



מרכז המידע והידע הלאומי למערכה בקורונה
מסמך מספר 156

חולי קורונה עלולים לסבול מתסמינים מתמשכים ואף מסיבוכים ארוכי טווח לאחר החלמתם, גם אם סבלו ממחלה קלה בלבד

עיקרי הדברים

1. לאחרונה, מתרבים הדיווחים על שורת סיבוכים ונכויות מתמשכים המופיעים במחלימים ממחלת הקורונה, גם בקרב אלו שסבלו ממחלה קלה. זאת, בדומה למחלימים מנגיפי קורונה אחרים כדוגמת ה-SARS וה-MERS שסבלו בחלקם מנזקים גופניים ארוכי טווח ואף תמידיים.
2. כך, נודע אודות סיבוכים מתמשכים או מאוחרים במספר מערכות גוף וביניהם: סיבוכים עצביים, תתרנות ממושכת, ירידה בשמיעה, עייפות וחולשה כרוניות, קושי בריכוז, פגיעה לבבית, נזק ריאתי וקשיי נשימה מתמשכים, הפרעות אימונולוגיות בילדים, סיבוכים הנובעים מקרישיות יתר (כגון שבץ מוחי), סיבוכים הורמונליים (כגון סוכרת) ואף סיבוכים פסיכיאטריים. מסמך זה יתאר את המידע שנצבר עד כה בנושא הפגיעות המתמשכות של הנגיף במערכות הגוף השונות בקרב מחלימים.
3. מחלת ה-COVID 19 הינה מחלה חדשה ולפיכך המידע על אודות היקפן, חומרתן ומשכן של תופעות אלו הינו חלקי וראשוני, לפי שעה, ומצריך מחקר קליני ייעודי נוסף בנושא המתקיים בימים אלו.
4. ברם, ייתכן כי בחלוף הזמן יתברר כי סיבוכים אלו טומנים בחובם השלכות ניכרות על בריאות הציבור הרחב ולפיכך יש לנקוט כבר עתה במשנה זהירות ולפעול לצמצום היקף ההדבקות בקרב כלל שכבות הגילאים, לרבות בקרב צעירים ובריאים, לפחות עד שתתרחב הבנתנו על אודות סוגייה מדאיגה זו. כמו כן, מומלץ לשלב את הסוגיה הנ"ל כרכיב נוסף במדיניות ההסברה הלאומית תוך הדהוד המסר לפיו ייתכן שמחלת הקורונה עלולה

לגרום לנכויות ארוכות טווח גם בקרב אוכלוסיות צעירות ובריאות, ואף באלו שסבלו ממחלה קלה בלבד, ולפיכך על כלל האוכלוסיה להתגונן מפני הדבקה בנגיף. זאת, בניגוד לתפיסה המוטעית הרווחת בקרב ציבורים נרחבים, לפיה מחלת הקורונה מסוכנת רק לקשישים ולסובלים ממחלות רקע. בנוסף, נדרשות עירנות ומודעות גבוהות של צוותי הרפואה לסיבוכים אפשריים אלו ובפרט המאחרים שבהם.

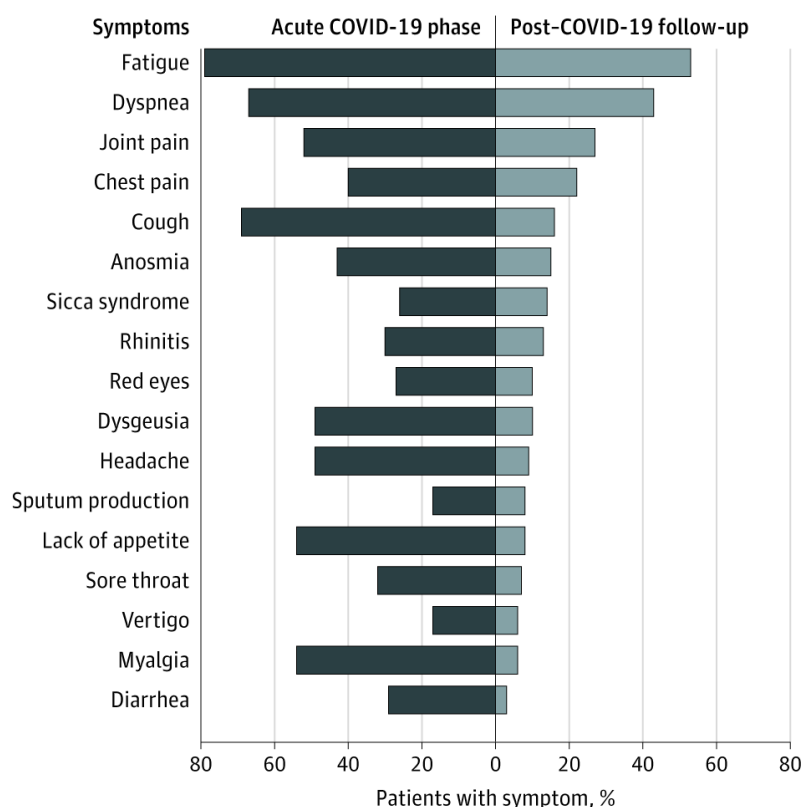
רקע כללי:

