الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 عند الأطفال

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. اعتدال حسين المسلم

بإشراف:

أ.د عصام أنجق.

أستاذ في قسم طب الأطفال–كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2024 م

تصريح

اسمي **اعتدال حسين المسلم** أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

بعنوان:

التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 عند الأطفال

وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى ـ إن وجدت ـ لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس ومبينة بوضوح وحصرها بين علامات تنصيص (" ..... ") ومسندة صراحة إلى مصادرها.

اعتدال حسين المسلم.....

شكر وتقدير

تلوح في سمائنا دوماً نجوم براقة لا يخفت بريقها عنا لحظة واحدة نترقب إضاءاتها ونسعد بلمعانها في سمائنا كل ساعة، فاستحقت وبكل فخر أن يُرفع اسمها عالياً..

كل الحروف والمعاني تعجز عن شكركم يا أصحاب العقول النيرة، والإرادات الخيرة أساتذتنا الكرام

أعضاء الهيئة التدريسية

أساتذة مشفى الأطفال كل الشكر والتقدير لكم وبارك الله جهودكم....

أساتذة جامعة دمشق الذين قدمتم علمكم ولم تنتظروا شكورا...

في نهاية هذه المرحلة أتقدم بجزيل الشكر وفائق الاحترام لهم جميعا، فلطالما قدموا لنا جل جهدهم، ومنحونا خلاصة تجاربهم في العلم والحياة، الشكر لهم جميعا.

وأخص بالشكر

إلى مثلي الأعلى علماً وخلقاً

إلى من تعجز الكلمات عن إيفائه حقه قدراً وعلماً

إلى من حباني بوسع علمه وقدم لي الملاذ الآمن لما تعلمت

إلى من شرفني بمتابعته وإشرافه على رسالتي هذه

له مني خالص الشكر والتقدير وجزاه الله كل خير

الأستاذ الدكتور عصام أنجق.

فهرس المحتويات

جدول المحتويات

تصريح II
شكر وتقدير III
فهرس المحتويات IV
جدول الأشكال والمخططات والجداول VII
القسم التمهيدي 1
جداول الاختصارات 1
الملخّص 4
الجزء التمهيدي 6
المقدمة 6
العامل المسبب: 6
فترة الحضانة: 6
طرق الانتقال: 6
التشخيص 7
التشخيص الشعاعي: 7
التظاهرات السريرية: 7
التظاهرات السريرية خارج الصدرية: 8
هدف مشروع البحث: 9
•أهمية البحث: 9
•مسوغات البحث: 9
المشكلة العلمية لمشروع البحث: 9
تساؤلات البحث: 9
الأساسي: 9
الثانوي: 10
محدودات البحث: 10
تصميم البحث وطرائقه: 10
تصميم الدراسة: 10
طريقة البحث: 10
معايير القبول: 10
معايير الاستبعاد: 11
جمهرة الدراسة: 11
• حجم العينة: 11

مكان وزمان الدراسة: 11
الموارد المتاحة: 12
الاعتبارات الأخلاقية: 12
الموافقة المستنيرة: 13
التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 عند الأطفال..... 13
تحليل البيانات: 15
- 1. الإحصاء الوصفي Description Statistical:..... 15
- 2. الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical: 15
الدراسات المرجعية: 16
الدراسة الأولى..... 16
الدراسة الثانية..... 18
Extrapulmonary manifestations of COVID-19..... 18
الفصل الأول 20
لمحة عامة..... 20
الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology : 21
خلل تنظيم الاستجابة المناعية Dysregulation of the immune response:..... 25
خلل تنظيم الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون Dysregulation of the RAAS. RAAS: 25
التظاهرات خارج الصدرية : 26
التظاهرات الدموية:..... 26
التظاهرات القلبية الوعائية :..... 28
التظاهرات الكلوية: 29
التظاهرات الهضمية:..... 30
التظاهرات الكبدية الصفراوية:..... 30
المتلازمة التهابية متعدد الأجهزة في سياق كوفيد-19 31
التظاهرات العصبية :..... 33
التظاهرات الجلدية : 34
اعتبارات خاصة للأطفال المصابين كوفيد19..... 34
الفصل الأول 37
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه 37
المقدمة: 37
هدف البحث:..... 38
أهمية البحث:..... 38
تساؤلات البحث:..... 38
الأساسي:..... 38
الثانوي: 38
الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث..... 39

نمط الدراسة: 39
تصميم البحث وطرائقه: 39
تصميم الدراسة: 39
طريقة البحث: 39
معايير القبول والاستبعاد: 40
شملت معايير القبول: 40
وشملت معايير الاستبعاد: 40
الفصل الثالث: استبيان البحث 41
الباب الثالث: نتائج البحث Results 42
النتائج والمناقشة 42
1-توزع الحالات حسب الجنس: 42
2-توزع الحالات حسب الفئة العمرية: 43
موجودات صورة الصدر البسيطة: 45
مخبرياً 46
الكبد 1.9% 47
الأعراض والعلامات والمظاهر المشاهدة في دراستنا 47
حسب درجة شيوعها 47
الإصابات الخارج صدرية حسب الأجهزة الأكثرة إصابة مع أكثر الأعراض شيوعاً حسب الجهاز المسيطر على اللوحة السريرية: 49
بالمجمل 54
مقارنة نتائج دراستنا بنتائج دراسات أخرى حول الأعراض خارج الرئوية لدى الأطفال المصابين بكوفيد-19: 57
الدراسة الأولى 57
الدراسة الثانية 58
Extrapulmonary manifestations of COVID-19 58
الدراسة الثالثة 59
Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19 59
الدراسة الرابعة: 59
COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations 59
فيما يلي بعض النقاط الرئيسية للدراسات العالمية والتي نتفق معها 61
نقاط مهمة: 63
المظاهر خارج الرئة لكوفيد-19 لدى الأطفال السوريين: دراسة حشدية بأثر رجعي 64
النتائج الرئيسية: 65
عمر: 65
مظاهر الأعضاء المهيمنة: 65
التوصيات 66
زيادة الوعي السريري: 66

المراقبة الشاملة: 66
التدخل المبكر: 66
المتابعة طويلة الأمد: 66
مزيد من البحث: 67
المراجع 67

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الجدول 1: توزع الحالات حسب الجنس. 42
الجدول 2: توزع الحالات حسب الفئة العمرية. 43
الجدول 3: توزع الحالات حسب الفئة العمرية. 44
الجدول 4: توزع الحالات حسب موجودات صورة الصدر البسيطة. 45
الجدول 5: المظاهر الدموية واللمفية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد. 46
الجدول 6: الاضطرابات الكبدية المشاهدة. 47
الجدول 7: أكثر الأعراض شيوعاً حسب الجهاز المسيطر على اللوحة السريرية. 50
الجدول 8: المظاهر الهضمية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 51
الجدول 9: المظاهر الكلوية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19. 51
الجدول 10: المظاهر القلبية والأوعية الدموية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19. 52
الجدول 11: المظاهر العصبية الأكثر شيوعا بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 52
الجدول 12: المظاهر الجلدية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19. 52
الجدول 13: المظاهر العينية بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 53
الجدول 14: متلازمة الالتهابية متعدد الأجهزة في سياق كوفيد 19 المظاهر الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 ... 53
الجدول 15: المظاهر المشاهدة بين الأطفال المصابين بكوفيد-19. 54
الجدول 16: مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث نسبة الأعراض المشاهدة. 62

المخطط 1: توزع الحالات حسب الجنس. 42
المخطط 2: توزع العينة حسب العمر. 44
المخطط 3: توزع الحالات حسب الفئة العمرية. 45
المخطط 4: توزع الحالات حسب موجودات صورة الصدرالشعاعية. 46
المخطط 5: أكثر الأعراض والعلامات مشاهدة. 48
المخطط 6: المظاهر المشاهدة بين الأطفال المصابين بكوفيد-19. 55
المخطط 7: المظاهر المشاهدة بين الأطفال المصابين بكوفيد-19. 56

الشكل 1: الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) في خلايا أعضاء الجسم المختلفة). 23
الشكل 2: الفيزيولوجيا المرضية لكوفيد-19. 24
الشكل 3: التظاهرات خارج الرئوية للأصابة بكوفيد 19.(44) 26

القسم التمهيدي

جداول الاختصارات

المصطلح الطبي	الاختصار	الشرح
Coronavirus Disease 2019	COVID-19	مرض فيروس كورونا 2019، سببه فيروس SARS-CoV-2.
Severe Acute Respiratory Syndrome	SARS	مرض السارس، سببه فيروس SARS-CoV.
Middle East Respiratory Syndrome	MERS	مرض syndrome respiratory syndrome، سببه فيروس MERS-CoV.
Novel coronavirus	NCoV	فيروس كورونا جديد، يشير إلى فيروسات كورونا التي لم يتم تحديدها أو تصنيفها من قبل.
Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus	SARS-CoV	فيروس كورونا المسبب لمرض السارس.
Middle East Respiratory Syndrome coronavirus	MERS-CoV	فيروس كورونا المسبب لمرض MERS.
Novel coronavirus 2019	nCoV-2019	فيروس كورونا الجديد الذي سبب وباء COVID-19.
Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2	SARS-CoV-2	فيروس كورونا الجديد الذي سبب وباء COVID-19.
Middle East Respiratory Syndrome coronavirus 2	MERS-CoV-2	فيروس كورونا الجديد الذي سبب وباء MERS.
Acute respiratory distress syndrome	ARDS	متلازمة الضائقة التنفسية الحادة
Angiotensin-converting enzyme 2	ACE2	إنزيم يعمل على تحويل أنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسينII ، مما يؤثر على ضغط الدم.
Type 1 interferon	IFN-1	نوع من الأنترفرونات التي تعزز استجابة الجهاز المناعي.
Type 2 interferon	IFN-2	
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	COPD	مرض رئوي ساد مزمن.
Bronchitis	Bronch	التهاب القصبات الهوائية.

Pneumonia	Pneum	ذات رئة.
Lung cancer	Lung Ca	سرطان الرئة.
Heart attack	MI	نوبة قلبية.
Stroke	CVA	سكتة دماغية.
Diabetes	DM	مرض السكري.
Hypertension	HTN	فرط ضغط الدم.
Asthma	Asth	مرض الربو.
Anemia	Ana	فقر الدم.
Hypokalemia	Hypok	نقص البوتاسيوم.
COVID-19	COVID-19	مرض فيروس كورونا 2019، سببه فيروس SARS-CoV-2.
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	فيروس كورونا الجديد الذي سبب وباء COVID-19.
MIS-C	MIS-C	المتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة المرتبطة ب COVID 19
Cytokine storm	CS	فرط الاستجابة المناعية الذي يؤدي إلى الضرر النسيجي.
RAAS	RAAS	نظام الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون، نظام يper ضغط الدمulate.
Vasculitis	Vascul	التهاب الأوعية الدموية.
Thrombosis	Thromb	جلطة دموية.
DVT	DVT	خثار وريدي عميق.
AKI	AKI	أذية كلوية حادة.
AKU	AKU	فشل كلوي مزمن.
Gastrointestinal symptoms	GI symptoms	أعراض الجهاز الهضمي.
Cardiovascular manifestations	CV manifestations	أعراض القلب والأوعية الدموية.
Neurological involvement	Neurological involvement	التأثير على الجهاز العصبي.

Mucocutaneous manifestations	MC manifestations	أعراض الجلد والأنف.
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	نقص في عدد خلايا الدم البيضاء.
D-dimer	D-dimer	مادة كيميائية تظهر في الدم عند حدوث جلطة دموية.
Nigerian rat virus	NIV	فيروس كورونا الذي سبب وباء السارس.
Olive bush virus	OBV	فيروس كورونا الذي سبب وباء MERS.
Bat coronavirus	BtCoV	فيروس كورونا الذي سبب وباء COVID-19.
SARS-CoV	SARS-CoV	فيروس كورونا الذي سبب وباء السارس.
MERS-CoV	MERS-CoV	فيروس كورونا الذي سبب وباء MERS.

الملخّص

الخلفية:

على الرغم من أن مرض كوفيد-19 معروف في المقام الأول بمظاهره التنفسية، إلا أن الأدلة المتزايدة تشير إلى وجود تأثير كبير على أجهزة أعضاء متعددة. تبحث هذه الدراسة في مدى انتشار وخصائص المظاهر خارج الرئة لدى مجموعة من الأطفال السوريين الذين تم تشخيص إصابتهم بكوفيد-19.

الطرق:

أُجريت دراسة حشدية راجعة في مستشفى الأطفال بجامعة دمشق، لتحليل السجلات الطبية للأطفال (الذين تتراوح أعمارهم بين 1 يوم و13 عامًا) مع تشخيص مؤكد لفيروس كوفيد-19 ومظاهر خارج الرئة بين كانون الثاني/يناير 2020 وكانون الأول/ديسمبر 2022. وتضمنت البيانات التي تم جمعها التركيبة السكانية والاعراض السريرية، والنتائج المختبرية.

النتائج:

من بين الأطفال المصابين بكوفيد-19، أظهرت العديد من المظاهر خارج الرئوية. وكان الذكور أكثر تأثراً (62.5%) من الإناث (37.5%). وكان متوسط العمر 5.24 سنة، مع أعلى معدل انتشار لوحظ في الفئة العمرية 1-10 سنوات. وكانت أجهزة الأعضاء الأكثر تأثراً هي الجهاز الهضمي (32.95٪)، والكلى (13.64٪)، والقلب والأوعية الدموية (11.36٪). كان الإقياءء وآلام البطن والإسهال من بين الأعراض الأكثر شيوعًا. غالبًا ما يعاني الأطفال المصابون بأمراض خطيرة من إصابة عضلة القلب وصدمة انخفاض ضغط الدم. والجدير بالذكر أن نسبة كبيرة (10.23٪) أصيبت بالمتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة.

الاستنتاجات:

تسلط هذه الدراسة الضوء على الطبيعة النظامية لكوفيد-19 لدى الأطفال، مع مجموعة متنوعة من المظاهر خارج الرئة. يجب أن يحافظ الأطباء على مؤشر مرتفع للاشتباه في تورط أعضاء متعددة، حتى عند الأطفال الذين يعانون من أعراض تنفسية خفيفة أو سائدة. تعد المتابعة طويلة المدى أمرًا بالغ الأهمية لتقييم العواقب المحتملة على المدى الطويل، وهناك حاجة إلى مزيد من البحث لتوضيح الآليات الفيزيولوجية المرضية الأساسية وتحسين استراتيجيات الإدارة لهذه المضاعفات خارج الرئة.

الكلمات المفتاحية:

كوفيد-19، الأطفال، المظاهر خارج الرئة، مرض شبيه بكاواساكي، متلازمة الالتهابات المتعددة الأجهزة عند الأطفال(MIS-C) ، سوريا

الجزء التمهيدي

المقدمة

إنّ COVID-19 اختصاراً لِـ (Coronavirus Disease 2019) هو مرض إنتاني يُسبّبه فيروس كورونا المستجد الذي يُدعى SARS-CoV-2 ، وهو اسم مأخوذ من متلازمة العسرة التنفسية الحادة التي يُسبّبها الفيروس.(severe acute respiratory syndrome coronavirus)

اكتُشِف هذا الفيروس لأول مرة في شهر ديسمبر 2019 في مدينة ووهان، عاصمة إقليم هوبي في الصين.(1) وانتشر منذ ذلك الحين إلى العالم مسبباً وباء فيروس كورونا الذي أصاب حتى تاريخ 9\11\2020 أكثر من 50 مليون شخص، وأدى إلى وفاة أكثر من مليون و 250 ألف شخص حول العالم.

العامل المسبب:

عائلة فيروسات كورونا هي عائلة كبيرة من الفيروسات، يُعرَف منها 7 فيروسات تُصيب الإنسان. تتطور بعض فيروسات الكورونا التي تصيب الحيوانات بشكل نموذجي لتصيب الإنسان، وفيروس SARS-CoV-2 هو أحد هذه الفيروسات التي يُعتقد أنّها نشأت من سوق الأطعمة البحرية والحيوانات في الصين.

من الأمراض التي سببتها فيروسات كورونا سابقًا متلازمة العسرة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS) ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية(MERS) ، وقد انتشرت بشكل مماثل من الحيوانات إلى الإنسان .

هنالك تشابه مورثي على الأقل بنسبة 70% بين فيروس كورونا المستجد SARS-CoV-2 وفيروس SARS-CoV الذي كان السبب في متلازمة العسرة التنفسية الحادة الوخيمة في عام 2003(2) .

فترة الحضانة:

من 2 إلى 14 يومًا (وسطياً 5 أيام).

طرق الانتقال:

ينتقل الفيروس بين الناس بشكل رئيسي عن طريق التماس القريب

خلال(1-2 متر تقريباً) وذلك عبر القطيرات التنفسية التي ينتجها الشخص المصاب عبر السعال والعطاس أو حتى الكلام، حيث يحمل اللعاب والقشع كميات كبيرة من الفيروس .

من الممكن أن ينتقل عن طريق لمس الأسطح أو الأشياء التي يتواجد عليها الفيروس، ومن ثم لمس الفم أو الأنف أو حتى العين، حيث قد يعيش الفيروس على الأسطح من ساعات وحتى أيام (حتى 72 ساعة تقريباً).(3)

تكون العدوى على أشدها في المرحلة العرضية، ولكن ينتقل الفيروس قبل ظهور الأعراض وحتى عند الأشخاص غير العرضيين.

التشخيص:

- التحاليل المخبرية:

1. PCR (polymerase chain reaction):

وهو الطريقة المعيارية للتشخيص، يمكن استخدامه لتشخيص الفيروس في عينات مأخوذة من الجهاز التنفسي أو عينات من المصل، حيث يتم أخذ مسحة من البلعوم الأنفي مع عينة دم من المريض.

