه (۴۰٪) و سرفه (۲۰٪) شایعترین یافته ی

تنفسی در کووید طولانی است و حداقل تا ۷ ماه ادامه می یابد. مطالعات مختلف بیانگر ارتباط التهاب عمومی ناشی از T cell های اختصاصی به SARS-CoV-2 و یافته های تنفسی می باشد

سیستم گوارشی:



Gastrointestinal tract

- Abdominal pain
- Gut dysbiosis
- Nausea
- Viral persistence and viral reservoir

علائم گوارشی کووید طولانی شامل تهوع، دل درد، بی اشتها، سوزش سر دل و یبوست است. میکروبیوتای روده ای در جریان بیماری کووید-۱۹ بشدت تغییر می کند و تغییر در دیس بیوزیز میکروبیوتا^۶ یک از اختلالات در انسفالومیلیت / سندروم خستگی مزمن می باشد. تغییرات در توزیع و مقدار میکروبیوتا در روده ها اتفاق می افتد و این اتفاق می تواند تا حداقل ۱۴ ماه

⁶ Dysbiosis is defined by an imbalance in bacterial composition, changes in bacterial metabolic activities, or changes in bacterial distribution within the gut

راهنمای مدیریت کووید طولانی

طول بکشد. برخی مطالعات بیانگر دفع طولانی مدت SARS-CoV-2 از مدفوع (تا چندین ماه) است. اغلب بیماران کووید طولانی و علائم بیماری التهابی روده، تداوم وجود آنتی ژن ویروسی را در مخاط روده تا ۷ ماه داشته اند.

زمانبندی:

شروع و زمانبندی علائم در افراد مختلف و بر اساس نوع علائم متفاوت است. یافته های عصبی اغلب دیرتر و پس از چندین هفته یا ماه شروع می شود. از بین افرادی که دچار اختلالات شناختی شده اند، ۴۳٪ اظهار داشته اند که پس از یک ماه از ابتلا به کووید-۱۹، علائم شناختی شروع شده است و هر چه فرد جوان تر بوده، دیرتر اتفاق افتاده است. بسیاری از علائم عصبی شناختی در طول زمان بدتر شده و برای مدت طولانی باقی می مانند در حالی که علائم گوارشی و تنفسی بتدریج رو به بهبود می روند.

شکایت از دردهای مفصلی، استخوانی، گوش، گردن و پشت اغلب پس از گذشت یکسال از ابتلا به کووید-۱۹ شایعتر از ۲ ماه پس از ابتلا است. نیز پارستزی، ریزش موها، تاری دید و تورم دست ها و پاها نیز دیررس می باشد. پاروسمیا (تغییر در حس بویایی و شنیدن بوهای غیر طبیعی) بطور متوسط پس از سه ماه از ابتلا به کووید-۱۹ رخ می دهد ولی این علامت بتدریج بهبود می یابد.

تعداد کمی از افرادی که مبتلا به کووید طولانی شده باشند بهبود می یابند. در یک مطالعه نشان داده شده است که ۸۵٪ بیماران که ۲ ماه پس از ابتلا به کووید-۱۹ علامتدار بوده اند، این علائم را تا یکسال بعد نیز گزارش کرده اند.

پروگنوز نهایی هنوز معلوم نیست ولی چنین به نظر میرسد که انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن و دیس اتونومیا تا آخر عمر ادامه داشته باشد.

کووید طولانی در کودکان

کووید طولانی در تمام سنین از جمله کودکان ایجاد می شود. در یک مطالعه نشان داده شد که علائمی چون ضعف، سردرد، گیجی، تنگی نفس، درد قفسه صدری، اختلال درک بویایی، اختلال حس چشایی، کاهش اشتها، عدم تمرکز، مشکلات حافظه، خستگی روحی، احساس خستگی شدید جسمانی م مشکلات خواب در کودکان سنین ۱۵-۱۹ سال مبتلا به کووید طولانی شایع است.