5. כאשר מחלה חדשה, הנגרמת על ידי פתוגן מופיעה לראשונה ומתפשטת, קיים חוסר ידע מובנה אשר לא מאפשר לקבל החלטות רציונליות להתמודדות עימה. פער ידע מובהק הוא הסיבוכים ארוכי הטווח הנקשרים למחלה.

6. כחצי שנה חלפה מאז פריצת מגיפת הקורונה. לאור זאת, ישנו קושי ניכר לחזות את ההשפעות ארוכות הטווח של המחלה על חיי הנדבקים בנגיף, שכן פערי המידע והעדר הפרספקטיבה גדולים מאוד בנוגע לקבוצות הסיכון לסיבוכים ארוכי טווח, אפשרות מניעתם וכדומה.

7. בתוך כך, בשבועות האחרונים התפרסמו בכלי התקשורת ובכתבי עת מדעיים דיווחים על אודות מטופלים אשר נדבקו בקורונה, ולאחר שהחלימו המשיכו לסבול במשך מספר שבועות או חודשים מתסמינים הקשורים למחלה. על אלו ניתן למנות עייפות וחולשה כרונית, שלשולים, בחילות, צמרמורות, כאבי ראש, קשיים בריכז ואובדן זיכרון לטווח קצר [1,22]. מאמר שפורסם לאחרונה בכתב העת הרפואי JAMA העלה כי מקרב קבוצה שכללה 143 מחלימים, ל-87% נותרו תסמינים שיוריים גם כעבור כחודשיים בממוצע, ובפרט עייפות (53.1%), קשיי נשימה (43.4%) וכאבי מפרקים (27.3%) [78]. בנוסף, החלו מצטברים דיווחים על סיבוכים מאוחרים משמעותיים יותר בקרב המחלימים ובפרט דווח על עלייה ניכרת בשיעור המחלות הקשורות למערכת החיסונית באזורים בהם אחוז החולים בקורונה היה גבוה (PIMS, גיאן ברה, סוכרת

ותסמונות אימוניות אחרות – ראו הרחבה להלן). כמו כן, דווח על פגיעות מתמשכות אחרות כגון ירידה בשמיעה, תתרנות שלא חולפת ועוד.



תרשים המציג את שיעור חולי הקורונה שסבלו מתסמינים מסוגים שונים במהלך המחלה החריפה (משמאל) ובתקופה (כחודשיים בממוצע) שלאחר החלמתם (מימין) [78]

כיצד ניתן לחזות את הסיבוכים ארוכי הטווח האפשריים של המחלה?