2. اختبار الأضداد:

يجرى هذا الاختبار على عينات مأخوذة من المصل أو البلازما أو حتى الدم الكامل للمريض. تُصبح أضداد IgMإيجابية بعد عدة أيام من الإنتان البدئي، بينما قد تتأخر أضداد IgG حتى 14 يوم بعد ظهور الأعراض لتصبح إيجابية(4).

التشخيص الشعاعي:

- الصورة البسيطة:

الموجودات المشاهدة هي التكثف الرئوي ومظهر الزجاج المغشى. يكون التكثف عادةً ثنائي الجانب ويتركز في المناطق السفلية من الرئتين. ومن النادر مشاهدة انصباب الجنب.(5)

- الطبقي المحوري:

المظهر الشعاعي الأكثر مشاهدة عند مرضى COVID-19 هو مظهر الزجاج المغشى مع تكثفات رئوية. تكون الموجودات ثنائية الجانب عادةً وتتركز في الفصوص السفلية للرئتين، وتمتلك توزعاً محيطياً. من النادر مشاهدة انصباب الجنب أو الضخامات العقدية(6).

التظاهرات السريرية:

تتراوح أعراض COVID-19 من الإصابة اللاعرضية إلى الإصابة المعتدلة وحتى حدوث المرض الشديد المسبب للوفاة .

تتضمن الأعراض الشائعة كالحرارة، والسعال، وضيق النفس.

التظاهرات السريرية خارج الصدرية:

- ***التظاهرات الهضمية:***

تتكررالإصابة الهضمية وتتنوع بشكل كبير وغالبا تترافق بشكل واضح مع متلازمة MIS-C .(7).

طيف الأعراض يتنوع من غثيان وإقياء وإسهال حتى الأصابات الأشد التي تقلد التهاب الزائدة الدودية والانغلاف المعوي .(8).

- ***التظاهرات القلبية:***

التظاهرات القلبية تشاهد بشكل واضح في الحالات الشديدة من متلازمة MIS-C وتكون بشكل التهاب عضلة قلبية أو التهاب شغاف أو التهاب تامور أو أم دم شريان أكليلي.(9)

- ***التظاهرات العصبية:***

أشيع لدى الأطفال الذين لديهم إصابة عصبية سابقة قد تكون موضعة (أختلاج ، خزل) أو قد تكون معممة (صداع، ارتفاع ضغط داخل القحف ،التهاب نخاع مستعرض ،سكتة اقفارية).(10)

- ***التظاهرات الجلدية:***

من التغيرات الجلدية الأكثر شيوعا المرتبطة ب covid 19 هو الطفح الحطاطي البقعي وهو يترافق مع الإصابة الحادة والمزمنة.

الإصابة بفيروس covid 19 قد تحرض التهاب أوعية الجلد وقد تسبب ظهور كدمات ضمن المتلازمة الشبيهة بفرفرية هينوخ شونلاين.(11)

- ***التظاهرات الجهازية الأخرى:***

من التظاهرات خارج الصدرية المرافقة ل covid 19هي الحوادث الخثارية وهي أشيع لدى الأطفال الذين لديهم عامل خطر (سرطان، خط وريدي مركزي)

وتكون الإصابة بشكل (, DVT صمة رئوية. STROKE). (12)

وقد تأتي بشكل قصور كلوي حاد خاصة لدى الأطفال المقبولين في وحدة العناية المشددة(25%) لكن عادة يكون الطفل شافيا عند التخريج من وحدة العناية.(13)

هدف مشروع البحث:

دراسة نسبة التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 في مشفى الأطفال الجامعي و مقارنة نتائج الدراسة مع الدراسات العالمية .

•أهمية البحث:

تكمن أهمية هذا البحث في إثراء المحتوى الطبي العلمي بتسليط الضوء على شيوع التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة ب كوفيد 19 عند الأطفال مما يساهم في وضع التوصيات والمقترحات المتعلقة بعلاج هذا المرض وتحسين نمط حياة المرضى.

•مسوغات البحث :

تحديد التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 عند الأطفال.

كون هذه التظاهرات قليلة وبعضها نادر المشاهدة عند الأطفال.

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

ينتشر فيروس كوفيد 19 حول العالم بشكل سريع ويشكل عبئاً اقتصادياً كبيراً على المنظومة الصحية ويسبب الكثير من التظاهرات السريرية الصدرية والتظاهرات خارج الصدرية لذا سنقوم في هذا البحث بمقارنة هذه التظاهرات خارج الصدرية مع الدراسات العالمية لمعرفة أنماط انتشار هذه الإصابات لدينا .

تساؤلات البحث:

الأساسي:

- ما هي التظاهرات خارج الصدرية لدى مرضى COVID 19 ؟
- ماهي نسب شيوع هذه التظاهرات؟

الثانوي:

- مقارنة نتائجنا مع الدراسات العالمية؟
- ووضع بروتوكول تشخيصي علاجي مناسب؟

محدودات البحث:

- ظروف البلد الصعبة بالنسبة للمواصلات بين المحافظات وتعذر المتابعة الدورية للمرض.
- عدم توافر بعض التحاليل المخبرية والانقطاع المتكرر للأدوية المتوافرة في الصيدليات والمستشفى.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة تحليلية حشدية راجعة (A retrospective cohort analytical study).

طريقة البحث:

سنقوم بدراسة تحليلية حشدية راجعة تتضمن جميع الأطفال المقبولين في قسم العزل في مشفى الأطفال والذين شخص لهم إصابة بفيروس COVID 19 وكان لديهم تظاهر خارج صدري للإصابة في الفترة الزمنية في الفترة الممتدة ما بين (1 /2020/1) وحتى (2022/12/31) . و أعمارهم حتى 13 سنة وهو العمر المعتمد لقبول الأطفال في مشفى الأطفال.

سوف تتم الدراسة من خلال إملاء الاستمارة التالية التي تتضمن الكثير من المعطيات منها :

العمر– تاريخ التشخيص – تاريخ العلاج – التظاهرات السريرية (هضمية، قلبية، عصبية،جلدية. .....) .

معايير القبول:

- جميع الأشخاص المشخص لهم Covid مثبت باختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل على مسحة أنفية بلعومية PCR أو أجسام مضادة للكوفيد 19 والمقبولين في قسم العزل في مشفى الأطفال الجامعي.
- العمر منذ الولادة وحتى عمر 13 سنة وهو السن القانوني للقبول في مشفى الأطفال.

معايير الاستبعاد:

- شك اصابة مع PCR سلبي أو أضداد سلبية.
- الأطفال المؤكدة إصابتهم ولكن غير المقبولين في مشفى الأطفال

جمهرة الدراسة:

الأطفال المثبتة إصابتهم بمرض كوفيد-19 من خلال اختبار تفاعل البوليمراز المتسلسل على مسحة أنفية بلعومية PCR أو أجسام مضادة للكوفيد-19، والمقبولين في قسم العزل في مستشفى الأطفال الجامعي.

• حجم العينة:

معادلة Steven Sompson

$$n = \frac{N \times P\ (1-P)}{[(N-1)(d^2\backslash Z^2)]+P(1-P)}$$

حيث : N هو حجم الجمهرة.

P نسبة توفر الخاصية و المحايدة = 0,50

Z الدرجة المعيارية لمستوى الثقة 0,95 وتساوي 1,96

D نسبة الخطأ 0,05

وبتطبيق المعادلة يكون حجم العيّنة المطلوب 88 مريض.

مكان وزمان الدراسة:

المكان: في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الزمان: ثلاث سنوات من 2020/1/1 لغاية 2022/12/31.

الموارد المتاحة:

من مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآراءهم وكرامتهم، سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا التزمنا بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة وسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى دون إلحاق الأذى بهم.

كما أخذت الموافقة المستنيرة من المشاركين بالبحث أو من ذويهم الوكلاء عليهم

- الفوائد: دراسة التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة ب Covid19 عند الأطفال و وضع برتوكول تشخيصي وعلاجي مناسب.
- المخاطر: لا يوجد، وتم أخذ موافقة إدارة مشفى الأطفال، كما تم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج الآتي:

الموافقة المستنيرة:

التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 عند الأطفال

أنا الطبيبة اعتدال المسلم في قسم الأطفال في كلية الطب البشري–جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة ب كوفيد 19 عند الأطفال ووضع بروتوكول تشخيصي علاجي مناسب.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء)، كذلك اتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة، وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

الفوائد: دراسة التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة بالكوفيد 19 عند الأطفال ووضع بروتوكول تشخيصي علاجي مناسب.

المخاطر: لا يوجد.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدركت أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يُجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

توقيع ولي الأمر: التاريخ:

تحليل البيانات:

- جُمعت البيانات التي دونَت في الاستبيانات وعُولجت وصُنفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد ودُرست إحصائيا عبر برنامج SPSS ثم قورنت النتائج التي توصلنا إليها مع النتائج العالمية. أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS وكذلك حزمة Office 2019. واعتُبرت قيمة P value الأقل من 0.05 > P value هامة إحصائيا.

- **1. الإحصاء الوصفي Description Statistical:**

- للمتغيرات الفئوية: اعتمدنا على النسب المئوية، والتكرار.
- للمتغيرات المتواصلة: استُخدمت مقاييس النزعة المركزية المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال.

- **2. الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:**

- بالنسبة للاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار T–student test والتعبير عنه ب" T " لمقارنة المتغيرات المتواصلة بين مجموعتين.
- اختبار chi-square والتعبير عنه ب "X^2" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

الدراسات المرجعية:

الدراسة الأولى

2021 Mar-Apr;97(2):116-139.

doi: 10.1016/j.jped.2020.08.007. Epub 2020 Sep 22.

Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations

Pedro A Pousa [1], Tamires S C Mendonça [1], Eduardo A Oliveira [2], Ana Cristina Simões-E-Silva [3]

Affiliations expand

PMID: 32980319

PMCID: PMC7508521
DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.007

الملخص

الهدف: كان الهدف من هذه المراجعة هو تلخيص أكثر المظاهر خارج الرئة شيوعًا لدى مرضى الأطفال المصابين بكوفيد-19، بالإضافة إلى مناقشة الجوانب السريرية والوبائية والفيزيولوجية المرضية لهذه الأعراض السريرية لدى الأطفال.

مصدر البيانات: تم إجراء بحث مكثف عن الأدبيات من أجل تحديد حالات الأطفال ذات المظاهر خارج الرئة بين 1 يناير 2020 و 21 يونيو 2020. تم البحث في الكلمات الرئيسية العامة، مثل «فيروس كورونا الجديد» أو «فيروس كورونا الجديد 2019» أو «nCoV 2019» أو «COVID-19» أو «SARS-CoV-2» على قاعدة بيانات PubMed، المرتبطة إما بمرشحات العمر أو مصطلحات الأطفال العامة.

موجز النتائج: تم اعتبار ما مجموعه 28 مقالة، بما في ذلك 199 مريضًا، مناسبة للمراجعة واستخراج البيانات. وقد لخصت النتائج الرئيسية في الجداول. كانت المظاهر الرئيسية غير الرئوية في مرضى الأطفال، بترتيب متناقص من حيث الشيوع: هي الجهاز الهضمي والكلوي والقلب والأوعية الدموية والأعصاب والأمراض الدموية واللمفاوية والجلدية والكبدية والعينية والشمية والذوقية. كما تم وصف الإصابة متعددة الأجهزة ومرض يشبه كاواساكي.

الاستنتاجات: من المحتمل أن تؤثر الاختلافات في الاستجابة المناعية للأطفال والاختلافات في تعبير الأنسجة عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2، مستقبل الفيروس،و على الأنماط السريرية والوبائية والفيزيولوجية المرضية للمرض.

الدراسة الثانية

. 2020 Jul;26(7):1017-1032.

doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10.

Extrapulmonary manifestations of COVID-19

Aakriti Gupta[#1,2,3], Mahesh V Madhavan[#1,2], Kartik Sehgal[#4,5,6], Nandini Nair[7], Shiwani Mahajan[3,8], Tejasav S Sehrawat[9], Behnood Bikdeli[1,2,3], Neha Ahluwalia[10], John C Ausiello[7], Elaine Y Wan[1], Daniel E Freedberg[11], Ajay J Kirtane[2], Sahil A Parikh[1,2], Mathew S Maurer[1], Anna S Nordvig[12], Domenico Accili[7], Joan M Bathon[13], Sumit Mohan[14,15], Kenneth A Bauer[4,6], Martin B Leon[1,2], Harlan M Krumholz[3,8,16], Nir Uriel[1], Mandeep R Mehra[17], Mitchell S V Elkind[12,15], Gregg W Stone[2,18], Allan Schwartz[1], David D Ho[19], John P Bilezikian[7], Donald W Landry[20]

Affiliations expand

- PMID: 32651579
- DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3

الملخص:

على الرغم من أن COVID-19 معروف جيدًا بالتسبب في أمراض تنفسية كبيرة، إلا أنه يمكن أن يؤدي أيضًا إلى العديد من المظاهر خارج الرئة. وتشمل هذه الحالات المضاعفات الخثرية، وخلل عضلة القلب وعدم انتظام ضربات القلب، ومتلازمات الشريان التاجي الحادة، وإصابات الكلى الحادة، وأعراض الجهاز الهضمي، وإصابة الخلايا الكبدية، وارتفاع سكر الدم والكيتوزية، والأمراض العصبية، وأعراض العين، والمضاعفات الجلدية. بالنظر إلى أنACE2 ، مستقبل الدخول للفيروس التاجي المسبب للفيروسSARS-CoV-2 ، يتم التعبير عنه في أنسجة متعددة خارج الرئة، فإن تلف الأنسجة الفيروسية المباشر هو آلية معقولة للإصابة. بالإضافة إلى ذلك، قد يساهم الأذية بطانة الأوعية والتهاب الخثرة، وعدم تنظيم الاستجابات المناعية، وسوء تكيف المسارات ACE2-related في هذه المظاهر خارج الرئوي لكوفيد-1. هنا نستعرض الفيزيولوجيا المرضية الخاصة بالأعضاء والأعراض لمرض COVID-19 لمساعدة الأطباء والعلماء في التعرف على مجموعة المظاهر ومراقبتها، وفي تطوير أولويات البحث والاستراتيجيات العلاجية لجميع أنظمة الأعضاء .

الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول

لمحة عامة

فيروس كورونا (SARS-CoV-2) المسبب للمتلازمة التنفسية الحادة ، وهو المسؤول عن مرض فيروس كورونا 2019 ، أصاب أكثر من 9.5 مليون شخص وتسبب في أكثر من 480,000 حالة وفاة على مستوى العالم [1].

في ديسمبر 2019، تم الإبلاغ عن سلسلة من حالات الالتهاب الرئوي مجهولة المصدر في ووهان، عاصمة مقاطعة هوبي، الصين. لاحقًا، أصبح معروفًا أن نوعًا جديدًا من فيروس كورونا بيتا المغلف ذو الحمض النووي الريبوزي (RNA Betacoronavirus)، المسمى رسميًا باسم فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا (SARS-CoV-2)،[2]

في 30 يناير 2020، أعلنت (منظمة الصحة العالمية) حالة طوارئ صحية عامة تثير قلقًا دوليًا،2 وفي 11 مارس 2020، تم الاعتراف بها كجائحة عالمية. عائلة فيروسات كورونا هي عائلة كبيرة من الفيروسات، يُعرَف منها 7 فيروسات تُصيب الإنسان. تتطور بعض فيروسات الكورونا التي تصيب الحيوانات بشكل نموذجي لتصيب الإنسان، وفيروس SARS-CoV-2 هو أحد هذه الفيروسات التي يُعتقد أنّها نشأت من سوق الأطعمة البحرية والحيوانات في الصين.

من المعروف أن SARS-CoV-2 يسبب مرضا رئويا كبيرا ، بما في ذلك الالتهاب الرئوي ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، مع ذلك أثبتت الدراسات العديد من التظاهرات خارج الرئوية ل COVID-19 [1,3] . أشارت الدراسات السريرية والأدبيات الناشئة إلى أن أجهزة الدم والقلب والأوعية الدموية والكلى والجهاز الهضمي والكبد والغدد الصماء والعصبية وطب العيون والأمراض الجلدية يمكن أن تتأثر جميعها (الشكل 2).

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology :

يبدو أن الفيزيولوجيا المرضية لـ SARS–CoV–2 تعتمد على آليات للتعرف على المستقبلات و ذلك بطريقة مماثلة لتلك المستخدمة من قبل الفيروسات التاجية الفتاكة السابقة مثل SARS–CoV، العامل الممرض المسؤول عن وباء السارس عام 2003 [3,4]. يسهل البروتين الشوكي لفيروس كورونا دخول الفيروس إلى الخلايا المستهدفة. تعمل الوحدة الفرعية الشوكية لـ SARS–CoV و SARS CoV–2 على إشراك ACE2)الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2) كمستقبل دخول (الشكل 1). بالإضافة إلى ذلك، يتطلب دخول الخلية تحضير البروتين الشوكي بواسطة بروتياز السيرين الخلوي TMPRSS2 أو البروتيازات الأخرى. مطلوب التعبير المشترك على سطح خلية ACE2 و TMPRSS2 لإكمال عملية الإدخال هذه. بالإضافة إلى ذلك، تعد كفاءة ارتباط الفيروس بـ ACE2 عاملاً رئيسيًا في تحديد قابلية الانتقال، كما هو موضح في الدراسات.

أظهرت الدراسات الحديثة تقاربًا عاليا في ارتباط SARS–CoV–2 بـ ACE2 مقارنةً بـ SARS–CoV بـ ACE2، وهو ما قد يفسر جزئيًا زيادة قابلية انتقال

SARS– CoV [5,6] .