نظیر بالغین، کودکان نیز در طی کووید طولانی دچار ضعف شدید، خستگی بعد از فعالیت و ورزش، اختلالات شناختی، کاهش حافظه، سردرد، تغییرات اورتوستاتیک، اختلالات خواب و کوتاهی تنفس ایجاد می شود. احتمال بروز انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن و اختلال طولانی مدت در عملکرد ریوی در طی کووید

راهنمای مدیریت کووید طولانی

طولانی نوجوانان وجود دارد نیز اختلالاتی چون PTSD، کهیر مزمن و رینیت آلرژیک در کووید طولانی کودکان بیشتر از جمعیت غیر مبتلا به کووید می باشد

در بین نوزادان متولد شده از زنان مبتلا به کووید-۱۹ در طی بارداری، احتمالاً مبتلا به اختلالات تکوینی عصبی^۷ در سال اول زندگی بیشتر است.

مطالعات بیشتری در مورد کووید طولانی کودکان مورد نیاز است بخصوص این که تشخیص کووید-۱۹ در کودکان مشکل تر بوده و تا ۹۰٪ موارد، تشخیص قطعی با PCR صورت نمی گیرد و نیز احتمال افت آنتی بادی علیه SARS-CoV-2 در مبتلایان در طول زمان بمراتب بیشتر است و این دو مورد، مطالعات را مشکل تر می کند.

اقدامات تشخیصی و درمان

اگرچه ابزار تشخیصی محدودی برای تشخیص کووید طولانی وجود دارد (نظیر تست Tilt برای تائیکاردی وضعیتی پس از کووید و MRI اسکن ها برای مشکلات کاردیووسکولر) ولی اقدامات تشخیصی متعدد دیگری در دست تکوین می باشد نظیر روش های تصویر برداری برای تشخیص ریز لخته ها (Microclots)، میکروسکوپی قرنیه برای تشخیص نوروپاتی ریز فیبر ها، یافته های جدید در ECG که بیانگر آسیب قلبی باشد و استفاده از hyperpolarized MRI برای تشخیص اختلالات جابجایی گازهای ریوی.

ولی آنچه مسلم است تست های اختصاصی در مورد کووید طولانی در دسترس نیست و بسیاری از متخصصین اصلاً اطلاعی از وجود چنین علائمی ندارند.

در حال حاضر درمان مؤثری برای کووید طولانی وجود ندارد اما برای برخی علائم توصیه هایی وجود دارد.

استراتژی های متعددی برای انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن در کووید طولانی وجود دارد نظیر^۸ pacing و استفاده از داروهای اختصاصی برای تخفیف علائم (نظیر بتابلوکرها برای تائیکاردی اورتوستاتیک وضعیتی، دوز اندک نالتروکسان برای التهاب عصبی و IVIg برای اختلال عملکرد ایمنی) و اقدامات غیر دارویی (نظیر افزایش مصرف نمک برای تائیکاردی اورتوستاتیک وضعیتی،^۹ Cognitive pacing برای اختلالات شناختی و رژیم های غذایی مناسب برای علائم گوارشی).

⁷ Neurodevelopmental

⁸ Pacing is a strategy and rehabilitation approach that balances rest and activities in daily life, to manage symptoms such as fatigue and post-exertional symptom exacerbation

⁹ Cognitive pacing relates to activities requiring mental energy, like learning a new skill, memorizing information, or focusing on reading. Cognitive pacing is a strategy of modifying these activities so they're easier to perform, while gradually increasing the level of effort given to them

راهنمای مدیریت کووید طولانی

دوز اندک نالتروکسان در برخی بیماری‌ها از جمله انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن تجویز می‌شود و به نظر میرسد در درمان کووید طولانی نیز امیدوار کننده باشد ولیکن باید منتظر نتایج مطالعات آتی بود. در حال حاضر برای انجام مطالعات می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

آنتی هیستامین‌های H1 و H2 برای درمان فعال شدن ماست سل‌ها کاربرد دارد و در همین راستا، فاموتیدین برخی علائم را کاهش می‌دهد، اگرچه نقش درمان قطعی ندارد.