8. בבואנו לחזות את הסיבוכים האפשריים, ניתן להסתמך על מידע קיים בנוגע למחלה כפי שהצטבר עד כה – אם כי מידע זה חסר – הן בהיקפו והן **בפרספקטיבה ההיסטורית שלו. לחילופין**, ניתן לנסות ולהשליך ממגיפות קודמות שנגרמו על ידי **נגיפים דומים ממשפחת הקורונה** (SARS ב-2003 ו-MERS ב-2012) – על סיבוכים מאוחרים אפשריים במחלה זו לצד חוסר הודאות והבעייתיות בניסיון להשליך ממחלה אחת לאחרת. כך, אם לשפוט מן

ההיסטוריה של נגיפי קורונה אחרים כדוגמת ה-SARS וה-MERS, הרי שאצל חלק מן החולים, החלמה מלאה יכולה לארוך מספר שנים בעוד שאצל אחרים, הנזק יישאר לאורך שנים ארוכות מאוד וייתכן אף לצמיתות [22]. כך, מחקר אשר נערך על 55 חולי SARS בהונג קונג (גיל ממוצע של 44) הראה כי 50% מהם סבלו, שנתיים לאחר ההחלמה, מכושר גופני נמוך יותר ביחס לאלו אשר לא חלו ורק 78% מן החולים יכלו לשוב לעבודה לאחר שנה מההחלמה. במחקר נוסף מהונג קונג, 40% מהמחלימים מ-SARS סבלו מתסמונת העייפות הכרונית שלוש שנים וחצי לאחר ההחלמה [53-55].

9. במסמך זה נעשה ניסיון לשלב בין שתי הגישות הנ"ל מתוך הבנה כי אף אחת מהן אינה מיטבית וכי השילוב ביניהן עשוי לתת מענה טוב יותר. זאת, תוך תיאור הפגיעות הידועות לנו עד כה במחלה ומתוכן לנסות ולשער מהי ההשפעה ארוכת הטווח האפשרית של הפגיעה הקיימת.

מנגנוני הפגיעה המשוערים:

10. על פי הספרות הרפואית, מחלות נגיפיות שונות עלולות לגרום לנזקים ארוכי טווח במגוון מנגנונים ביולוגיים: פגיעות כדוגמת SSPE (Subacute Sclerosing PanEncephalitis) במחלת החצבת, גרימת צירחיס (שחמת הכבד) וסרטן כבד לאחר זיהום בנגיף הפטיטיס B, הישארות הנגיף "רדום" באזורים שונים בגוף ו"התעוררות" (רה-אקטיבציה) כאשר המערכת החיסונית מוחלשת (CMV, הרפס), מועדות לממאירויות (לדוגמא, לאחר זיהום ב-EBV), פגיעות בנשים הרות לאחר זיהום באדמת, בהרפס או ב-CMV, פגיעות במדוכאי חיסון עם זיהום בנגיף JCV וכדומה. מחלת הקורונה היא מחלה נגיפית אשר פגיעתה במין האנושי אובחנה רק בחצי שנה האחרונה ולאור זאת, **בסיס הידע על אודותיה אשר נצבר עד כה, מקשה על הבנת המנגנונים להשפעתה ארוכת הטווח.** לאור זאת, נדרש משנה זהירות בהתייחסות למחלה ולדרכי התמודדות עימה (למשל בהקשר להדבקה מכוונת של מתנדבים במטרה לבחון יעילות חיסון) [2].

11. נגיף הקורונה (SARS-CoV-2) חודר לתאים השונים באמצעות היקשרות לקולטן ACE2, ומשתמש באנזים TMPRSS2 על מנת לחדור את הממברנה (קרום התא). **הקולטן מצוי בתאים שונים בגוף** – תאי האפיתל של דרכי האוויר, תאי כליה, תאי מעי דק, רקמת הריאה, האפיתל של כלי הדם בגוף וכן תאי מערכת העצבים (נוירונים, אסטרואיטים ואוליגודנדרויטים). נוכחות הקולטן ל-ACE2 קובעת את "המשיכה" של הנגיף לתאים השונים [8] וכפועל יוצא מכך את מידת "פגיעותן" של רקמות הגוף השונות מפני הנגיף. ייתכן כי **הפיזור הנרחב יחסית של קולטן זה במגוון רקמות ואיברים עומד בבסיס המגוון הרב של הסיבוכים (בחלקם ממושכים), ובמספר רב של מערכות גוף, שדווחו בקרב חולים ב-COVID 19.**