تشمل الآليات الرئيسية التي يُحتمل أن تلعب دورًا في الفيزيولوجيا المرضية لإصابة الأعضاء المتعددة الناتجة عن عدوى SARS–CoV–2 ما يلي: السمية الفيروسية المباشرة، وتلف الخلايا البطانية وما ينتج عنه من التهاب وتخثر، واضطراب الاستجابة المناعية، واختلال تنظيم نظام الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون (RAAS) (الشكل 1). إن الأهمية النسبية لهذه الآليات في الفيزيولوجيا المرضية لكوفيد–19 ليست مفهومة بالكامل حاليًا. في حين أن بعض هذه الآليات، بما في ذلك دخول الفيروس بوساطة ACE2 وتلف الأنسجة، وخلل تنظيم RAAS، قد تكون فريدة من نوعها لـCOVID–19، فإن التسبب في المرض المناعي الناجم عن الإطلاق الجهازي للسيتوكينات واختلالات دوران الأوعية الدقيقة قد يحدث أيضًا بشكل ثانوي للإنتان. .

السمية الفيروسية المباشرة : ينتقل فيروس SARS-CoV-2 بشكل رئيسي من خلال التعرض المباشر أو غير المباشر للجهاز التنفسي. له انتحاء للجهاز التنفسي، نظرًا للتعبير العالي عن ACE2، مستقبل الدخول الخاص به، في أنواع متعددة من الخلايا الظهارية في مجرى الهواء، بما في ذلك الخلايا الظهارية السنخية من النوع الثاني في حمة الرئة [7,8] .يمكن بنجاح اكتشاف فيروس SARS-CoV-2 الحي وmRNA الفيروسي الفرعي المعزول من مجرى الهواء العلوي بواسطة .RT-PCRفي وقت لاحق من مسار المرض، قد يحدث تكاثر الفيروس في الجهاز التنفسي السفلي، والذي يظهر في الحالات الشديدة مثل الالتهاب الرئوي ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة.

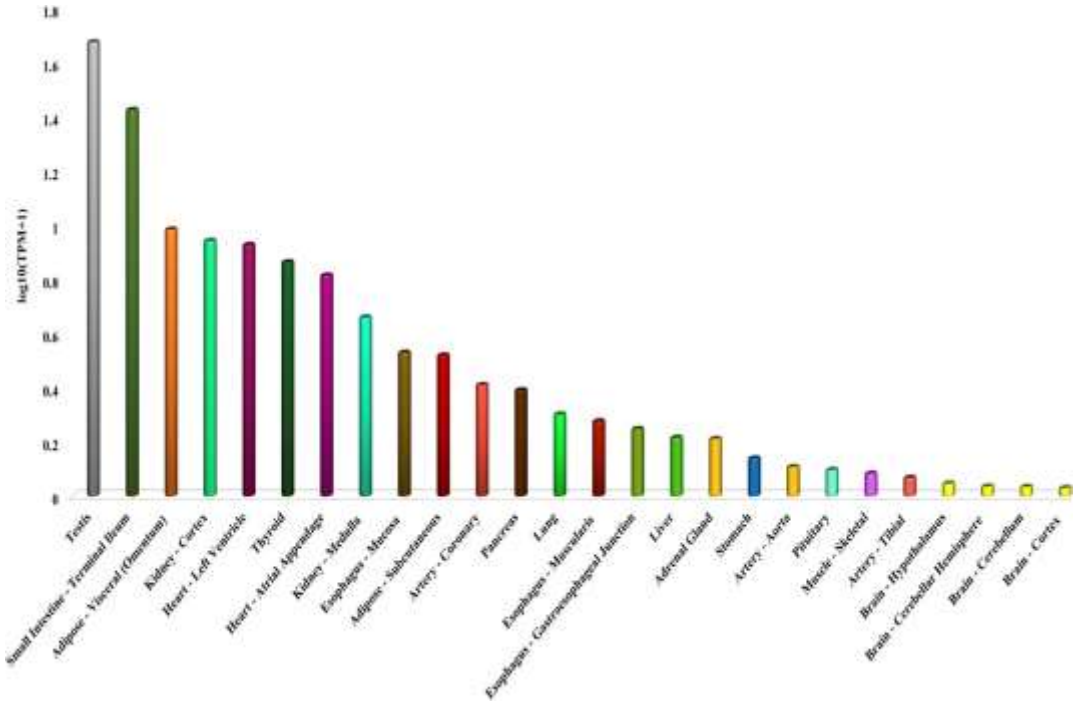
:قامت الدراسات التي تقيم التكاثر الفيروسي لـ SARS-CoV-2 في موقع معين بالجسم بعزل الحمض النووي الريبي الفيروسي من عينات البراز ذات عيارات عالية [9،2] ، وبشكل أقل شيوعًا، من البول والدم [10,12]. أبلغت الدراسات النسيجية المرضية عن توجه عضوي لفيروس SARS-CoV-2 خارج الجهاز التنفسي، بما في ذلك اصابة الكلى[10,12] ، وعضلة القلب[10,13] ، والأنسجة العصبية [10] 1، والبلعوم21 [10]، والجهاز الهضم[14]. بالإضافة إلى ذلك، أكدت دراسات تسلسل الحمض النووي الريبي ((RNAأحادية الخلية التعبير عن ACE2 وTMPRSS2 في الخلايا الظهارية السنخية من النوع الثاني في الرئة، والخلايا الإفرازية الكأسية الأنفية، والخلايا الصفراوية، والخلايا القولونية، والخلايا القرنية المريئية، والخلايا الظهارية المعوية، وخلايا البنكرياس، والأنابيب الكلوية القريبة [10,15,16]. تشير هذه النتائج إلى أن إصابة أعضاء متعددة قد تحدث جزئيًا على الأقل بسبب تلف الأنسجة الفيروسية المباشر. لا تزال آلية انتشار فيروس SARS-CoV-2 خارج الرئة، سواء كانت دموية المنشأ أو غير ذلك.

تلف الخلايا البطانية و الخثار Endothelial cell damage and thromboiation :

يعد تلف الخلايا البطانية بسبب دخول SARS-CoV-2 بوساطة ACE2 والالتهاب اللاحق وتوليد بيئة تخثرية من الآليات الفيزيولوجية المرضية المقترحة الأخرى لكورونا [8,27]

تم إثبات تعبير ACE2 في البطانة الشريانية والوريدية للعديد من الأعضاء، وقد وجدت الدراسات التشريحية المرضية أدلة مجهرية على وجود جزيئات فيروس SARS-CoV-2 في الخلايا البطانية للكلى والرئتين.

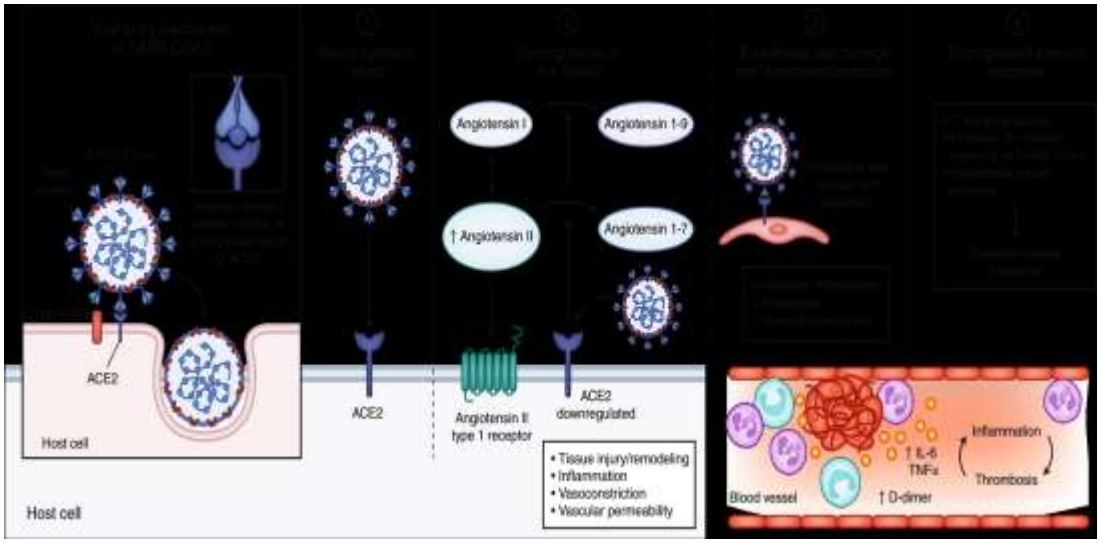
إصابة بطانة الأوعية الدموية بسبب العدوى (تتميز بمستويات مرتفعة من عامل فون ويلبراند) والتهاب بطانة الأوعية الدموية (يتميز بوجود العدلات والبلاعم المنشطة)، الموجود في أسرة الأوعية الدموية المتعددة (بما في ذلك الرئتين والكلى والقلب والأمعاء الدقيقة والكبد) يمكن للمرضى الذين يعانون من كوفيد-19 تحفيز إنتاج مفرط للثرومبين، وتثبيط انحلال الفيبرين، ويؤدي في النهاية إلى ترسب الثرومبين الدقيق واختلال وظائف الأوعية الدموية الدقيقة[27,28,29]



الشكل 1: الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) في خلايا أعضاء الجسم المختلفة).

يمكن أن يؤدي التواصل المتبادل بين الصفائح الدموية والعدلات وتفعيل البلاعم في هذا الإعداد إلى تسهيل مجموعة متنوعة من التأثيرات المسببة للالتهابات، مثل إطلاق السيتوكينات، وتكوين مصائد العدلات خارج الخلية

((NETs، وتكوين الفيبرين و/أو الخثرة الدقيقة) . تعمل الشبكات على إتلاف البطانة بشكل أكبر وتنشيط كل من مسارات التخثر الخارجية ومسارات التخثر الداخلية. وتم اكتشافها بمستويات أعلى لدى المرضى الذين تم إدخالهم إلى المستشفى بسبب كوفيد-19 في دراسة أجراها مركز أكاديمي كبير في الولايات المتحدة الأمريكية (50 مريضًا و30 مشاركًا في المجموعة الشاهدة)، حيث وجد ارتباط شديد مابين فرط اللزوجة بوساطة نقص الأكسجة (بوساط HIF-1العامل المحفز لنقص الأكسجة) و المرض الرئوي ، حيث تبين أنه بعد إصابة الرئة الحادة قد يساهم في حالة التخثر في الاوعية الرئوية الدقيقة. هذا وقد قد تؤدي التأثيرات المباشرة لفيروس كورونا أيضًا إلى خلل في المسارات المؤيدة والمضادة للتخثر.



الشكل 2: الفيزيولوجيا المرضية لكوفيد-19.

يدخل SARS-CoV-2 إلى الخلايا المضيفة من خلال تفاعل بروتينه الشوكي مع مستقبل الدخول ACE2 في وجود (TMPRSS2أقصى اليسار). تشمل الآليات المقترحة لـCOVID-19 الناجم عن الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 (1)تلف الخلايا المباشر بواسطة الفيروس؛ (2) خلل تنظيم RAAS نتيجة لتقليل تنظيم ACE2 المرتبط بدخول الفيروس، مما يؤدي إلى انخفاض انقسام الأنجيوتنسين الأول والأنجيوتنسين II؛ (3) تلف الخلايا البطانية والتهاب و التخثر. و (4) خلل تنظيم الاستجابة المناعية وفرط الالتهاب الناجم عن تثبيط إشارات الإنترفيرون بواسطة الفيروس، واستنزاف الخلايا الليمفاوية التائية، وإنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات، وخاصة IL-6 و TNFα. [4,5]

خلل تنظيم الاستجابة المناعية Dysregulation of the immune response:

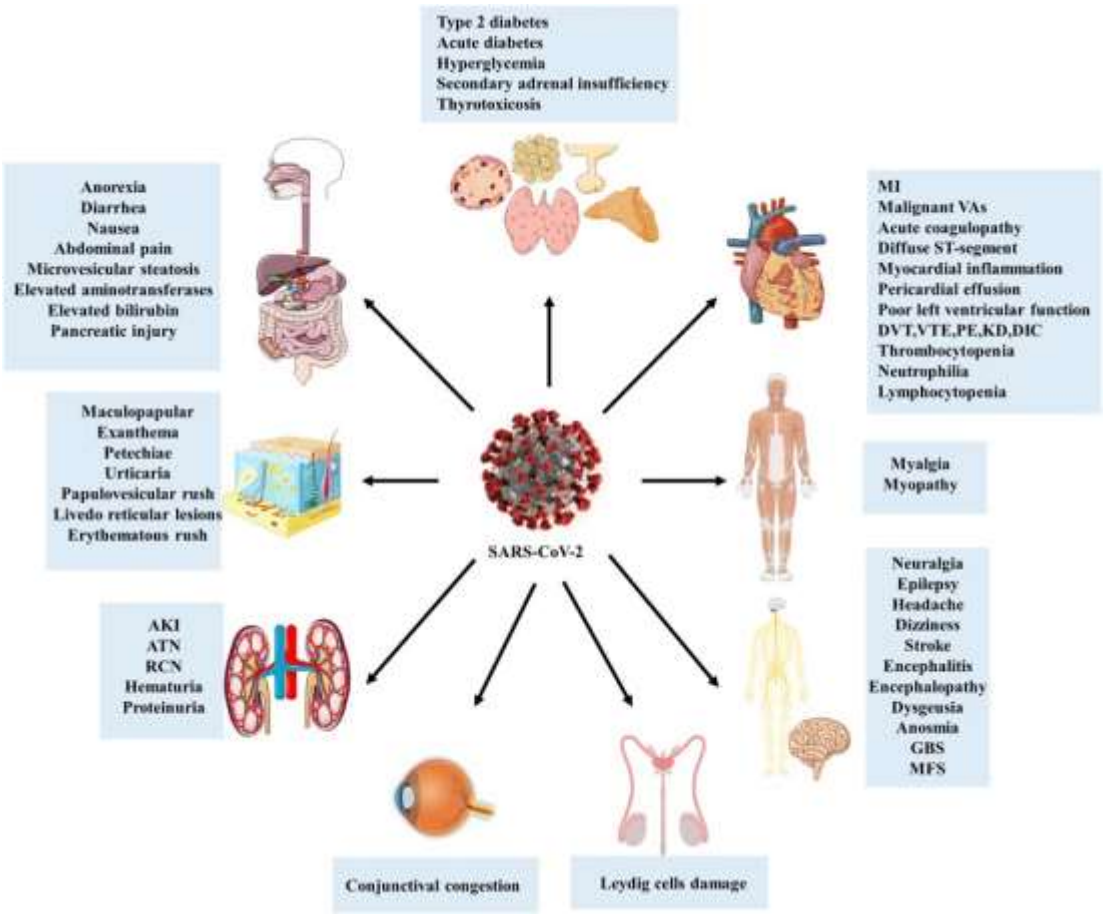
اقترحت الدراسات ما قبل السريرية والبشرية السابقة التي أجريت على فيروسات كورونا البشرية المسببة للأمراض تكاثرًا فيروسيًا سريعًا، وعداء إشارات الإنترفيرون، وتنشيط العدلات والبلاعم الوحيدة الخلية كوسطاء للالتهاب المفرط [30,31] . إن ارتفاع علامات الالتهاب في المصل مثل البروتين التفاعلي C، والفيريتين، ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء، وD–dimer، والفيبرينوجين، ونازعة هيدروجين اللاكتات ينبئ بالمرض الخطير اللاحق والوفيات لدى المرضى المصابين بكورونا (32,33) . تمت مقارنة هذه الأنماط مع كثرة الكريات اللمفاوية الدموية الثانوية – متلازمة تنشيط البلاعم، والتي تم إظهارها سابقًا في العينات المرضية من المرضى الذين ماتوا بسبب الإصابة بفيروس كورونا [34,35] .

كما تم ربط المستويات الأعلى من السيتوكين IL–6 في المصل بتشخيص أسوأ [4,5,36,37] .ووُجد أنها ترتبط بمستويات الفيبرينوجين لدى المرضى الذين يعانون من كوفيد [37,38,39,40] . التجارب السريرية لعلاج كوفيد–19 من خلال استهداف مسار إشارات IL–6 جارية ونأمل في التخفيف من الآثار الضارة لتنشيط هذا المسار. التظاهرات المرتبطة بالجهاز المناعي الموجودة لدى مرضى كوفيد–19، بما في ذلك متلازمة إطلاق السيتوكين.

خلل تنظيم الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون RAAS. Dysregulation of the RAAS:

تشكل الوظائف غير القادرة على التكيف لـ RAAS آلية فيزيولوجية مرضية معقولة أخرى لتلف الأنسجة المرتبطة بعدوى SARS–CoV–2. يتكون RAAS من سلسلة من الببتيدات التنظيمية التي تشارك في العمليات الفسيولوجية الرئيسية للجسم، بما في ذلك توازن السوائل والكهارل، وتنظيم ضغط الدم، ونفاذية الأوعية الدموية، ونمو الأنسجة. ظهر ACE2، وهو أمينوببتيداز مرتبط بالغشاء، كمنظم مضاد قوي لمسار RAAS. يقسم ACE2 الأنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين غير نشط 1–9 ويقسم أنجيوتنسين II إلى أنجيوتنسين 1–7، الذي له خصائص موسع للأوعية الدموية ومضاد للتكاثر ومضاد لليف [41,42,43] . في حين أن الفيزيولوجيا المرضية لـ SARS–CoV–2 قد لا تقتصر حصريًا على المسارات المرتبطة بـ ACE2، فقد يكون لهذه النتائج آثار على التظاهرات السريرية الخاصة بأعضاء معينة لـ) COVID–19الشكل 2).