در موارد مورد نیاز، استفاده از آنتی کواگولانت‌ها می‌تواند امیدبخش باشد.

یکی دیگر از مواردی که بعنوان درمان پیشنهاد شده است ¹⁰ Apheresis است که در انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن می‌تواند توصیه شود و به طور تئوریک به کاهش اتوآنتی بادی‌ها کمک می‌کند.

از جمله داروهای دیگر پیشنهادی می‌توان به coenzyme Q10 and d-ribose اشاره نمود که البته تمام موارد مطرح شده، نیازمند بررسی‌ها و مطالعات آتی می‌باشد.

ورزش کردن برای مبتلایان به کووید طولانی که انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن یا ضعف بعد از فعالیت دارند مضر است و شرایط را بدتر می‌کند و توصیه نمی‌شود.

مطالعات مختلفی در مورد اثر داروهای ضد ویروسی بر کووید طولانی وجود دارد. مواردی بصورت گزارش موردی از اثربخشی پکسلووید در بهبود کووید طولانی ثبت شده که باید منتظر مطالعات آتی بود.

مطالعات محدودی در مورد تأثیر استفاده از پروبیوتیک‌ها در کاهش علائم گوارشی و حتی غیر گوارشی وجود دارد.

داروها و روش‌های دیگری نیز مطرح شده که هنوز در مراحل بسیار اولیه می‌باشد.

در مجموع تمام انتخاب‌ها بر مبنای مطالعات محدود یا پایلوت و یا مقایسه با موارد مشابه می‌باشد و عملاً درمان مطمئن یا مؤثری هنوز بطور قطعی وجود ندارد و موارد مطرح شده فقط بعنوان یک توصیه احتمالی باید در نظر گرفته شود. باید منتظر مطالعات آتی بود.

جدول زیر خلاصه‌ای از برخی درمان‌های پیشنهادی در کووید طولانی می‌باشد. خاطر نشان می‌شود که این درمان‌ها پیشنهادی است و هیچیک تأثیر قطعی ندارد.

برخی درمان‌های پیشنهادی برای کنترل علائم کووید طولانی

علامت/مکانیسم بیولوژیک	درمان	توصیه
------------------------	-------	-------

¹⁰ a technique by which a particular substance or component is removed from the blood, the main volume being returned to the body

راهنمای مدیریت کووید طولانی

ضعف پس از ورزش و فعالیت	Pacing	انواع ورزش با شدت و ضعف های مختلف و درمان شناختی - رفتاری ممنوع است
تاکیکاردی وضعیتی ارتوستاتیک	بتابلوکر ها و سایر داروهایی که توسط متخصص قلب تجویز می شود افزایش نمک مصرفی، استفاده از جورابهای فشاری	
اختلال عملکرد ایمنی	IVIg	مشاوره قطعی با ایمونولوژیست
اختلالات شناختی	Cognitive pacing	در کنار آن سرعت دادن به فعالیت فیزیکی نیز انجام می شود
ضعف و خستگی	Coenzyme Q10, D-ribose	
تداوم دفع ویروس	پکسلووید	در دست تحقیق
علائم گوارشی	پروبیوتیک	
دیس اتونومیا	Stellate ganglion block	تأثیر به مرور زمان کم می شود و ممکن است نیاز به تکرار داشته باشد
سندروم فعال شدن ماست سل ها	آنتی هیستامین های H1, H2 خصوصاً فاموتیدین	انتظار می رود که بسیاری علائم بهبود یابد

تأثیر واکسن، واریانت ها و عفونت مجدد

مطالعات در مورد اثربخشی واکسن کووید بر کاهش بروز کووید طولانی بسیار ضد و نقیض است و از بدون تأثیر تا ۱۵-۴۰٪ کاهش، گزارش شده است.