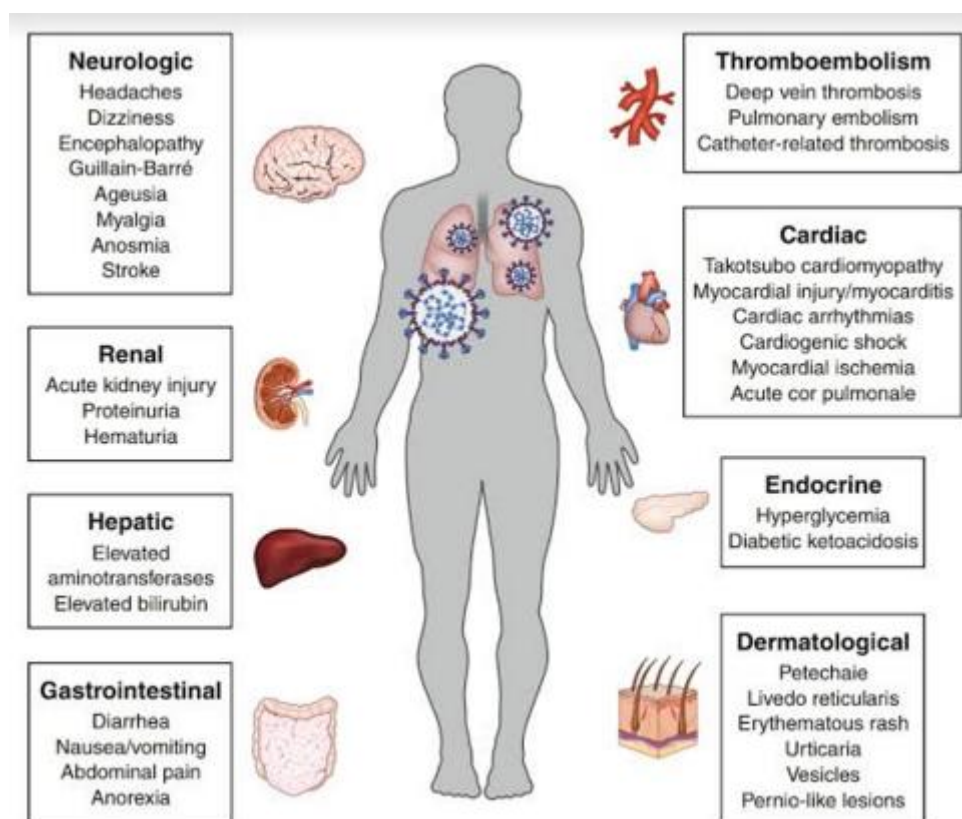
12. כך, מסתמן כי הסיבוכים ארוכי הטווח במחלה **עלולים להיגרם במספר מנגנונים עיקריים**, המאופיינים (כנראה) **בקבוצות סיכון שונות מקרב האוכלוסייה:**

א. **נזק ישיר** - הסיבוכים ארוכי הטווח עשויים לנבוע ישירות מנזק הקשור לפגיעת נגיף הקורונה במערכות הגוף (פיברוזיס ריאתי, פגיעה כלייתית, פגיעה לבבית או פגיעות במערכת העצבים). לפי שעה, קשה לאפיין את האוכלוסיות המצויות בסיכון לסיבוכים אלו.

ב. **השפעת הטיפול:** תתכן פגיעה מתמשכת בחולים בשל הטיפול במחלה ובפרט בקרב מטופלים הנזקקים להנשמה פולשנית ממושכת המאבדים מסת שריר – דבר המותיר אותם חלשים אף בחלוף הפגיעה הריאתית.

ג. **השפעת "מצב מחלה":** מטופלים שמצבם הבריאותי רופף מלכתחילה מלכתחילה (קשישים ומטופלים עם מחלות רקע שונות) עשויים לסבול מירידה חדה בתפקודם (Deconditioning) אפילו לאחר מחלה "קלה" ויזדקקו לשיקום ממושך ולסיוע שירותי הרווחה [51].

ד. מנגנונים סיסטמיים עקיפים (עירור חיסונית, קרישיות יתר): קיימות אוכלוסיות, אשר על אף שנחשבות כבעלות סיכון נמוך למחלה קשה (ילדים, צעירים), עלולות לסבול מהשלכות ארוכות טווח של המחלה – כדוגמת פגיעות גפיים ושכך מוחי (בשל הפרעות קרישה המאפיינות את מחלת הקורונה) וכן מהפרעות חיסונית מאוחרות שונות, כדוגמת סוכרת, PIMS ותסמונת גיאן ברה, אשר יכולות לנבוע מעירור יתר של המערכת החיסונית הנגרם בחולי קורונה (להלן). כך, סיבוכים המתרחשים במנגנונים אלו עלולים להתרחש גם בקרב צעירים ובריאים ומעוררים לפיכך דאגה רבה בקרב הקהילה הרפואית.