التظاهرات خارج الصدرية :



الشكل 3: التظاهرات خارج الرئوية للأصابة بكوفيد 19 . (44)

التظاهرات الدموية:

قد تظهر لدى المرضى المصابين بكوفيد-19 خلل وشذوذات في العديد من نتائج الفحوصات المخبرية أو نتائج مخبرية غير طبيعية أو غير منطقية، ويمكن أن يُصابوا بمضاعفات الانصمام الخثاري. سيتم استعراض التظاهرات الدموية لـ COVID-19 وتوضيحها. قلة اللمفاويات، وهي علامة على ضعف المناعة الخلوية، هي نتيجة مخبرية أساسية تم الإبلاغ عنها في 67-90٪ من المرضى الذين يعانون من كوفيد-19، مع ارتباط إنذاري في الغالبية العظمى من الدراسات المنشورة حتى الآن [2،4،26،30و31] . كشفت الدراسات التي فحصت مجموعات فرعية محددة من الخلايا الليمفاوية عن انخفاضات في كل من خلايا CD4 + T70 وخلايا CD8

T5 + لتكون مرتبطة بحالات كوفيد-1971 الشديدة. بالإضافة إلى ذلك، فإن زيادة عدد الكريات البيضاء (خاصة العدلات)، التي تظهر بشكل أقل شيوعًا، هي أيضًا علامة إنذار سلبية [4،5،30] .

يرتبط نقص الصفيحات، على الرغم من كونه خفيفًا في كثير من الأحيان (في 5-36٪ من حالات القبول)، بنتائج أسوأ للمرضى [36،37،45] .يتميز اعتلال التخثر المرتبط بـCOVID-19 بمستويات مرتفعة من D-dimer والفيبرينوجين، مع تشوهات طفيفة في زمن البروثرومبين، وتنشيط زمن الثرومبوبلاستين الجزئي، وعدد الصفائح الدموية في المرحلة الأولية من العدوى. تم ربط المستويات المرتفعة من D-dimer عند القبول (المبلغ عنها في ما يصل إلى 46٪ من المرضى في المستشفى) والزيادة الطولية أثناء الاستشفاء بأسوأ معدل وفيات في COVID-192 [.23،24،34،35،5،4].

تم الإبلاغ عن مضاعفات التخثر لأول مرة في وحدات العناية المركزة (في الصين[36] , وهولندا [37] في ما يصل إلى 30٪ من المرضى. هناك أيضًا أدلة ناشئة على حدوث تجلط الدم في القسطرة الوريدية والدوائر خارج الجسم، وأحداث انسداد الأوعية الدموية الشريانية، بما في ذلك احتشاء عضلة القلب الحاد ((MI، ونقص تروية الأطراف الحادة، والسكتة الدماغية، لدى الأشخاص المصابين بشدة في الدراسات.

من الولايات المتحدة الأمريكية وإيطاليا وفرنسا 78-82. أبلغت دراسات لاحقة من فرنسا وإيطاليا أيضًا عن معدلات عالية من أحداث الانصمام الخثاري لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة مع كوفيد-19 (17-22%) على الرغم من حصولهم على مضادات تخثر الدم الوقائية 83،80-85. في الواقع، في مجموعة مكونة من 107 مرضى تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة ذات المركز الواحد المصابين بكوفيد-19، كانت معدلات الإصابة بالصمات الرئوية أعلى بشكل ملحوظ من معدلات المرضى الذين تم إدخالهم إلى نفس وحدة العناية المركزة خلال نفس الفترة الزمنية في عام 2019 (20.6% مقابل 6.1%) على التوالي[42] . علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات الصغيرة المتعددة التي تم فيها فحص المرضى المصابين بأمراض خطيرة مع كوفيد-19 بشكل روتيني بحثًا عن أمراض التخثر، معدلات عالية من مضاعفات التخثر لدى هؤلاء المرضى

تتراوح بين 69% إلى 85% على الرغم من الوقاية من الخثرات [46,47,48] . يمكن أن يساعد التباين في أنظمة الوقاية من التجلط وجداول الفحص في تفسير هذا الاختلاف في معدلات الأحداث عبر الدراسات المنشورة.

التظاهرات القلبية الوعائية :

تم الإبلاغ عن العديد من التظاهرات القلبية الوعائية لكوفيد-19. يتم عرض التظاهرات السريرية والاعتبارات الطبية (التدابير والإجراءات العلاجية) المتعلقة بنظام القلب والأوعية الدموية. يمكن أن يسبب SARS-CoV-2 عقابيل مباشرة على القلب والأوعية الدموية وعقابيل غير المباشرة على القلب والأوعية الدموية ، بما في ذلك إصابة عضلة القلب، ومتلازمات الشريان التاجي الحادة ((ACS، واعتلال عضلة القلب، والقلب الرئوي الحاد، وعدم انتظام ضربات القلب، والصدمة القلبية، بالإضافة إلى مضاعفات التخثر المذكورة أعلاه[47,48,49].

حدث في 20-30% من المرضى المصابين بكوفيد-19 في المستشفى، مع معدلات أعلى (55%) بين أولئك الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية الموجودة مسبقًا. ارتبط ارتفاع وتيرة وحجم ارتفاعات التروبونين لدى المرضى في المستشفى بمرض أكثر خطورة ونتائج أسوأ. أن انتشار اعتلال عضلة القلب البطيني في مرضى كوفيد-19 الشديد يمكن أن يكون مرتفعًا. في دراسة متعددة الجنسيات، وُجد أن 34.5% من المرضى الذين تم إدخالهم إلى وحدات العناية المركزة يعانون من خلل في وظيفة البطين الأيسر و/أو الأيمن[84].

بالنسبة لفشل البطين الأيمن المعزول، أظهرت الدراسات أن هذا النوع من الفشل شائع بين المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 الشديد. في دراسة أجريت في تشيلي، وُجد أن 39% من المرضى الذين تم تهويتهم ميكانيكيًا يعانون من توسع البطين الأيمن، و14% منهم يعانون من اعتلال القلب الرئوي الحاد[85].(ACP)

أظهرت دراسة أخرى أن 28% من المرضى الذين يعانون من التهاب رئوي ناتج عن كوفيد-19 والذين تم تهويتهم ميكانيكيًا يعانون من توسع شديد في البطين الأيمن، وكان هذا مرتبطًا بزيادة معدل الوفيات.[86] تنتشر أيضًا حالات عدم انتظام ضربات القلب، بما في ذلك الرجفان الأذيني الجديد، وحصار القلب، وعدم انتظام ضربات القلب البطيني، حيث تحدث في 17% من المرضى في المستشفى و44% من المرضى في وحدة العناية المركزة في دراسة أجريت على 138 مريضًا من ووهان، الصين. في مجموعة متعددة المراكز بمدينة

نيويورك، كان 6% من 4250 مريضًا مصابًا بكوفيد-19 قد طال أمد فترة) QTcفترة QT المصححة؛ >500 مللي ثانية) في وقت القبول.

ومن بين 393 مريضًا مصابًا بكوفيد-19 من مجموعة منفصلة من مدينة نيويورك، كان عدم انتظام ضربات القلب الأذيني أكثر شيوعًا بين المرضى الذين يحتاجون إلى تهوية ميكانيكية مقارنة بأولئك الذين لم يفعلوا ذلك (17.7% مقابل 1.9%)68. تظهر التقارير الواردة من لومباردي، إيطاليا، زيادة بنسبة 60٪ تقريبًا في معدل السكتة القلبية خارج المستشفى خلال جائحة كوفيد-19 لعام 2020 مقارنة بفترة زمنية مماثلة في عام 2019، مما يشير إلى أن المسببات هي إما كوفيد-19 أو غيرها من الأمراض غير المعالجة بسبب إحجام المرضى عن طلب الرعاية[50,51,54].

التظاهرات الكلوية:

قد تظهر على نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من أعراض حادة لمرض كوفيد-19 علامات القصور الكلوي .

تعد الاذية الكلى الحادة (AKI)من المضاعفات المتكررة لـCOVID-19 وترتبط بالوفيات. في الصين، تراوحت حالات الإصابة بالقصور الكلوي الحاد المبلغ عنها لدى المرضى المصابين بكوفيد-19 في المستشفى من 0.5% إلى 29% [45،2،4،5] وحدثت خلال متوسط 7-14 يومًا بعد القبول. أفادت دراسات من الولايات المتحدة الأمريكية عن معدلات أعلى بكثير من الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي. في دراسة أجريت على ما يقرب من 5500 مريض تم إدخالهم مصابين بـCOVID-19 في نظام مستشفيات مدينة نيويورك، حدثت القصور الكلوي الحاد في 37%، مع 14% من المرضى الذين يحتاجون إلى غسيل الكلى. تم تشخيص إصابة حوالي الثلث بالتهاب المفاصل الروماتويدي خلال 24 ساعة من القبول في هذه الدراسة. وتجدر الإشارة إلى أن هذه المعدلات أعلى بكثير من تلك التي تم الإبلاغ عنها خلال وباء السارس. [46]

من بين 257 مريضًا تم إدخالهم إلى وحدات العناية المركزة في دراسة من مدينة نيويورك، تلقى 31% منهم العلاج بتحال الكلى [47,48] . علاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن تطور بيلة دموية لدى ما يقرب من نصف

المرضى المصابين بكوفيد [48,49,50] , كما تم الإبلاغ عن بيلة بروتينية لدى ما يصل إلى 87% من المرضى المصابين بأمراض خطيرة المصابين بكوفيد [19,53,54]. يعد فرط بوتاسيوم الدم والحماض من الاضطرابات الشاردية الشائعة المرتبطة بارتفاع معدل دوران الخلايا في المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 [52,56,57]. كما تم الإبلاغ بشكل متزايد عن كوفيد-19 بين المرضى الذين يعانون من مرض الكلى في المرحلة النهائية ومتلقي زراعة الكلى، مع معدلات وفيات أعلى من تلك التي شوهدت في عموم السكان (58,59,60) .

التظاهرات الهضمية:

قد يسبب كوفيد-19 أعراضًا هضمية لدى بعض المرضى ,حيث تراوحت نسبة حدوث التظاهرات المعدية المعوية من 12% إلى 61% لدى المرضى المصابين بكوفيد[60,63.64] .

قد تترافق أعراض الجهاز الهضمي مع مدة أطول من المرض ,ومع بزيادة معدل الوفيات [62] . في مراجعة بحثية أجريت لـ 29 دراسة (معظمها من الصين)، تم تسجيل معدل انتشار كل عرض على حدة ، من فقدان الشهية (21٪)، والغثيان و/أو القيء (7٪)، والإسهال (9٪). %)، وألم في البطن (3%) [65]. وفي دراسة أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية، تم الإبلاغ عن ارتفاع معدل انتشار هذه الأعراض (فقدان الشهية بنسبة 34.8%؛ والإسهال بنسبة 33.7%؛ والغثيان بنسبة 26.4%) [66] .

نادراً ما لوحظ نزيف الجهاز الهضمي في هذه الدراسة، على الرغم من وجود عوامل الخطر التقليدية، بما في ذلك التهوية الميكانيكية لفترات طويلة، نقص الصفيحات، أو تدابير منع التخثر الوقائية من إعطاء مضادات التخثر الوقائية.

التظاهرات الكبدية الصفراوية:

يمكن ملاحظة علامات اعتلال الكبد الصفراوي لدى المرضى الذين يعانون من أعراض حادة لـCOVID-19.

في المرضى المصابين ب كوفيد-19، يُلاحظ نمط إصابة الخلايا الكبدية في 14-53% من المرضى في المستشفى[67,68,69] . عادة ما تكون الناقلات الأمينية مرتفعة ولكنها تظل أقل من خمسة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي[69] . في حالات نادرة، تم الإبلاغ عن التهاب الكبد الحاد الوخيم [69,70]. أفادت مراجعة منهجية

حديثة، شملت 12 دراسة، بأن معدل انتشار تشوهات وظائف الكبد بلغ 19%. (فاصل الثقة 95%، 9–32%) مع ارتباط بخطورة المرض. تم أيضًا ربط البيليروبين المرتفع عند دخول المستشفى بحدة المرض وتطوره إلى مرض خطير في بعض [71,72]، على الرغم من أن ارتباط التغيرات الطولية في البيليروبين مع متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الطويلة الأمد غير واضح حاليًا قد تؤدي عدوى SARS–CoV–2 إلى إصابة الكبد من خلال آليات مختلفة بما في ذلك السمية الفيروسية المباشرة، يمكن أن تؤدي عدوى SARS–CoV–2 إلى استجابة مناعية مفرطة، مما يؤدي إلى إطلاق سيل من السيتوكينات التي يمكن أن تلحق الضرر بالكبد(عاصفة السيتوكونين)، وزيادة الضغط الأذيني الأيمن وإعاقة العود الوريدي الذي يؤدي إلى تلف الكبد. يمكن اكتشاف إصابات الكبد هذه عن طريق المستويات غير الطبيعية من ناقلة أمين الألانين، ناقلة أمين الأسبارتات، ترانسفيراز جاما جلوتاميل، الفوسفاتيز القلوي، والأحماض الدهنية الحرة وفقًا لتحليل المصل.

المتلازمة التهابية متعدد الأجهزة في سياق كوفيد-19

مُتلازمة الالتهاب مُتعدد الأجهزة في الأطفال:(MIS–C) هي حالة نادرة وخطيرة تُصيب الأطفال والمُراهقين بعد إصابتهم بفيروس كورونا(SARS–CoV–2) ، حتى لو كانت الإصابة خفيفة أو بدون أعراض. وتتميز بالتهاب شديد يؤثر على أجهزة متعددة في الجسم. وقد تُهدد الحياة إذا لم تُعالج بسرعة.

الأعراض السريرية والعلامات: وتكون الأعراض الشائعة :الحمى(100%) ، ومشاكل هضمية: مثل آلام في البطن، إسهال، إقياء (تُصيب ما نسبته 70–80% من الحالات).

آلام البطن أو الإسهال (73.7%)، والتقيؤ (68.3%) .[73]

و تغيرات في الشفاه أو الفم: مثل جفاف وتشقق الشفتين، واحمرار وتورم اللسان (شائع).

الأعراض القلبية: ضعف وظيفة البطين الأيسر (32%)، وخلل في الدورة الدموية (26%)[73] .

طفح جلدي: يظهر في مُعظم الحالات واحمرار العينين: لتهاب الملتحمة، شائع. و تورم في اليدين والقدمين: شائع. بالإضافة إلى هذه الأعراض، قد يُعاني بعض الأطفال من ضيق في التنفس، ألم في الصدر، صداع، دُوار، تضخم الغدد الليمفاوية، وانخفاض ضغط الدم.

الفحوصات المخبرية والتشخيص :لا يوجد اختبار مُحدد لتشخيص .MIS-C يعتمد التشخيص على الأعراض السريرية، بالإضافة إلى بعض الفحوصات، مثل:

- فحوصات الدم: تُظهر ارتفاعاً في مُشعرات الالتهابية مثل(CRP, ESR ، بالإضافة إلى تغيرات في تعداد خلايا الدم).
- تخطيط صدى القلب: قد يُظهر ضعفاً في وظائف القلب.
- الأشعة السينية للصدر: قد تُظهر وجود التهاب في الرئتين.
- الفحوصات المخبرية: ارتفاع في مؤشرات الالتهاب مثل بروتين سي التفاعلي(CRP) ، البروكالسيتونين (PCT)، معدل ترسيب كريات الدم الحمراء(ESR) ، الفيريتين، الإنترلوكين-6(IL-6) ، وD-dimer.
- الفحوصات القلبية: تخطيط صدى القلب يظهر خللاً في وظيفة البطين الأيسر في 45.1% من الحالات.

قد يحتاج بعض الأطفال إلى رعاية مُركزة، وخاصةً الذين يُعانون من مُضاعفات قلبية أو تنفسية شديدة.

وتبقى متلازمة الالتهابية متعدد الأجهزة في الأطفال هي حالة خطيرة ترتبط بـ COVID-19 وتتطلب تشخيصًا وعلاجًا سريعًا. على الرغم من أن معظم الأطفال يتعافون، إلا أن المتابعة طويلة الأمد ضرورية لفهم المضاعفات المحتملة.

وتعتبر MIS-C نادرة نسبياً، حيث تُصيب أقل من 1% من الأطفال المُصابين بكوفيد-19. مُعظم الأطفال المُصابين يتعافون تماماً مع العلاج، مع مُعدلات وفيات مُنخفضة (أقل من 2%).

التظاهرات العصبية :

هناك أدلة متزايدة على وجود مضاعفات عصبية لكوفيد-19.

على غرار السارس ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية، تم وصف التظاهرات العصبية المتعددة لكوفيد-19. ووجد تحليل لـ 214 مريضًا يعانون من أعراض حادة لكوفيد-19 أن الأعراض العصبية حدثت لدى 36% من المرضى[74].

تمت ملاحظة عدد من الأعراض العصبية الخفيفة غير المحددة لدى مرضى كوفيد-19 في المستشفى، بما في ذلك الصداع (8-42%)، والدوخة (12%)، وألم العضلات و/أو التعب (11-44%)، وفقدان الشهية (40%). فقدان حاسة الشم (5٪). [69,75]

تظهر التظاهرات الأكثر خطورة لكوفيد-19 بشكل سكتة دماغية حادة شريانية أو وريدية مختلفة (في ما يصل إلى 6% من المصابين بمرض شديد)[81]، أن (8-9%) من المرضى يعانون من بعض التغيرات في حالتهم العقلية، والتي يمكن أن تتراوح من صعوبة طفيفة في التركيز إلى فقدان الوعي بشكل كامل. [76,77]. كما تم الإبلاغ عن اعتلال الأعصاب الالتهابي الحاد المزيل للميالين (متلازمة غيلان باريه) لدى بعض المرضى. بالإضافة إلى ذلك، تم وصف التهاب السحايا والدماغ 79، ومتلازمة اعتلال الدماغ الخلفي النزفي القابل للعكس

التهاب الدماغ النخري الحاد (ANE) هو حالة عصبية مدمرة يمكن أن تحدث بعد مجموعة متنوعة من العدوى الجهازية، بما في ذلك COVID-19. يتميز ANE بظهور سريع وتطور حاد، وغالبًا ما يتضمن تغييرات في الوعي، ونوبات صرع، وعجز عصبي بؤري. في سياق COVID-19، تم توثيق حالات ANE مع إصابة جذع الدماغ والعقد القاعدية. [81,82,83]

ظهر لفيروس SARS-CoV والفيروس التاجي الذي يسبب متلازمة الشرق الأوسط التنفسية قدرات معروفة على التوغل العصبي. الغزو الفيروسي المباشر للحمة العصبية هو أشيع الاحتمالات . يمكن لـ SARS-CoV-2 الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي عبر الغشاء المخاطي للأنف، والصفيحة المصفوية، والبصلة الشمية أو عبر النقل الراجع. تُظهر الخلايا الظهارية الأنفية بأعلى مستويات لمستقبلاتACE2 ل (SARS-CoV-2) في الشجرة التنفسية , قد يكون هذا هو السبب في أعراض تغير حاسة التذوق أو الشم التي يتم الإبلاغ عنها بشكل متكرر بأثر رجعي لدى غالبية المرضى الخارجيين المصابين بكوفيد19)[76].