انواع مختلف SARS-CoV-2 و سابقه واکسیناسیون (زمان گذشته از واکسن) ممکن است در میزان بروز کووید طولانی تأثیر بگذارد. در مطالعه ای بر اساس آمار کشوری انگلستان نشان داده شد که میزان بروز کووید طولانی در افرادی که دو مرتبه واکسن دریافت کرده و مبتلا به امیکرون BA.1 شده اند، ۵۰٪ کمتر از افراد مشابه با ابتلا به سویه دلتا بوده اند اما تفاوتی بین دو و سه دوز واکسن دیده نشده است. همچنین کووید طولانی در ابتلا به BA.2 از BA.1 شایعتر است.

بنظر می رسد که تأثیر واکسیناسیون کووید بر تخفیف یا تشدید علائم کووید طولانی هنوز نامشخص است و مطالعات مختلف، نتایج یکسانی ندارد.

راهنمای مدیریت کووید طولانی

هنوز مطالعات کافی در مورد تأثیر عفونت مجدد کووید وجود ندارد ولی مطالعات اولیه دلالت بر افزایش احتمال بروز کووید طولانی با تکرار ابتلا به کووید-۱۹ دارد. نیز بنظر میرسد که با ابتلا مکرر به کووید-۱۹، احتمال ایجاد عارضه انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن افزایش می یابد.

یافته های اولیه نشان داده است که پاسخ ایمنی خاصی که در بیماران کووید طولانی وجود دارد از جمله سطح پایین آنتی بادی محافظت کنند در برابر کووید و وجود اتوآنتی بادی ها، این افراد را مستعد ابتلا به کووید مجدد می کند.

چالش ها:

تست های تشخیصی: زیادی در روند استفاده و انجام تست های تشخیصی کووید -۱۹ وجود دارد. درصد قابل توجهی (حتی بیش از ۷۰٪) در نقاط مختلف دنیا مبتلا به کووید شده ولی هرگز تست نشده اند. وجود تست های خانگی نیز میزان گزارش موارد مثبت را کاهش داده است.

از سویی دیگر تست های سنجش آنتی بادی علیه SARS-CoV-2 نیز قابل اعتماد نمی باشد. حدود ۲۲-۳۶٪ مبتلایان به کووید-۱۹ هرگز آنتی بادی تولید نمی کنند و از طرف دیگر سطح آنتی بادی تولید شده به مرور زمان کاهش می یابد که خصوصا در زنان و کودکان و افراد با کووید خفیف، افت بیشتری دارد.

به دلایل فوق تشخیص کووید-۱۹ هنوز با چالش های فراوانی همراه است و همین امر شناسایی مبتلایان و یافت افراد شاهد را در مطالعات با چالش مواجه می کند.

عدم آشنائی با کووید طولانی: هنوز بسیاری از پزشکان، کووید-۱۹ را صرفا بعنوان یک بیماری تنفسی می شناسند که عوارض طولانی مدت آن نیز و حتی کلینیک های کووید طولانی نیز چنین تصویری دارند. از سویی دیگر در اغلب موارد کووید طولانی را در افراد پس از بستری انتظار دارند در صورتی که بروز علائم عصبی-شناختی در بسیار موارد بدنبال ابتلا به انواع خفیف کووید-۱۹ می باشد.

در حقیقت تست هایی که بر اساس آن شدت کووید و پروسه التهابی مطرح می شود (نظیر CRP, D.dimer, ... بتدریج نرمال می شود و برای کووید طولانی کاربردی ندارد. پزشکان باید با تست های دیگری که برای کووید طولانی کاربردی است (یا در دست تکوین می باشد) آشنا شوند. از جمله می توان به Total Immunoglobulin, بررسی عملکرد Natural killer cells, سطح کورتیزول، ... اشاره کرد.

عدم آشنایی با بیماری کووید طولانی، خصوصا علائم شناختی، مشکلات عدیده ای را برای پزشکان و بیماران ایجاد کرده است و در بسیاری موارد تشخیص و درمان نادرست می باشد

راهنمای مدیریت کووید طولانی

انجام مطالعات جامع در مورد جنبه های مختلف کووید طولانی برای گروه های مختلف جمعیتی بسیار ضروری است.