תרשים המתאר את סיבוכי מחלת הקורונה במערכות הגוף השונות (חוץ מהריאות), הכוללים, ביו היתר, פגיעות במערכת העצבים, בכליות, בכבד, במערכת העיכול, בלב ובכלי הדם, בעור ובמערכת ההורמונלית [84].

המאמץ המחקרי בנושא ומשמעויותיו לבריאות הציבור:

13. **בעולם ובארץ** נערכים כיום מספר מחקרים המנסים לתת מענה ייעודי לסוגיית סיבוכיה ארוכי הטווח של המחלה שכן אלו עלולים לטמון בחובם **השלכות ניכרות על בריאות הציבור הרחב**.

14. כך למשל, מחקר ייעודי אשר מתקיים לאחרונה בבית החולים "שערי צדק" העלה שלפחות 50% מחולי הקורונה אשר נבדקו והחלימו ממשיכים לחוות חולשה כללית וקשיים נשימתיים גם שבועות עד חודשיים לאחר שהחלימו [30]. עוד עולה כי בריטניה השקיעה לאחרונה יותר מ-10 מיליון דולרים במחקר על ההשפעות ארוכות הטווח של המחלה [57] וכן כי מתקיימים מחקרים ייעודיים נוספים בנושא ברחבי העולם [51,58].

15. לפי שעה, מסתמן כי ייתכן שמחלת הקורונה נושאת **שיעור גבוה יותר של סיבוכים משמעותיים וארוכי טווח בהשוואה למחלות ויראליות "פשוטות" יותר כגון צינון או שפעת שלעיתים נדירות בלבד** מסתבכות ועלולות לסכן חיים ו/או להותיר נכויות קבועות. כך, ברור כעת כי מדובר במחלה חדשה, שככל שאנו לומדים עליה יותר אנו מבינים את ההשלכות האפשריות ואת הסיבוכים הרבים העלולים להיגרם לחולים בה.

16. לאור זאת, הגם שלפי שעה, חומרת והיקף התופעות אינם ברורים, יש לפעול לצמצום היקף התחלואה בקרב כלל שכבות הגיל, לפחות עד שיצטבר בידינו די מידע שיאפשר לפלח את קבוצות הסיכון השונות ולתת מענה מניעתי או טיפולי הולם. כמו כן, מומלץ להסביר לציבור הרחב כי מסתמן לאחרונה שמחלת הקורונה עלולה לגרום לסיבוכים רפואיים ארוכי טווח גם בקרב אוכלוסיות צעירות ובריאות, ואף באלו שסבלו ממחלה קלה בלבד. פעילות הסברתית זו נדרשת על רקע התפיסה המוטעית הרווחת כיום בקרב חלקים נרחבים מהציבור לפיה מחלת הקורונה מסוכנת רק לקשישים ולאילו הסובלים ממחלות רקע. בנוסף, נדרשות ערנות ומודעות של צוותי הרפואה לסיבוכים האפשריים ובפרט המאוחרים שבהם.

17. בשל כך, מובא להלן, ריכוז המידע על אודות תסמונות, פגיעות ומחלות שונות אשר אפשר וקשורות להדבקה במחלת הקורונה, ובפרט השפעותיהן ארוכות הטווח המשוערות, בחלוקה על פי מערכות הגוף השונות.