التظاهرات الجلدية :

تم الإبلاغ عن التظاهرات الجلدية لكوفيد-19 لأول مرة في دراسة رصدية أحادية المركز في إيطاليا، مع تكرار بنسبة 20% في المرضى في المستشفى الذين ليس لديهم تاريخ من التعرض للأدوية في الأسبوعين السابقين .[76,77]. ما يقارب 44٪ من المرضى لديهم أصابة جلدية عند بداية المرض، في حين أن المرضى الباقين أصيبوا بها خلال فترة مرضهم. وتشمل التظاهرات الجلدية طفح حمامي، شرى، وحويصلات.

يجب دائمًا تقييم التعرض للأدوية والارتباط الزمني مع هيدروكسي كلوروكين وريمديسيفير وتوسيليزوماب والأدوية التجريبية الأخرى قبل أن تعزى أي آفة جلدية إلى العدوى الفيروسية. تشمل الآليات المحتملة للمظاهر الجلدية المرتبطة بـCOVID-19 استجابة فرط الحساسية المناعية لـ SARS-CoV-2 RNA، ومتلازمة إطلاق السيتوكين، وترسب الثرومبين ، والتهاب الأوعية الدموية [77] .أظهرت خزعة الآفات الجلدية الطرفية ارتشاحًا لمفاويًا منتشرًا وكثيفًا، بالإضافة إلى علامات التهاب بطانة الأوعية الدموية. وقد شوهدت في بعض الأحيان خثرات دموية صغيرة في أوعية الأدمة[77].

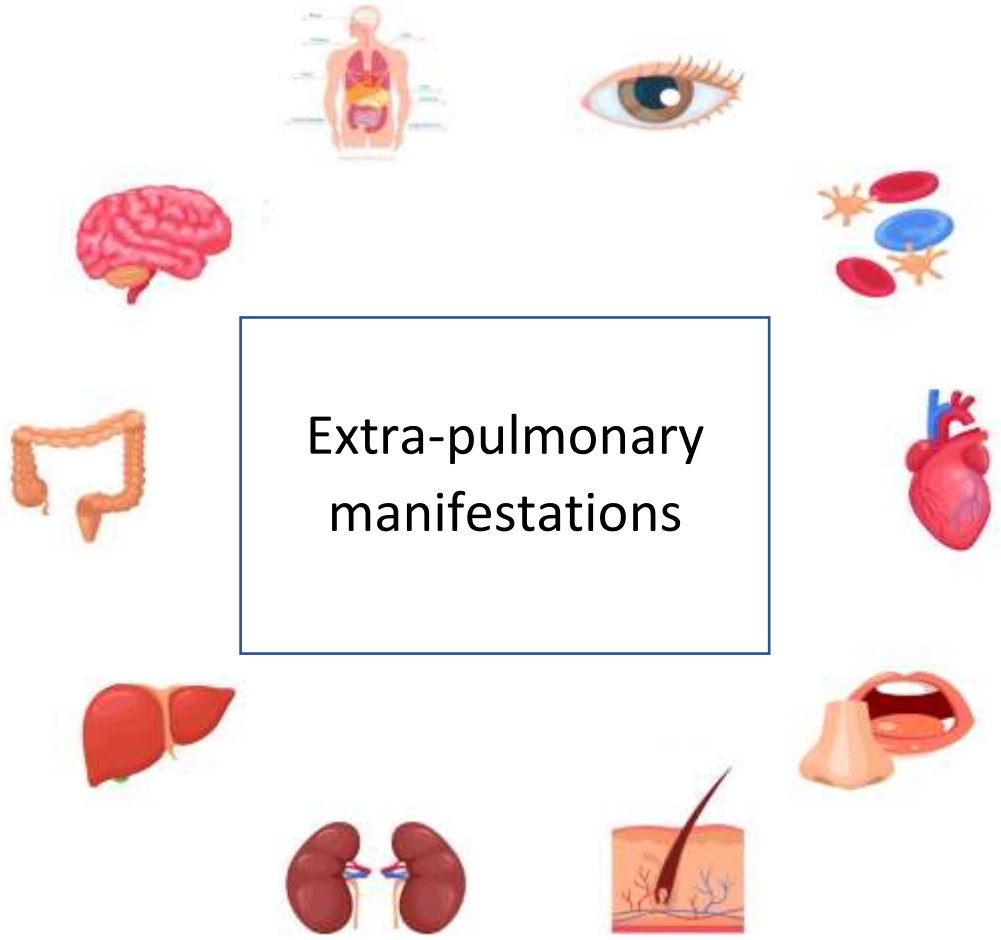
اعتبارات خاصة للأطفال المصابين كوفيد19.

:في مراجعة أجريت على أطفال مصابين بكوفيد-19 أبلغ عنها المركز الصيني لمكافحة الأمراض والوقاية منها، كان أقل من 1% من المرضى أصغر من 10 سنوات. في دراستين بأثر رجعي من الصين، على أكثر من 1000 مريض أطفال مصابين بكوفيد-19، كان غالبية المرضى يعانون من مرض خفيف أو متوسط، واحتاج 1.8% فقط منهم إلى دخول وحدة العناية المركزة، مع الإبلاغ عن حالتي وفاة [78] .,

ومع ذلك، فإن مجموعة كبيرة من وحدات العناية المركزة للأطفال في أمريكا الشمالية، احتاج 38% من 48 طفلًا مصابًا بأمراض خطيرة إلى تهوية غازية، مع معدل وفيات داخل المستشفى قدره 4.2% [71] .

في المرحلة اللاحقة من الوباء، سلط الأطباء في أوروبا والولايات المتحدة الضوء على تقارير عن أطفال أصحاء أصيبوا بصدمة التهابية حادة لها سمات مشابهة لتلك الخاصة بمرض كاواساكي غير النمطي أو متلازمة الصدمة السمية. تم التعرف على هذه المتلازمة على أنها متلازمة الالتهابات المتعددة الأجهزة لدى الأطفال

((MIS-Cوتم تعريفها على النحو التالي: شخص يقل عمره عن 21 عامًا يعاني من الحمى، ودليل مختبري على الالتهاب، ودليل على مرض شديد سريريًا يتطلب دخول المستشفى، مع إصابة أجهزة متعددة (اثنتين أو أكثر) تورط الأعضاء في ظهور العدوى الحالية أو الحديثة بفيروس .SARS-CoV-2إذا لم يتم علاجه، يمكن أن يؤدي مرض كاواساكي إلى أم دم تاجية لدى 25٪ من المرضى.[79,80]



الشكل 4: ملخص وانتشار المظاهر خارج الرئة لكوفيد-19 لدى الأطفال.

الباب الثاني: القسم العملي

الفصل الأول

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

المقدمة:

تنتمي الفيروسات التاجية إلى فصيلة الكوراناويات المستقيمة ضمن رتبة الفيروسات العشية، وهي فيروسات مغلفة مع جينوم حمض ريبي نووي وحيد الطاق موجب الاتجاه. وتصنف إلى أربعة أنماط: ألفا وبيتا (ويطلق عليها اسم الفيروسات التاجية البشرية لأنهما يصيبان الإنسان) ودلتا وغاما ويصيبان الطيور بشكل أساسي.

وظهر هذا الوباء لأول مرة في كانون الأول عام 2019 على شكل حالات ذات رئة غير مفسّرة في الصين ثم انتشر بشكل واسع في جميع أنحاء العالم، وفي السابع من كانون الثاني عام 2020 تم عزل النمط الجديد من الفيروسات التاجية وهو الفيروس التاجي نمط 2 المسبب لمتلازمة العسرة التنفسية الحادة (SARS-Co-2) Sever Acute Respiratory Syndrome – Corona virus-2 وسمي المرض بمرض كوفيد 19 (Covid – 19).

ينتقل الفيروس بشكل أساسي عبر القطيرات التنفسية، كما ينتقل من خلال التماس وعبر الطريق الهضمي، ويوجد دلائل على استمرار وجوده في البراز، إضافة للمفرزات الأنفية لعدة أسابيع بعد التشخيص مما يشكل تحدٍ لضبط ومنع انتشار العدوى.

من بداية انتشار الوباء كانت إصابة الأطفال نادرة نوعاً ما ولكن مع الانتشار السريع للمرض ازدادت الإصابة لديهم تدريجياً ولكنها لا تزال أقل بشكل واضح من البالغين.

وقد يفسر ذلك بأنهم أقل تعرضاً لمصادر العدوى، كما أن أغلب الإصابات لديهم لا عرضية أو خفيفة إضافة إلى دور اللقاحات التي تُعطى في الطفولة الباكرة وخاصة لقاح المستدميات النزلية والمكورات الرئوية والتي تعزز فعالية الجهاز المناعي لديهم وأيضاً عدد وألفة مستقبلات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين 2 والتي تعتبر المستقبل الأساسي للفيروس في الخلايا البشرية تكون أقل وتزداد مع التقدم بالعمر.

تتواجد هذه المستقبلات في العديد من الخلايا منها برانشيم الرئة، الكلية، الكبد، البنكرياس، الأمعاء الدقيقة، الخصية، بطانة الأوعية، الجهاز العصبي (الخلايا العصبية والخلايا غير العصبية (الخلايا الكوكبية والخلايا قليلة التغصنات)) في عدة مناطق من خلايا الدماغ مثل القشر الدماغي – الجسم المخطط – الضفائر المشيمية – المهاد – البصلة الشمية – الشق الصدغي الأوسط – التلفيف الحزامي – جذع الدماغ – الغدة النخامية.

هدف البحث:

دراسة نسبة التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة ب كوفيد 19 في مشفى الأطفال الجامعي و مقارنة نتائج الدراسة مع الدراسات العالمية .

أهمية البحث:

تكمن أهمية هذا البحث في إثراء المحتوى الطبي العلمي بتسليط الضوء على شيوع التظاهرات السريرية خارج الصدرية للإصابة ب كوفيد 19 عند الأطفال مما يساهم في وضع التوصيات والمقترحات المتعلقة بعلاج هذا المرض وتحسين نمط حياة المرضى.

تساؤلات البحث:

الأساسي:

- ما هي التظاهرات خارج الصدرية لدى مرضى COVID 19 ؟
- ماهي نسب شيوع هذه التظاهرات؟

الثانوي:

- مقارنة نتائجنا مع الدراسات العالمية؟
- ووضع بروتوكول تشخيصي علاجي مناسب؟

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة تحليلية حشدية راجعة (A retrospective cohort analytical study).

وذلك على الأطفال المثبتة إصابتهم بمرض كوفيد 19 من خلال اختبار تفاعل البوليمراز المتسلسل على مسحة أنفية بلعومية PCR أو أجسام مضادة للكوفيد 19 (بناء على توصيات FDA)، والمقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة تحليلية حشدية راجعة (A retrospective cohort analytical study).

طريقة البحث:

سنقوم بدراسة تحليلية حشدية راجعة تتضمن جميع الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال والذين شخص لهم إصابة بفيروس COVID 19 وكان لديهم تظاهر خارج صدري للإصابة في الفترة الزمنية في الفترة الممتدة ما بين (1 /1/ 2020) وحتى (2022/12/31) .

سوف تتم الدراسة من خلال إملاء الاستمارة التالية التي تتضمن الكثير من المعطيات منها :

العمر– تاريخ التشخيص – تاريخ العلاج – التظاهرات السريرية (هضمية، قلبية، عصبية،جلدية. .....) .

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير القبول والاستبعاد:

شملت معايير القبول:

- جميع الأشخاص المشخص لهم Covid مثبت باختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل على مسحة أنفية بلعومية PCR أو أجسام مضادة للكوفيد 19 والمقبولين **في قسم العزل الخاص** بمرض كوفيد 19 في مشفى الأطفال الجامعي.
- العمر منذ الولادة وحتى عمر 13 سنة وهو السن القانوني للقبول في مشفى الأطفال.

وشملت معايير الاستبعاد:

- شك اصابة مع PCR سلبي أو أضداد سلبية.
- الأطفال المؤكدة إصابتهم ولكن غير المقبولين في مشفى الأطفال

الفصل الثالث: استبيان البحث

استمارة تقييم مريض covid 19 مقبول في مشفى الأطفال		
الاسم :	الجنس :	تاريخ الولادة :
العمر عند التشخيص:	رقم الاضبارة:	رقم العينة :
تاريخ القبول:	العنوان :	رقم الهاتف :
تاريخ التخريج:		

التظاهرات السريرية لمريض covid 19			
الاعراض القلبية :			
التهاب عضلة قلبية :	نعمالا	قصور بطين أيسر:	نعمالا
التهاب تامور:	نعمالا	أم دم إكليلية:	نعمالا
الاعراض الهضمية :			
غثيان	نعمالا	اقياء	نعمالا
اسهال	نعمالا	ألم بطني حاد	نعمالا
الاعراض العصبية:			
التهاب دماغ	نعمالا	صداع:	نعمالا
الاختلاجات :	نعمالا	نشبةstroke	نعمالا
الاعراض الجلدية :			
احتقان ملتحمة:	نعمالا	لسان الفريز:	نعمالا
وذمة يدين وقدمين:	نعمالا	طفح وجني:	نعمالا
اعراض أخرى:			
إصابات اقفارية:	نعمالا	إصابة كلوية حادة:	نعمالا
صمة رئوية :	نعمالا	حماض سكري:	نعمالا

الباب الثالث: نتائج البحث Results

النتائج والمناقشة

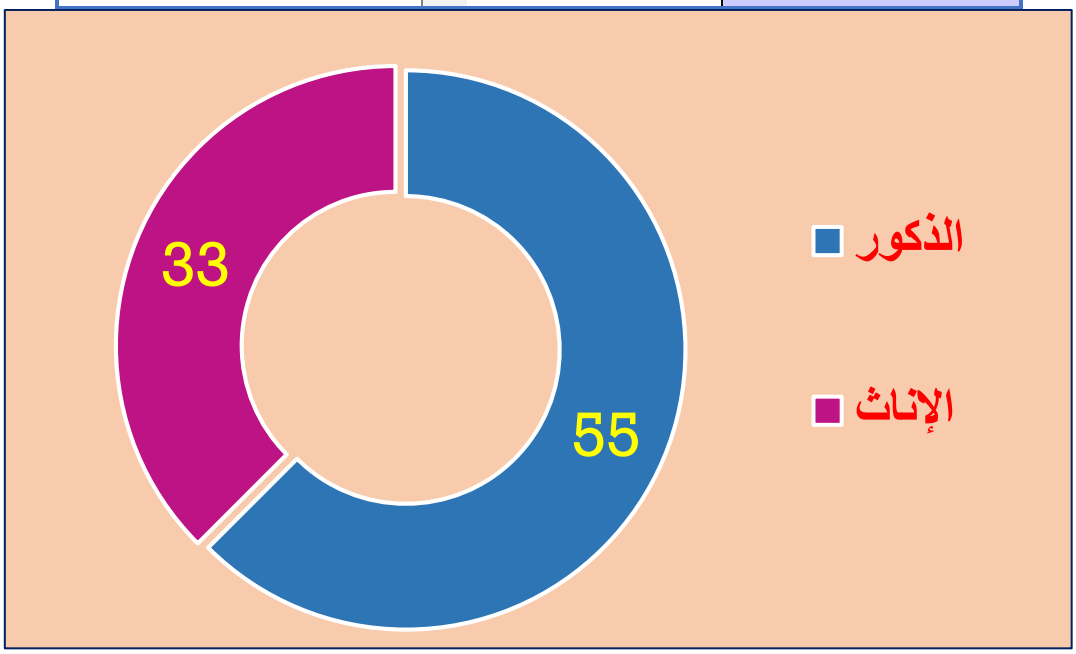
بلغ عدد مرضى الدراسة 88 مريضاً من الأطفال المصابين بكوفيد-19 حيث تم رصد التظاهرات والاختلاطات غير الصدرية لديهم.

1-توزع الحالات حسب الجنس:

أظهرت الدراسة أن نسبة الذكور المصابين بكوفيد-19 والذين يعانون من مضاعفات و أعراض أعلى من الإناث (62.5% مقابل 37.5%).

الجدول1 : توزع الحالات حسب الجنس.