نکته بعدی اهمیت آموزش پرسنل بهداشتی و محققین در زمینه ی کووید طولانی می باشد. دانشگاه های علوم پزشکی باید برنامه های منسجم آموزشی برای دانشجویان و تمام رشته های پزشکی، پرستاری و آزمایشگاهی برگزار نمایند.

اطلاع رسانی به جمعیت عمومی نیز باید از طریق کمپین های آموزش و اطلاع رسانی صورت گیرد تا اطلاعات صحیح در اختیار مردم قرار گیرد.

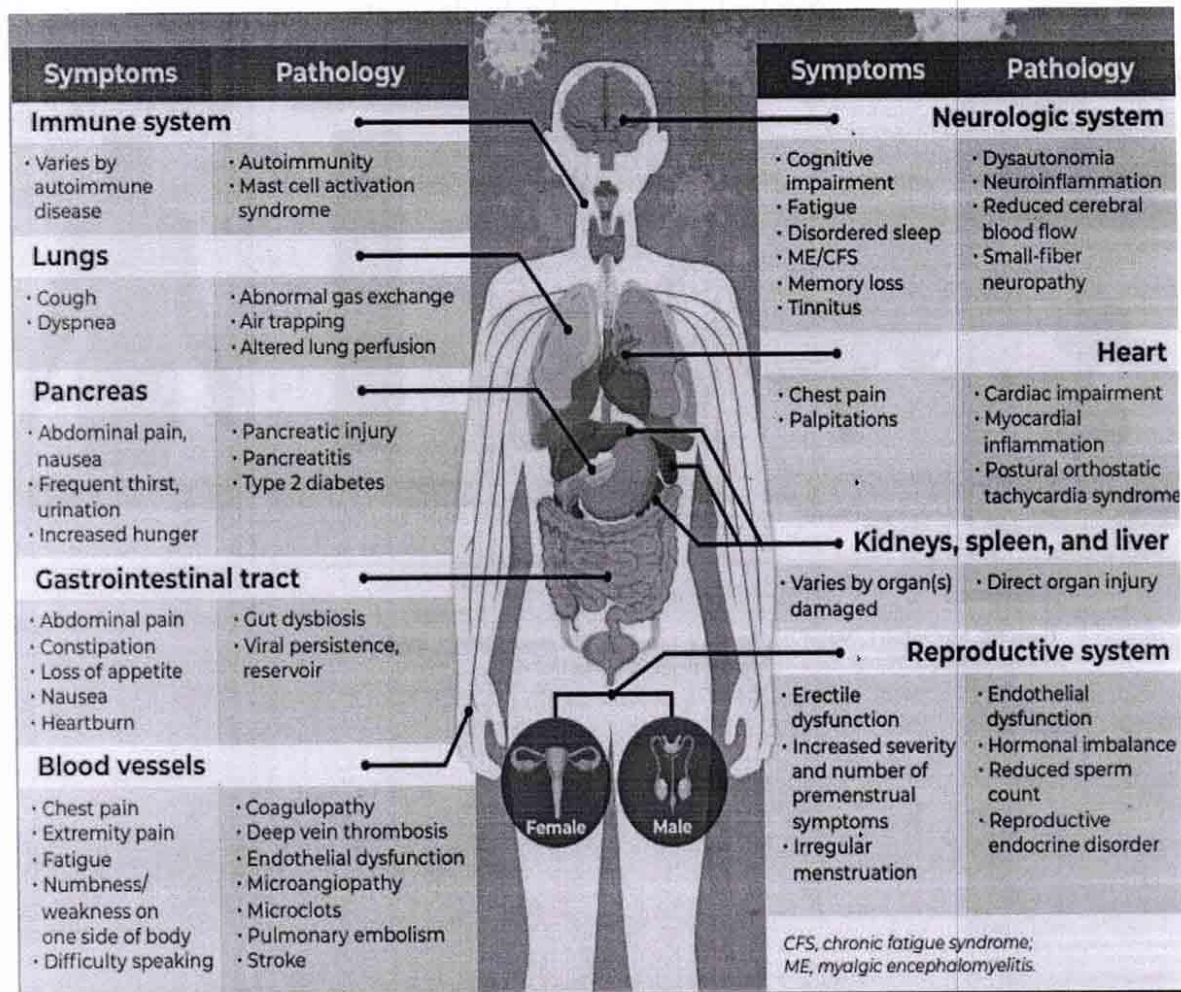
خلاصه:

کووید طولانی یک بیماری چند سیستمی است که شامل انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن، دیسآتونومی، تأثیرات بر روی سیستم های چندگانه اندام، و ناهنجاری های عروقی و لخته شدن می باشد. در حال حاضر میلیون ها نفر را در سراسر جهان را تحت تأثیر خود قرار داده و این تعداد همچنان در حال افزایش است. بر اساس بیش از ۲ سال تحقیق در مورد کووید طولانی و دهه ها تحقیق در مورد شرایطی مانند انسفالومیلیت/سندروم خستگی مزمن، اگر اقدامی انجام نشود، بخش قابل توجهی از افراد مبتلا به کووید طولانی مدت ممکن است ناتوانی مادام العمر داشته باشند. گزینه های تشخیصی و درمانی در حال حاضر کافی نیستند و بسیاری از آزمایش های بالینی برای آزمایش دقیق درمان هایی که مکانیسم های بیولوژیکی مؤثر را در نظر می گیرند، از جمله تداوم ویروسی، التهاب عصبی، لخته شدن بیش از حد خون و خودایمنی را بررسی می کنند، به فوریت مورد نیاز است.

در صورت تمایل برای مطالعه بیشتر به تصاویر بعدی مراجعه نمایید.

راهنمای مدیریت کووید طولانی

علائم و پاتولوژی های احتمالی در کووید طولانی

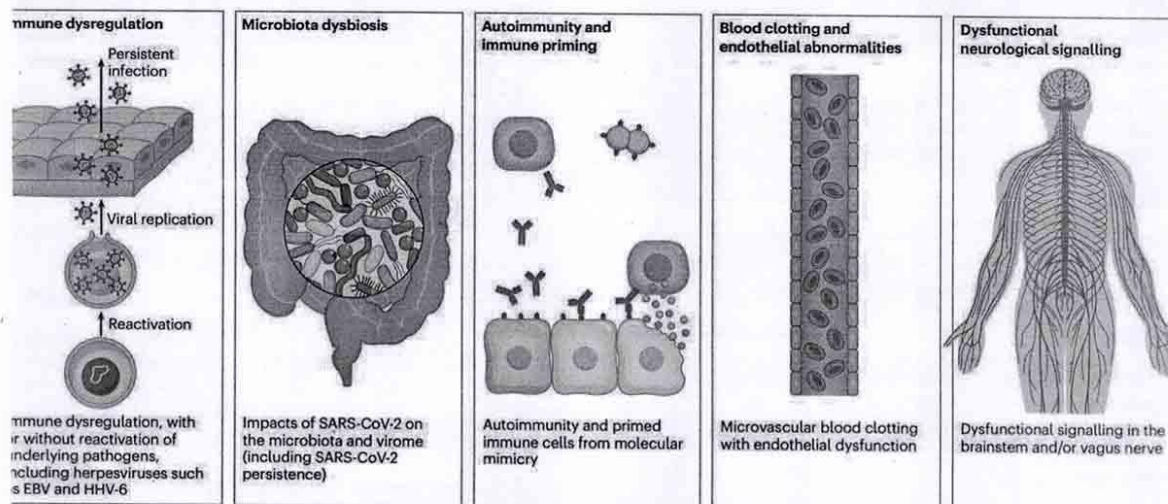


Reference

Davis. Nat Rev Microbiol. 2023;21:133.

راهنمای مدیریت کووید طولانی

مکانیسم های مطرح شده برای پاتوژنز کووید طولانی



Reference:

Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023 Jan 13:1-4