الجنس	تكرار	نسبة مئوية
الذكور	55	62.5%
الإناث	33	37.5%
المجموع	88	٪100



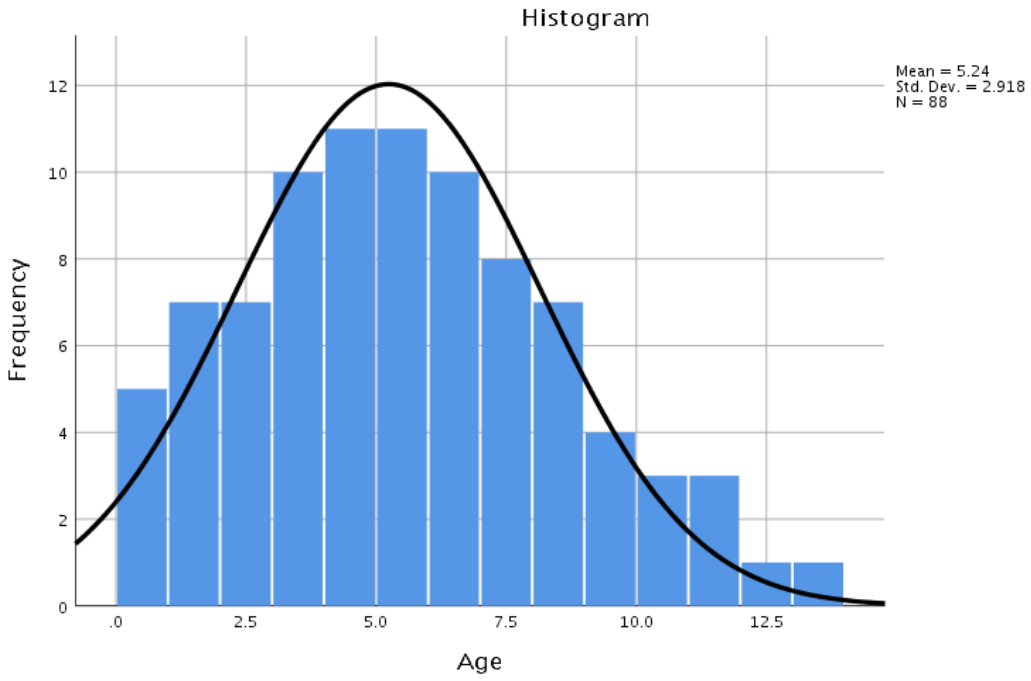
المخطط 1: توزع الحالات حسب الجنس.

2-توزع الحالات حسب الفئة العمرية:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين6أشهر و13 سنة، وبلغ المتوسط 5.24 بانحراف معياري 2.92 سنة، والمنوال 5.05 ، والوسيط 6.0

الجدول 2: توزع الحالات حسب الفئة العمرية.

Statistics		
Age		
N	Valid	88
	Missing	0
Mean		5.241
Median		5.045[a]
Mode		6.0
Std. Deviation		2.9179
Variance		8.514
Minimum		.5
Maximum		13.0
a. Calculated from grouped data.		



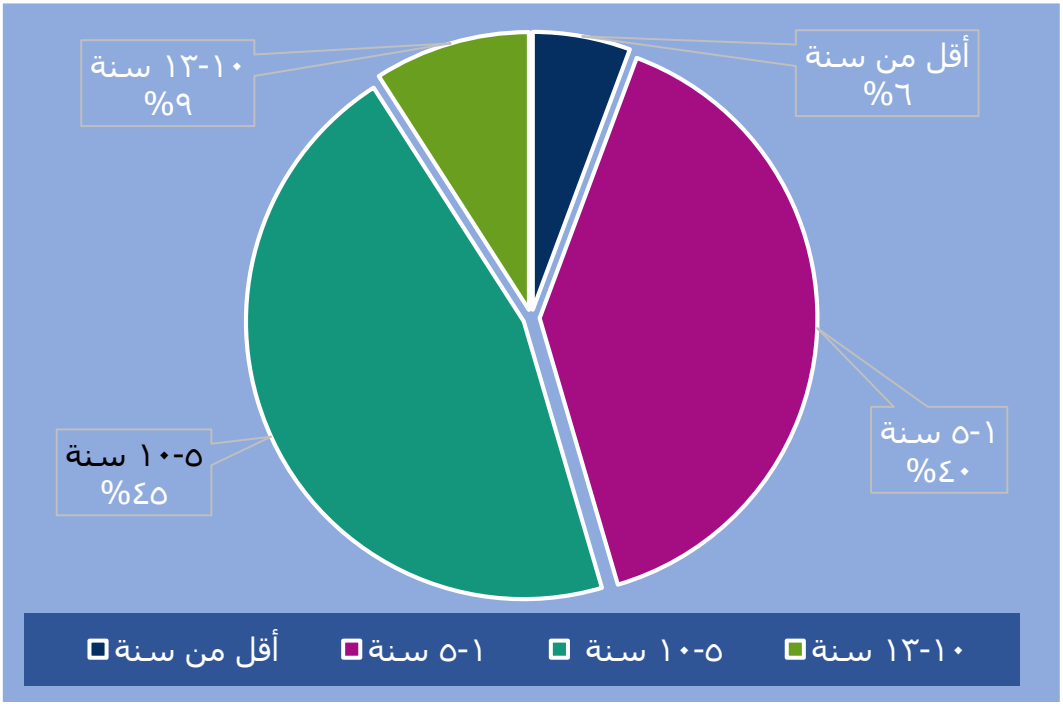
المخطط 2: توزع العينة حسب العمر.

تراوحت أعمار الأطفال المشاركين في الدراسة بين 6 أشهر و 13 سنة، وكان متوسط أعمارهم 5.24 سنة. الفئة العمرية الأكثر إصابة كانت بين سنة و 10 سنوات.

الجدول 3: توزع الحالات حسب الفئة العمرية.

الفئة العمرية	العدد والنسبة
أقل من 1 سنة	5 (5.68%)
1-5 سنوات	35 (39.77%)
5.1-10 سنوات	40 (45.45%)
10.1-13 سنة	8 (9.09%)
المجموع	88 (100%)
المتوسط (سنة) ±SD	5.241±2.91

SD: الانحراف المعياري



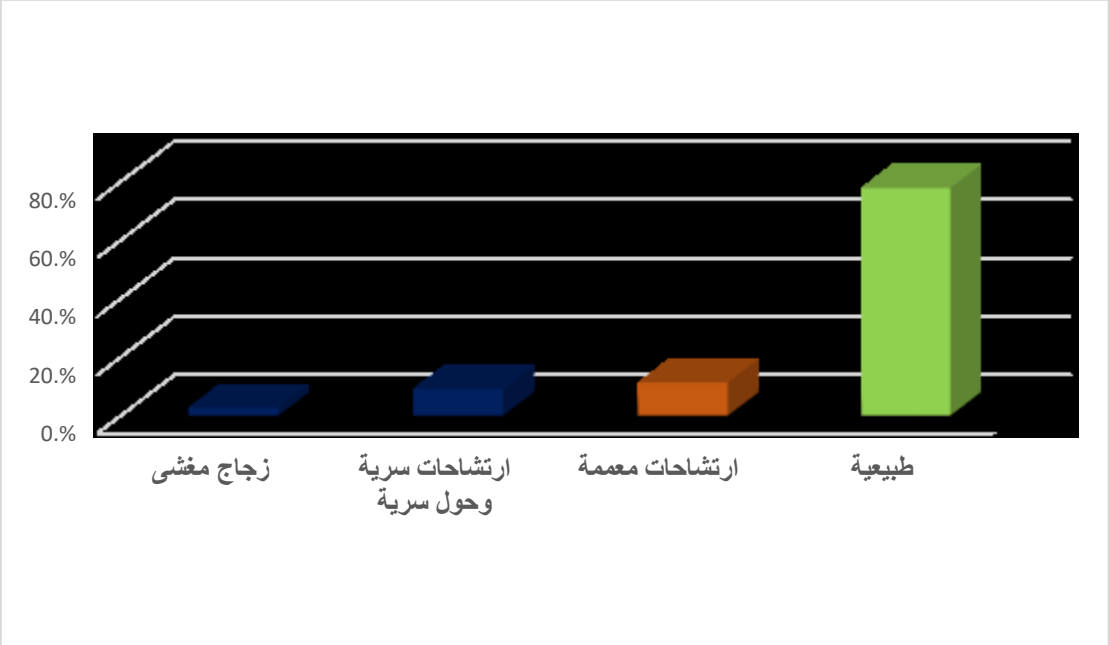
المخطط 3: توزع الحالات حسب الفئة العمرية.

موجودات صورة الصدر البسيطة:

كانت صورة الصدر البسيطة طبيعية في معظم الحالات بنسبة 77.8%، أما أشيع الموجودات فكانت الارتشاحات المعممة في كلا الساحتين الرئويتين وذلك بنسبة 10.23%، فيما كان منظر الزجاج المغشى الأقل شيوعاً بنسبة 5.37% من مجمل الحالات التي أجريت لها صورة الصدر البسيطة.

الجدول 4: توزع الحالات حسب موجودات صورة الصدر البسيطة.

موجودات صورة الصدر البسيطة	العدد	والنسبة
زجاج مغشى	5	5.37%
ارتشاحات سرية وحول سرية	6	6.6%
ارتشاحات معممة	9	10.23%
طبيعية	68	77.8%
المجموع	88	100%



المخطط 4: توزع الحالات حسب موجودات صورة الصدرالشعاعية.

مخبرياً

المظاهر الدموية واللمفية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي إصابة كثرة اللمفاويات.

الجدول 5: المظاهرالدموية واللمفية الأكثرشيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد.

أمراض الدم والأمراض اللمفاوية	العدد	النسبة المئوية
كثرة الكريات البيضاء	13	14.77%
قلة الكريات البيضاء	12	13.64%
كثرة اللمفاويات	31	35.23%
قلة اللمفاويات	11	12.50%

الكبد 1.9%

لوحظ تلف الكبد، بما في ذلك زيادة مستويات إنزيم ALT و AST، في بعض الحالات.

لوحظت مظاهر كبدية في **1.9%** من حالات كوفيد-19 للأطفال. قد يشمل ذلك تلف الكبد وزيادة مستويات إنزيم ALT و AST.

المظاهر الكبدية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي زيادة AST.

الجدول 6: الاضطرابات الكبدية المشاهدة.

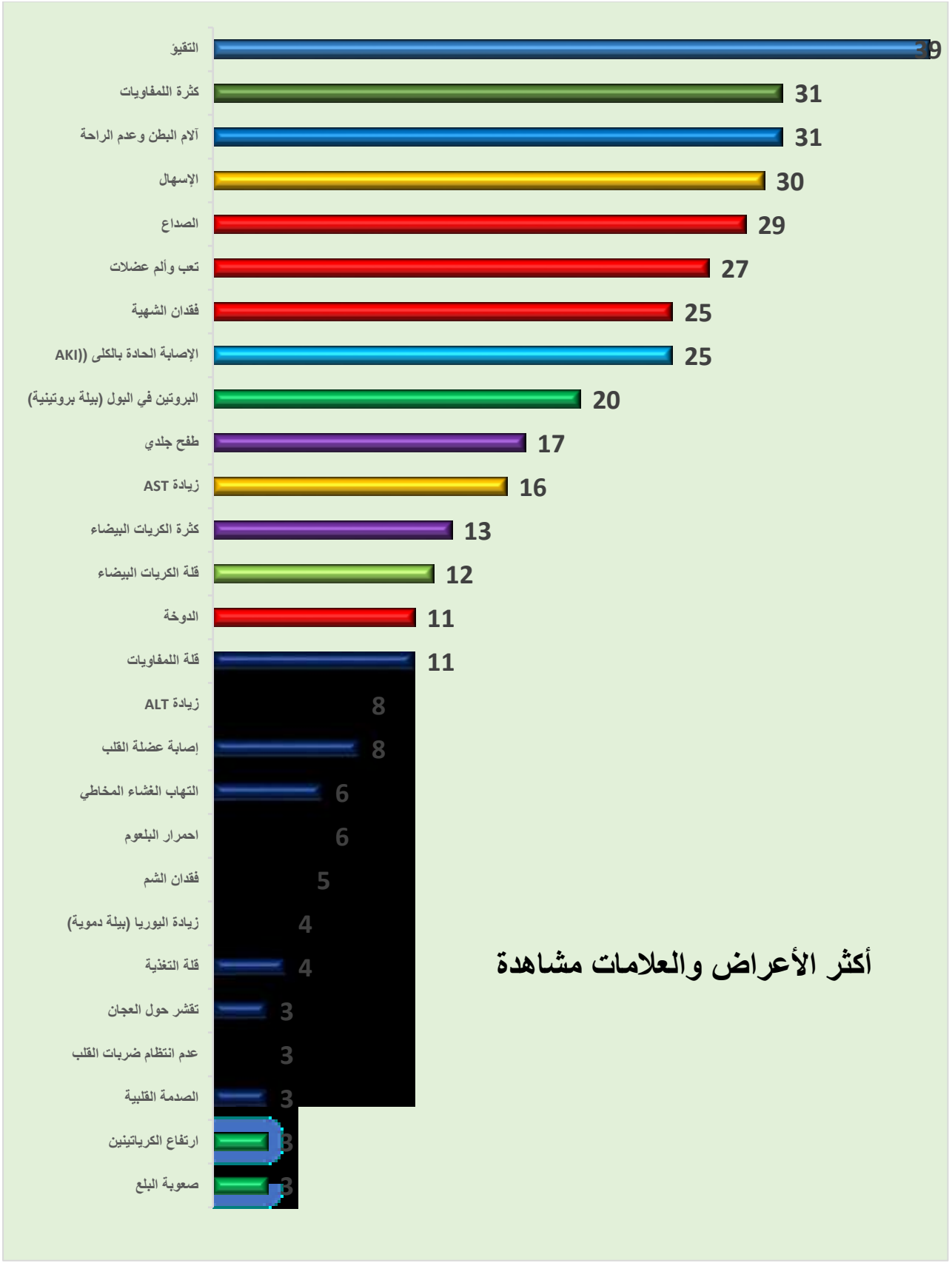
الكبد	العدد	النسبة المئوية
زيادة ALT	8	9.09%
زيادة AST	16	18.18%
اضطراب وظائف الكبد	17	19.32%
التهاب الكبد الحاد الوخيم	0	%0

الأعراض والعلامات والمظاهر المشاهدة في دراستنا

حسب درجة شيوعها

شوهدت الأعراض التالية كأكثر الأعراض والعلامات مشاهدة وهي :

الإقياء: 39 طفلاً (44.32%)، كثرة اللمفاويات: 31 طفلاً (35.23%)،آلام البطن وعدم الراحة: 31 طفلاً (35.23%)، الإسهال: 30 طفلاً (34.09%)، الإصابة الحادة بالكلى 25 :(AKI) طفلاً (28.41%)، البروتين في البول (بيلة بروتينية): 20 طفلاً (22.73%)، طفح جلدي: 17 طفلاً (19.32%)، زيادة AST: 16 طفلاً (18.18%)، كثرة الكريات البيضاء: 13 طفلاً (14.77%)، قلة الكريات البيضاء: 12 طفلاً (13.64%)، قلة اللمفاويات: 11 طفلاً (12.50%).



المخطط 5: أكثر الأعراض والعلامات مشاهدة .

+

الإصابات الخارج صدرية حسب الأجهزة الأكثرة إصابة مع أكثر الأعراض شيوعاً حسب الجهاز المسيطر على اللوحة السريرية:

الجهاز الهضمي: الإسهال، آلام البطن، الإقياء.

الكلى: الأذية الكلى الحاد (AKI).

القلب والأوعية الدموية: إصابة عضلة القلب.

أعراض أخرى: لوحظت أيضاً أعراض أخرى بشكل أقل، مثل:

متلازمة كاواساكي الشبيهة: وهي حالة نادرة تصيب الأطفال وتسبب التهاب في الأوعية الدموية.

أعراض عصبية: مثل الصداع، الدوخة، التشنجات. ألم العضلات، فقدان الشهية، فقدان الشم.

أمراض الدم: مثل زيادة أو نقصان عدد كريات الدم البيضاء.

مشاكل جلدية: مثل الطفح الجلدي

الجدول 7: أكثر الأعراض شيوعاً حسب الجهاز المسيطر على اللوحة السريرية .

الجهاز	الأعراض	العدد	النسبة
العين	إفرازات مائية من العين	2	2.27%
	حمامي حول العين الحجاج	2	2.27%
	التهاب الملتحمة	2	2.27%
الكبد	زيادةALT	8	9.09%
	زيادةAST	16	18.18%
العصبية	الصداع	29	32.95%
	الدوخة	11	12.5%
	تعب وألم عضلات	27	30.68%
	فقدان الشهية	25	31.81%
	فقدان الشم	5	5.68%
الجلدية	طفح جلدي فرفري	17	19.32%
	التهاب الغشاء المخاطي	6	6.82%
الخلايا البيض	كثرة الكريات البيضاء	13	14.77%
	قلة الكريات البيضاء	12	13.64%
	كثرة اللمفاويات	31	35.23%
	قلة اللمفاويات	11	12.50%
القلب	إصابة عضلة القلب	8	9.09%
	الصدمة القلبية	3	3.41%
	عدم انتظام ضربات القلب	3	3.41%
الكلية	زيادة اليوريا (بيلة دموية)	4	4.55%
	ارتفاع الكرياتينين	3	3.41%
	الإصابة الحادة بالكلى (AKI)	25	28.41%
	البروتين في البول (بيلة بروتينية)	20	22.73%
الهضم	الإسهال	30	34.09%
	آلام البطن وعدم الراحة	31	35.23%
	الإقياء	39	44.32%
	تورم اللسان مع حليمات لسانية بارزة	1	1.14%
	احمرار البلعوم	6	6.82%
	قلة التغذية	4	4.55%

المظاهر الهضمية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي الإسهال، آلام البطن، التقيؤ.

الجدول 8: المظاهر الهضمية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19

المظاهر الجهاز الهضمي	**العدد**	**النسبة المئوية**
الإسهال	30	34.09%
آلام البطن وعدم الراحة	31	35.23%
الإقياء	39	44.32%
تورم اللسان مع حليمات لسانية بارزة	1	1.14%
احمرار البلعوم	6	6.82%
قلة التغذية	4	4.55%
صعوبة البلع	3	3.41%
عدم تحمل الرضاعة	1	1.14%

المظاهر الكلوية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي التهاب الكلى الحاد (AKI). و البروتين في البول (بيلة بروتينية).

الجدول 9: المظاهر الكلوية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 .

المظاهر الكلوية	**العدد**	**النسبة المئوية**
زيادة اليوريا (بيلة دموية)	4	4.55%
ارتفاع الكرياتينين	3	3.41%
الإصابة الحادة بالكلى (AKI)	25	28.41%
البروتين في البول (بيلة بروتينية)	20	22.73%

المظاهر القلبية والأوعية الدموية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي إصابة العضلة القلبية.

الجدول 10: المظاهر القلبية والأوعية الدموية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 .

المظاهر القلب والأوعية الدموية	**العدد**	**النسبة المئوية**
إصابة عضلة القلب	8	9.09%
الصدمة القلبية	3	3.41%
عدم انتظام ضربات القلب	3	3.41%

المظاهر العصبية الأكثر شيوعا بين الأطفال المصابين بكوفيد -19 هو الصداع 31.95%

الجدول 11: المظاهر العصبية الأكثر شيوعا بين الأطفال المصابين بكوفيد -19

الأعراض	**العدد**	**والنسبة**
الصداع	**29**	**32.95%**
الدوخة	**11**	**12.5%**
تعب وألم عضلات	**27**	**30.68%**
فقدان الشهية	**25**	**31.81%**
فقدان الشم	**5**	**5.68%**

المظاهر الجلدية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي الطفح جلدي.

الجدول 12: المظاهر الجلدية الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 .

الجلدية	**العدد**	**النسبة المئوية**
تقشر حول العجان	3	3.41%
طفح جلدي	2	2.27%
حمامي حول الحجاج أو الوجه	2	2.27%
التبقع	1	1.14%
حمامي	1	1.14%
طفح جلدي فرفري	17	19.32%
التهاب الغشاء المخاطي	6	6.82%

المظاهر العينية بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 لم تكن شائعة.

الجدول 13: المظاهر العينية بين الأطفال المصابين بكوفيد-19

العين	العدد	النسبة المئوية
إفرازات مائية من العين	2	2.27%
حمامي حول العين الحجاج	2	2.27%
التهاب الملتحمة	2	2.27%

متلازمة الالتهابية متعدد الأجهزة في سياق كوفيد 19 المظاهر الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 هي الحمى الطفح الجلدي.

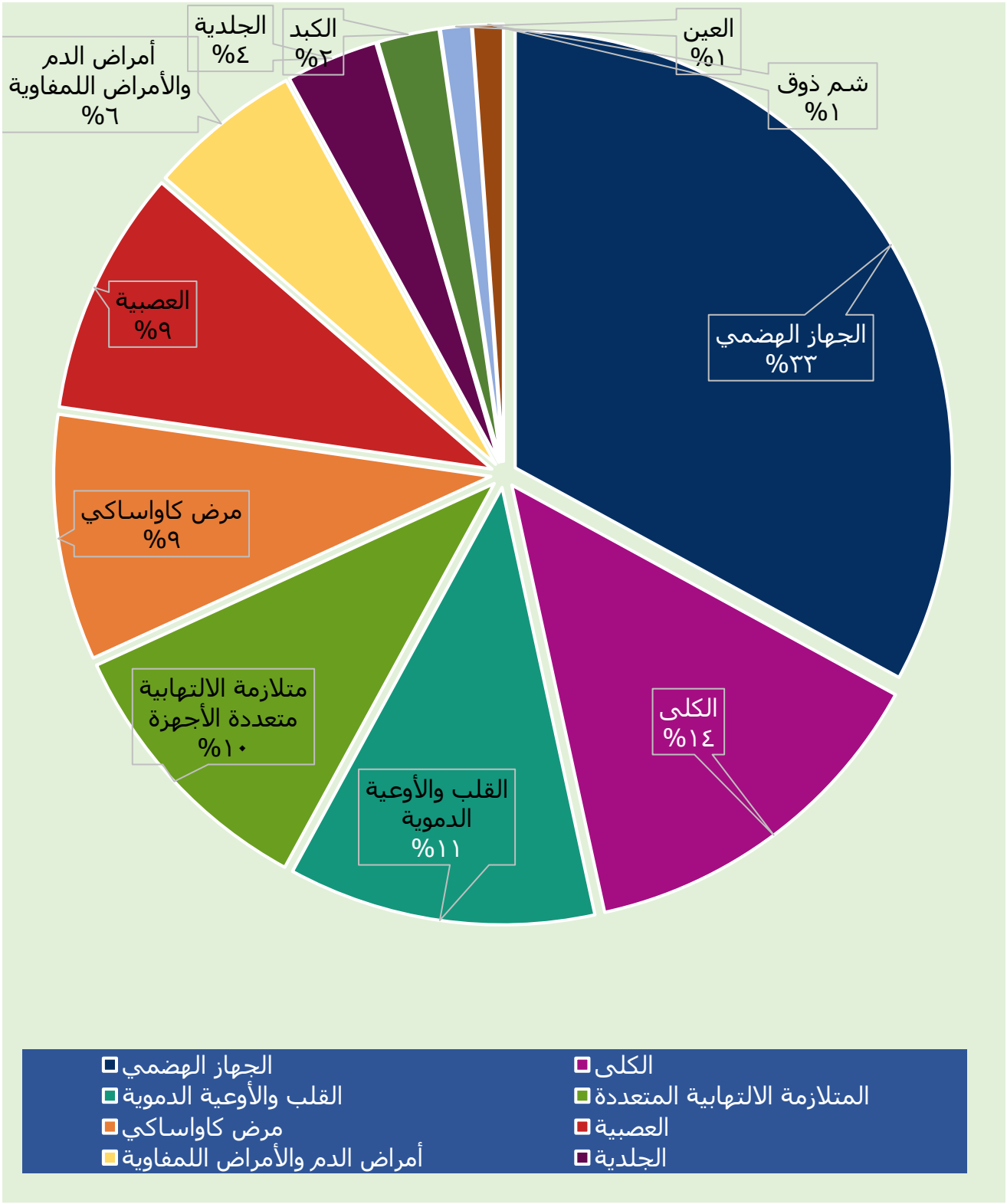
الجدول 14: متلازمة الالتهابية متعدد الأجهزة في سياق كوفيد 19 المظاهر الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19

	Frequency	Percent
الحمى	9	%100
طفح جلدي	9	%100
احمرار عينين	9	%100
تورم اليدين والقدمين	7	%77.77
الشفاه والفم والسان	9	%100
ضعف القلب الأيسر	3	%33.33
خلل الدورة الدموية	4	%44.44
ألم البطن والاسهال	9	%100
الإقياء	9	%100

بالمجمل

الجدول 15: المظاهر المشاهدة بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 .

المظاهر	العدد	النسبة المئوية
الجهاز الهضمي	29	32.95%
العصبية	8	%9.09
الكلى	12	13.63%
القلب والأوعية الدموية	10	11.36
متلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة	9	10.22%
مرض كاواساكي	8	9.09%
أمراض الدم والأمراض اللمفاوية	5	5.68%
الجلدية	3	3.40%
الكبد	2	2.27%
العين	1	1.13%
الشم والذوق	1	1.13%



المخطط 6: المظاهر المشاهدة بين الأطفال المصابين بكوفيد-19 .



المخطط 7: المظاهر المشاهدة بين الأطفال المصابين بكوفيد-19.

مقارنة نتائج دراستنا بنتائج دراسات أخرى حول الأعراض خارج الرئوية لدى الأطفال المصابين بكوفيد-19:

الدراسة الأولى

2021 Mar-Apr;97(2):116-139.

Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations

Pedro A Pousa [1], Tamires S C Mendonça [1], Eduardo A Oliveira [2], Ana Cristina Simões-E-Silva [3]

PMID: 32980319

PMCID: PMC7508521
DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.007

الملخص

الهدف: كان الهدف من هذه المراجعة هو تلخيص أكثر المظاهر خارج الرئة شيوعًا لدى مرضى الأطفال المصابين بكوفيد-19، بالإضافة إلى مناقشة الجوانب السريرية والوبائية والفيزيولوجية المرضية لهذه الأعراض السريرية لدى الأطفال.

مصدر البيانات: تم إجراء بحث مكثف عن الأدبيات من أجل تحديد حالات الأطفال ذات المظاهر خارج الرئة بين 1 يناير 2020 و 21 يونيو 2020. تم البحث في الكلمات الرئيسية العامة، مثل «فيروس كورونا الجديد» أو «فيروس كورونا الجديد 2019» أو «nCoV 2019» أو «COVID-19» أو «SARS-CoV-2» على قاعدة بيانات PubMed، المرتبطة إما بمرشحات العمر أو مصطلحات الأطفال العامة.

موجز النتائج: تم اعتبار ما مجموعه 28 مقالة، بما في ذلك 199 مريضًا، مناسبة للمراجعة واستخراج البيانات. وقد لخصت النتائج الرئيسية في الجداول. كانت المظاهر الرئيسية غير الرئوية في مرضى الأطفال، بترتيب متناقص من التردد، هي الجهاز الهضمي والكلوي والقلب والأوعية الدموية والأعصاب والأمراض الدموية واللمفاوية والجلدية والكبدية والعينية والشمية والذوقية. كما تم وصف الإصابة الإلتهابية متعددة الأجهزة.

الاستنتاجات: من المحتمل أن تؤثر الاختلافات في الاستجابة المناعية للأطفال والاختلافات في تعبير الأنسجة عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2، مستقبل الفيروس، على الأنماط السريرية والوبائية والفيزيولوجية المرضية للمرض.

الدراسة الثانية

. 2020 Jul;26(7):1017-1032.

doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10.

Extrapulmonary manifestations of COVID-19

Aakriti Gupta[#1,2,3], Mahesh V Madhavan[#1,2], Kartik Sehgal[#4,5,6], Nandini Nair[7], Shiwani Mahajan[3,8], Tejasav S Sehrawat[9], Behnood Bikdeli[1,2,3], Neha Ahluwalia[10], John C Ausiello[7], Elaine Y Wan[1], Daniel E Freedberg[11], Ajay J Kirtane[2], Sahil A Parikh[1,2], Mathew S Maurer[1], Anna S Nordvig[12], Domenico Accili[7], Joan M Bathon[13], Sumit Mohan[14,15], Kenneth A Bauer[4,6], Martin B Leon[1,2], Harlan M Krumholz[3,8,16], Nir Uriel[1], Mandeep R Mehra[17], Mitchell S V Elkind[12,15], Gregg W Stone[2,18], Allan Schwartz[1], David D Ho[19], John P Bilezikian[7], Donald W Landry[20]

Affiliations expand

- PMID: 32651579
- DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3

الملخص:

على الرغم من أن COVID-19 معروف جيدًا بالتسبب في أمراض تنفسية كبيرة، إلا أنه يمكن أن يؤدي أيضًا إلى العديد من المظاهر خارج الرئة. وتشمل هذه الحالات المضاعفات الخثرية، واعتلال العضلة القلبية وعدم انتظام ضربات القلب، ومتلازمات الشريان التاجي الحادة، وإصابات الكلى الحادة، وأعراض الجهاز الهضمي، وإصابة الخلايا الكبدية، وارتفاع سكر الدم والكيتوزية، والأمراض العصبية، وأعراض العين، والمضاعفات الجلدية. بالنظر إلى أنACE2 ، مستقبل الدخول للفيروس التاجي المسبب للفيروسSARS-CoV-2 ، يتم التعبير عنه في أنسجة متعددة خارج الرئة، فإن تلف الأنسجة الفيروسية المباشر هو آلية معقولة للإصابة. بالإضافة إلى ذلك، قد يساهم الضرر البطاني والتهاب الخثرة، وعدم تنظيم الاستجابات المناعية، وسوء تكيف المسارات ACE2-related في هذه المظاهر خارج الرئوي لكوفيد-1. هنا نستعرض الفيزيولوجيا المرضية الخاصة بالأعضاء والأعراض السريرية واعتبارات الإدارة لمرضى COVID-19 لمساعدة الأطباء والعلماء في التعرف على مجموعة المظاهر ومراقبتها، وفي تطوير أولويات البحث والاستراتيجيات العلاجية لجميع الأعضاء المصابة.

الدراسة الثالثة

2020 Nov;92(11):2458-2464.
doi: 10.1002/jmv.26157. Epub 2020 Jun 29.

Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19

Anis Abobaker[1], Ali Ahmed Raba[2], Aboubaker Alzwi[3]
Affiliations expand

PMID: 32520401
PMCID: PMC7300507
DOI: 10.1002/jmv.26157

الملخص

أدى فيروس كورونا الجديد (SARS-CoV2) إلى تفشي حالات متعددة من الالتهاب الرئوي في مدينة ووهان في ديسمبر2019. أطلق على المرض الناجم عن هذا الفيروس اسم مرض فيروس كورونا 2019 أو «COVID-19،» الذي أعلنته منظمة الصحة العالمية كجائحة عالمية في مارس 2020. عادة ما تظهر عليه أعراض إصابة الجهاز التنفسي و الحمى. ومع ذلك، هناك عدد قليل من التظاهرات غير الرئوية وغير النمطية، مثل نفث الدم، والإصابة القلبية، والعصبية، والجهاز الهضمي، والعين، والجلد، وكذلك الخثارات الوريدية والشرايينة. قد يؤدي نقص الوعي بهذه التظاهرات إلى التشخيص الخاطئ والتأخر في التشخيص وعزل المرضى المشتبه بهم مما يزيد من خطر انتقال العدوى بين المرضى والأطباء. وستناقش جميع هذه المسائل في هذا الدراسة.

الدراسة الرابعة:

Review

Front Public Health
2021 Sep 28:9:711616.
doi: 10.3389/fpubh.2021.711616. eCollection 2021.

COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations

Islam H Elrobaa[1], Karl J New[2]

PMID: 34650947 PMCID: PMC8505777
DOI: 10.3389/fpubh.2021.711616

الملخص:

كان وباء فيروس كورونا 2019 (COVID-19) أهم حدث في عام 2020، حيث بلغ ~ 86.8 مليون حالة و1.88 مليون حالة وفاة في جميع أنحاء العالم. إنه مرض شديد العدوى، حيث يتكاثر الفيروس (فيروس كورونا الحاد الوخيم 2) وينتشر بسرعة إلى جميع أجزاء الجسم. لذلك، فإن COVID-19 ليس فقط أمراض الجهاز التنفسي ولكن أيضًا مرض متعدد الأجهزة. يعتقد الكثير من الناس، بمن فيهم الأطباء، بشكل غير صحيح أن المرض يؤثر فقط على الجهاز التنفسي. في هذه الدراسة، هدفنا إلى وصف مظاهر COVID-19 والفيزيولوجيا المرضية الأساسية لتزويد القراء بفهم أفضل لهذا المرض لتحقيق إدارة جيدة والسيطرة على انتشار هذا المرض.

الطرق: تم الحصول على البيانات الثانوية من قواعد بيانات PubMed و Google Scholar و Scopus. كانت الكلمات الرئيسية المستخدمة للبحث كما يلي: COVID-19، COVID-19 المظاهر الرئوية، COVID-19 المظاهر الرئوية الإضافية، والفيزيولوجيا المرضية لكوفيد-19. قمنا بجمع بيانات ثانوية من المراجعات النظامية، والتحاليل المخبرية، وسلسلة الحالات، وتقارير الحالات في شكل بيانات عامة تم نشرها على مو اقع الحكومة، والشركات الطبية، والمجلات الطبية التي تمت مراجعتها ، والأكاديميات الطبية، وكلها مفهرسة في PubMed أو Google Scholar أو Scopus. كانت أسئلتنا على النحو التالي: هل COVID-19 مرض تنفسي فقط ؟ وما هي المظاهر غير الرئوية لكوفيد-19 ؟

النتائج: من بياناتنا، وجدنا أن المريض المصاب بكوفيد-19 قد يكون إما بدون أعراض أو مع أعراض. قد يكون للحالات العرضية مظاهر رئوية أو خارج الرئة. تحدث المظاهر الرئوية كحالات خفيفة أو متوسطة أو شديدة. في الحالات الخفيفة والمتوسطة، قد تظهر المظاهر خارج الرئة مثل التهاب المعدة والأمعاء أو الحمى أو الإقياء بمفردها. قد يتم تفويت بعض هذه الحالات للتشخيص، وقد يتلقى المريض علاجًا للأعراض دون تشخيص COVID-19، مما يؤدي إلى زيادة انتشار العدوى. قد تحدث المظاهر خارج الرئة في الحالات الشديدة والحرجة مثل مضاعفات العدوى الشديدة (ارتفاع الحمل الفيروسي الزائد) أو عاصفة السيتوكين، مثل إصابات الكلى الحادة (AKI)، وفشل القلب (HF)، ومظاهر الانصمام الخثاري الوريدي (VTE)

الاستنتاج: كوفيد-19 ليس مرضاً تنفسياً وحده ؛ بل هو مرض متعدد الأجهزة . يجب النظر في المظاهر الرئوية وخارجية الرئة للتشخيص المبكر ومكافحة انتشار العدوى.

فيما يلي بعض النقاط الرئيسية للدراسات العالمية والتي نتفق معها

- المظاهر خارج الرئة، أو الأعراض خارج الرئتين، أقل شيوعًا من أعراض الجهاز التنفسي لدى الأطفال المصابين بكوفيد-19، لكنها قد تحدث.
  - قد يكون من الصعب وصف هذه الأعراض لدى الأطفال، مما يؤدي إلى نقص محتمل في التشخيص.
- يمكن أن تختلف شدة المظاهر خارج الرئة بشكل كبير، من خفيفة إلى مهددة للحياة.
  - يمكن أن تكون بعض المظاهر، مثل التهاب الأوعية الدموية الحاد(AKI) ، حرجة وتتطلب عناية طبية فورية.
- أكثر المظاهر خارج الرئة شيوعًا هي أعراض الجهاز الهضمي (32.5٪)، يليها أمراض الكلى (13.9٪) والقلب والأوعية الدموية (11.4٪) والمتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة (10.9)٪.
- تشمل المظاهر الأخرى خارج الرئة الأعراض العصبية والدموية واللمفاوية والجلدية والكبدية والعينية والشمية والذوقية.

بشكل عام:

- التشابه: تتفق دراستِ مع العديد من الدراسات الأخرى على أن أعراض الجهاز الهضمي هي الأكثر شيوعاً بين الأطفال المصابين بكوفيد-19، يليها أعراض الكلى، ثم القلب والأوعية الدموية.
- الاختلاف: تلاحظ دراستنا نسبة مرتفعة لـ"متلازمة الإلتهابية متعددة الأجهزة" (10.9%) مقارنةً ببعض الدراسات الأخرى.

الجدول 16: مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث نسبة الأعراض المشاهدة.

العرض/المظهر	دراستنا	دراسات أخرى	ملاحظات
الجهاز الهضمي	32.95%	32.5%	تتفق النسبة مع الدراسات الأخرى.
* الإسهال *	34.09%	9-33.7%	ضمن المعدل الطبيعي.
* آلام البطن *	35.23%	3-34.8%	ضمن المعدل الطبيعي.
* الإقياء *	44.32%	7-44%	ضمن المعدل الطبيعي.
الكلى	13.64%	13.9%	متقاربة جداً.
* AKI *	28.41%	29%بشكل عام ، 37% في دراسة في نيويورك (Mendonca et al., 2021)	النسبة أقل من الدراسة التي أجريت في نيويورك، وقد يعود ذلك لاختلاف عوامل كعمر الأطفال أو سلالة الفيروس.
القلب و الأوعية الدموية	11.36%	11.4%	متقاربة جداً.
متلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة	10.23%	تختلف النسب بين الدراسات، ولكن تعتبر نسبة دراستنا مرتفعة نسبياً	قد يكون هذا الاختلاف ناتج عن اختلاف في طبيعة العينة أو في طرق التشخيص.
مرض كاواساكي	9.09%	9.5%	متقاربة.
العصبية	9.09%	9.2%	متقاربة.
أمراض الدم والأمراض اللمفاوية	5.68%	6.1%	متقاربة.
الجلدية	3.41%	3.4%	متطابقة.
الكبد	2.27%	1.9%	متقاربة.
العين	1.14%	0.6%	أعلى من الدراسات الأخرى. طفل واحد لدينا
الشم والذوق	1.14%	0.5%	أعلى من الدراسات الأخرى، وقد يعود ذلك لصعوبة تشخيص هذه الأعراض لدى الأطفال. طفل واحد لدينا

نقاط مهمة:

- **التباين في نسب الأعراض** :من الطبيعي أن نجد بعض التباين في نسب الأعراض بين الدراسات المختلفة، وذلك لاختلاف عدة عوامل مثل:
  - الفئة العمرية للأطفال المشاركين في الدراسة.
  - المنطقة الجغرافية.
  - سلالة فيروس كورونا المسببة للإصابة.
  - طرق التشخيص المستخدمة.
  - حجم العينة يجعل اختلافات في المظاهر القليلة والنادرة.

المظاهر خارج الرئة لكوفيد-19 لدى الأطفال السوريين: دراسة حشدية بأثر رجعي

- بحثت هذه الدراسة الحشدية بأثر رجعي في مدى انتشار وخصائص المظاهر خارج الرئة لدى الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بكوفيد-19 في مستشفى الأطفال بجامعة دمشق بين كانون الثاني/يناير 2020 وكانون الأول/ديسمبر 2022. هدفت الدراسة إلى معالجة الفجوة المعرفية فيما يتعلق بالطبيعة النظامية لكوفيد-19 في طب الأطفال.

- تم جمع البيانات من السجلات الطبية باستخدام استبيان موحد، والتقاط المعلومات الديموغرافية، والعروض السريرية، والنتائج المختبرية. تتألف معايير الشمول من تشخيص كوفيد-19 المؤكد (عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل أو اختبار الأجسام المضادة) والعمر بين الولادة و13 عامًا. تم استبعاد المرضى الذين يعانون من أعراض تنفسية فقط أو ليس لديهم تشخيص مؤكد.
- وكشفت الدراسة عن غلبة الذكور (62.5٪) بين الأطفال الذين يعانون من مظاهر خارج الرئة. وكان متوسط العمر 5.24 سنة، مع أعلى معدل انتشار لوحظ في الفئة العمرية 1-10 سنوات. وكانت أجهزة الأعضاء الأكثر تأثراً هي الجهاز الهضمي (32.95٪)، والكلى (13.64٪)، والقلب والأوعية الدموية (11.36٪). وشملت الأعراض الشائعة الملحوظة القيء، وكثرة الخلايا اللمفاوية، وآلام البطن، والإسهال. كثيرًا ما يُظهر الأطفال المصابون بأمراض خطيرة إصابة عضلة القلب وصدمة انخفاض ضغط الدم. تم توثيق المتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة في نسبة ملحوظة (10.23%) من الحالات.

النتائج الرئيسية:

الجنس: وجدت الدراسة أن نسبة الذكور (62.5%) أعلى من الإناث (37.5%) الذين يعانون من مظاهر خارج الرئة لكوفيد-19. يتماشى هذا مع الملاحظات الأوسع نطاقًا حول ضعف الذكور تجاه نتائج كوفيد-19 الشديدة، والتي من المحتمل أن تكون مرتبطة بالاختلافات الهرمونية والمناعية.

عمر:

كان متوسط عمر الأطفال الذين يعانون من مظاهر خارج الرئة 5.24 سنة، وكانت الفئة العمرية الأكثر تأثراً هي من 1 سنة إلى 10 سنوات.

وهذا أمر مثير للاهتمام لأنه يتناقض مع فكرة أن الأطفال الصغار جدًا أكثر عرضة للإصابة الشديدة بكوفيد-19. ويشير إلى أن مستوى معين من نضج الجهاز المناعي قد يلعب دورا في تطوير مضاعفات خارج الرئة.

مظاهر الأعضاء المهيمنة:

تشمل المظاهر خارج الرئة الأكثر شيوعًا الجهاز الهضمي (32.95٪)، والكلى (13.64٪)، والقلب والأوعية الدموية (11.36٪) والعصبية (9.09%).

وهذا يسلط الضوء على الطبيعة النظامية لكوفيد-19، التي تؤثر على الأعضاء خارج الجهاز التنفسي.

أعراض محددة: الإقياء (44.32%)، كثرة الخلايا اللمفاوية (35.23%)، آلام البطن (35.23%)، والإسهال (34.09%) كانت الأعراض الأكثر ملاحظة.

المرضى المصابون بأمراض خطيرة: من بين الأطفال الذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة أو المصابين بأمراض خطيرة، كانت إصابة عضلة القلب (71.43%) وصدمة انخفاض ضغط الدم (39.29%) بارزة.

النتائج الشعاعية: كانت الأشعة السينية للصدر طبيعية في 77.8% من الحالات، مما يشير إلى أن المظاهر خارج الرئة يمكن أن تحدث حتى مع إصابة خفيفة أو معدومة في الرئة.

المتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة: لوحظ وجود معدل مرتفع نسبيًا للمتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة بنسبة(10.23%)، مما يثير المخاوف بشأن المضاعفات القلبية الوعائية المحتملة على المدى الطويل.

التوصيات

زيادة الوعي السريري: يجب على الأطباء الحفاظ على مؤشر عالٍ للاشتباه في المظاهر خارج الرئة لدى الأطفال المصابين بكوفيد-19، حتى في حالة عدم وجود أعراض تنفسية حادة.

المراقبة الشاملة: المراقبة الروتينية للعلامات الحيوية، والمؤشرات المخبرية (خاصة تلك المتعلقة بوظائف الكبد والكلى والقلب)، والعلامات السريرية المتعلقة بأجهزة الأعضاء المختلفة أمر بالغ الأهمية.

التدخل المبكر: يعد التعرف الفوري على المظاهر خارج الرئة وعلاجها أمرًا حيويًا لمنع المضاعفات وتحسين النتائج.

المتابعة طويلة الأمد: يجب أن يتلقى الأطفال الذين يعانون من مظاهر خارج الرئة، وخاصة أولئك الذين يعانون من مرض يشبه مرض كاواساكيأو المتلازمة الالتهابية متعددة الأجهزة أو غيره من المضاعفات الخطيرة، رعاية متابعة طويلة الأمد لمراقبة تلف الأعضاء المحتمل على المدى الطويل.

مزيد من البحث: هناك حاجة ماسة إلى مزيد من البحث لفهم الفيزيولوجيا المرضية والعواقب طويلة المدى واستراتيجيات التدبير الأمثل للمظاهر خارج الرئة لكوفيد-19 لدى الأطفال

المراجع

Reference

1. Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 533–534 (2020).
2. Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708–1720 (2020).
3. Lan, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* **581**, 215–220 (2020).
4. Li, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **426**, 450–454 (2003).
5. Lei, C. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat. Commun.* **11**, 2070 (2020).
6. ungnak, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* **26**, 681–687 (2020).
7. Cao, W. & Li, T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* **30**, 367–369 (2020).
8. Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* **581**, 465–469 (2020).
9. Puelles, V.G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med*. https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400 (2020).
10. Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1843–1844 (2020).
11. Su, H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. https://doi.org/10.1016/ j.kint.2020.04.003 (2020).
12. Tavazzi, G. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 911–915 (2020).
13. Xiao, F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* **158**, 1831–1833.e3 (2020).
14. Qi, F., Qian, S., Zhang, S. & Zhang, Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **526**, 135–140 (2020).
15. Ziegler, C. G. K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* **181**, 1016–1035.e19 (2020).
16. Teuwen, L.A., Geldhof, V., Pasut, A. & Carmeliet, P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol*. https://doi.org/10.1038/ s41577-020-0343-0 (2020).
17. Varga, A. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).
18. Engelmann, B. & Massberg, S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **13**, 34–45 (2013).
19. Bikdeli, B. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost*. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152 (2020).

20. Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* **39**, 529–539 (2017).
21. Huang, K. J. et al. An interferon-γ-related cytokine storm in SARS patients. *J. Med. Virol.* **75**, 185–194 (2005).
22. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* **46**, 846–848 (2020).
23. Cummings, M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* **395**, 1763–1770 (2020).
24. Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **395**, 1033–1034 (2020).
25. Nicholls, J. M. et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* **361**, 1773–1778 (2003).
26. Zhang, X. et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0 (2020).
27. Ye, M. et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 3067–3075 (2006).
28. Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T. & Penninger, J. M. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol. Ther.* **128**, 119–128 (2010).
29. Strawn, W. B., Ferrario, C. M. & Tallant, E. A. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertension* **33**, 207–211 (1999).
30. Arentz, M. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1612–1614 (2020).
31. Bhatraju, P. K. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2012–2022 (2020).
32. Terpos, E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* **95**, 834–847 (2020).
33. Goyal, P. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2372–2374 (2020).
34. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
35. Lippi, G., Plebani, M. & Henry, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* **506**, 145–148 (2020).
36. Connors, J. M. & Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* **135**, 2033–2040 (2020).
37. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 844–847 (2020).
38. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507–513 (2020).
39. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1421–1424 (2020).
40. Klok, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* **191**, 145–147 (2020).
41. Bangalore, S. et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. *N. Engl. J. Med*. https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020 (2020).
42. Perini, P., Nabulsi, B., Massoni, C. B., Azzarone, M. & Freyrie, A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet* **395**, 1546 (2020).
43. Llitjos, J.F. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost*.).

44. Nahum, J. et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw. Open* **3**, e2010478 (2020).
45. Ren, B. et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407 (2020).
46. Richardson, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 2052–2059 (2020).
47. Cheng, Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* **97**, 829–838 (2020).
48. Hirsch, J.S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006 (2020).
49. Chu, K. H. et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* **67**, 698–705 (2005).
50. Argenziano, M. G. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *Br. Med. J.* **369**, m1996 (2020).
51. Pereira, M.R. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am. J. Transplant*. https://doi.org/10.1111/ ajt.15941 (2020).
52. Akalin, E. et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N. Engl. J. Med*. https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117 (2020).
53. Pan, L. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **115**, 766–773 (2020).
54. Redd, W.D. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology* https://doi.org/10.1053/j.gastro. 2020.04.045 (2020).
55. Wander, P., Epstein, M. & Bernstein, D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **115**, 941–942 (2020).
56. Zhang, C., Shi, L. & Wang, F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 428–430 (2020).
57. Feng, Y. et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 1380–1388 (2020).
58. Liang, W. et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med*. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.).
59. Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1775–177 (2020).
60. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1239–1242 (2020).
61. American Diabetes Association. Inpatient Insulin Protocols - COVID-19. https://professional.diabetes.org /content-page/inpatient-insulin-protocols- covid-19 (2020).
62. Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J. K., Meessen-Pinard, M. & Talbot, P. J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* **194**, 145–158 (2014). 194. Li, Y.C., Bai, W.Z. & Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol*. (2020).
63. Mao, L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **77**, 683–690 (2020).
64. Pilotto, A. et al. Steroid-responsive encephalitis in Covid-19 disease. *Ann. Neurol*. (2020).
65. Wu, P. et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.*
66. **138**, 575–578 (2020).

67. Cheema, M. et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can. J. Ophthalmol*. https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003 (2020).
68. Vaira, L. A. et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. *Head. Neck* **42**, 1252–1258 (2020).
69. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, e212–e213 (2020).
70. Diaz-Guimaraens, B. et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol*. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741 (2020).
71. Dong, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China.
72. Shekerdemian, L.S. et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. https://doi.org/ 10.1001/jamapediatrics.2020.1948 (2020).
73. Fernández-Sarmiento, J., et al., Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis ommittee. BMJ Paediatrics Open, 2021. 5C
74. Yan, J. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol*. https://doi.org/10.1016/j.ajog.
75. Li, N. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin. Infect. Dis*. https://doi. org/10.1093/cid/ciaa352 (2020).
76. Ahmed, I., Azhar, A., Eltaweel, N. & Tan, B.K. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br. J.*
77. Dong, L. et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1846–1848 (2020).
78. Schwartz, D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med*. https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA (2020).
79. Baud, D. et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 2198–2200 (2020).
80. Patanè, L. et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol*. https://doi.org/ 10.1016/j.ajogmf.2020.100145 (2020).
81. Xu, C., et al., COVID-19 related acute necrotizing encephalopathy and acute myocarditis in an adult female: a novel case report of brain injury and myocarditis. BMC Neurol, 2024. 24(1): p. 274. DOI:10.1186/s12883-024-03786-x
82. Lin, X., et al., Acute necrotizing encephalopathy in children with COVID-19: a retrospective study of 12 cases. Front Neurol, 2023. 14: p. 1184864. DOI:10.1186/s12883-024-03786-x
83. Geng, C., et al., Acute necrotizing encephalopathy associated with COVID-19: case series and systematic review. J Neurol, 2023. 270(11): p. 5171-5181. DOI: 10.1007/s00415-023-11915-8
84. Huang, S., et al., Echocardiography findings in COVID-19 patients admitted to intensive care units: a multi-national observational study (the ECHO-COVID study). Intensive Care Med, 2022. 48(6): p. 667-678. DOI: 10.1007/s00134-022-06685-2
85. Valenzuela, E.D., et al., Cardiac function in critically ill patients with severe COVID: A prospective cross-sectional study in mechanically ventilated patients. J Crit Care, 2022. 72: p. 154166. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154166
86. McCall, P.J., et al., Right ventricular dysfunction in patients with COVID-19 pneumonitis whose lungs are mechanically ventilated: a multicentre prospective cohort study. Anaesthesia, 2022. 77(7): p. 772-784. DOI: 10.1111/anae.15745
87.

Abstract

Background:

While COVID-19 is primarily recognized for its respiratory manifestations, growing evidence suggests a significant impact on multiple organ systems. This study investigates the prevalence and characteristics of extrapulmonary manifestations in a cohort of Syrian children diagnosed with COVID-19.

Methods:

A retrospective cohort study was conducted at Damascus University Children's Hospital, analyzing medical records of children (age 0-13 years) with confirmed COVID-19 diagnosis and extrapulmonary manifestations between January 2020 and December 2022. Data collected included demographics, clinical presentations, and laboratory findings.

Results:

Of the [insert number of eligible patients] children with COVID-19, [insert percentage] exhibited extrapulmonary manifestations. Males were more frequently affected (62.5%) than females (37.5%). The average age was 5.24 years, with the highest prevalence observed in the 1-10 year age group. The most commonly affected organ systems were gastrointestinal (32.95%), renal (13.64%), and cardiovascular (11.36%). Vomiting, lymphocytosis, abdominal pain, and diarrhea were among the most frequent symptoms. Critically ill children often presented with myocardial injury and hypotensive shock. Notably, a significant proportion (10.23%) developed Kawasaki-like disease.

Conclusions:

This study highlights the systemic nature of COVID-19 in children, with a diverse range of extrapulmonary manifestations. Clinicians should maintain a high index of suspicion for multi-organ involvement, even in children with mild or predominantly respiratory symptoms. Long-term follow-up is crucial to assess potential long-term sequelae, and further research is needed to elucidate the underlying pathophysiological mechanisms and optimize management strategies for these extrapulmonary complications.

Keywords:

COVID-19, Children, Extrapulmonary Manifestations, Kawasaki-like disease, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), Syria

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatric

Extrapulmonary Clinical Manifestations in children with Covid 19

Thesis for Master Degree in Pediatric Medicine

Submitted by:

Dr. Eatedal Al Musallam

Supervisor:

Dr. Isam Anjak
Professor in Department of Pediatric
Faculty of Medicine-Damascus University

2024