פגיעת המחלה במערכות הגוף השונות וסיבוכים מאוחרים משוערים:

הפרעות התנהגותיות ופסיכיאטריות

18. בנוסף לפגיעה הישירה מן הנגיף, ההתפשטות המהירה של מחלת הקורונה מציבה אתגרים עבור מערכות הבריאות השונות והכריחה את עובדי מערכת הבריאות להתמודד עם סטרסורים (גורמי דחק) קליניים ולא קליניים – כולל מחסור בצידוד מיגון אישי, תמותה ותחלואה הקשורים למחלה, חשש מהבאת הנגיף הביתה והדבקת בני משפחה, ומציאות של אובדן קולגות בשל המחלה. נתונים מהתפרצויות קודמות **יחד עם נתונים ראשוניים מן ההתפרצות הנוכחית** מעלים את האפשרות שלאירועים אלו השפעות **ארוכות וקצרות טווח משמעותיות על הבריאות הנפשית** של עובדי מערכת הבריאות. לאור זאת, עולה ההמלצה לפיתוח תוכניות ארוכות וקצרות טווח לתמיכה נפשית בעובדי מערכת הבריאות בשוך המגיפה הנוכחית [34].

19. בהתייחס למגיפת ה-SARS מ-2003, מחקר אשר בוצע בהונג קונג על 233 מחלימים, כ-4 שנים לאחר ההחלמה, הראה כי 40% מן המחלימים סבלו **ממחלות פסיכיאטריות פעילות**, כ-40% סבלו מעייפות כרונית וכ-27% סבלו **מתסמונת העייפות הכרונית** [55]. **תופעות אלו נצפות גם אצל מחלימים מסויימים ממחלת הקורונה הנוכחית** [56].

20. מאמר אשר פורסם לאחרונה (מאי 2020), מתאר מספר חולי קורונה אשר הציגו **תסמינים פסיכויטיים ואופיינו במצב קליני הדומה לסכיזופרניה**. מחברי המאמר מתקשים לומר האם הזיהום בנגיף הקורונה חשף נטיות בסיסיות לפסיכזה (פסיכזה ראשונית), גרם לפסיכזה (פסיכזה שניונית) או שמדובר במצב חולף [22,33].

21. בנוסף, ייתכן כי המחלימים מקורונה, ובפרט אלו שסבלו ממחלה קשה, עלולים לסבול **מתופעות נפשיות ומנטליות** נוספות שעלולות להיגרם הן ישירות

מפגיעת הנגיף והן כתוצאה מהנשמה ממושכת, אשר כוללות **פגיעה ביכולת הריכוז, הקשב והזכרון** [22,56]:

א. כשליש מכלל המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ (מכל סיבה שהיא) מפתחים **דליריום** (מצב בלבולי חריף) אשר עשוי בהמשך להשפיע על מצבם הקוגניטיבי. מצב זה, שכיח יותר במטופלים אשר היו תחת הרדמה ממושכת, אינטראקציה חברתית מוגבלת וחוסר יכולת תנועה (מצבים השכיחים בקרב חולי COVID-19 שמאושפזים במצב קשה).

ב. חולי קורונה במצב קשה סובלים לעתים קרובות ממצב של כשל ריאתי עקב תסמונת התעוקה הנשימתית החריפה (ARDS). מחקר העלה **שחמישית** מהמטופלים אשר לקו בתסמונת זו (על רקע מחלות שונות) סבלו מנזקים נוירולוגיים **ומנטליים שונים, אפילו כחמש שנים לאחר שחרורם**. אלו כללו, בין היתר, **פגיעה בזכרון לטווח הקצר, קשיי למידה ופגיעה בתפקוד הביצועי** אשר יכולים להוביל לקושי לעבוד, קשיים בניהול פיננסי עצמי ואף קושי בביצוע משימות יומיומיות.

ג. בנוסף, חלק מהסובלים מ-ARDS מפתחים **הפרעת דחק פוסט טראומטית (PTSD)** עם עלייה **בשיעורי החרדה והדיכאון**.

ד. עולה כי חלק מן המחלימים מהמחלה הנוכחית מציינים כבר עתה כי הם נזקקים לסיוע נפשי.

הפרעות אימונולוגיות (חיסוניות) ואלרגיות

22. תגובות שונות של מערכת החיסון כנגד נגיף הקורונה (ובפרט אלו הקשורות בעירור יתר של המערכת החיסונית דוגמת ARDS, sHLH, MAS ואחרות), נקשרו עד כה לאימונופתולוגיה של המחלה ובפרט לפגיעה הקשה ביכולת שחלוף הגזים בריאות, הפגיעה במערכת הקרישה ו"סערות ציטוקינים". כמו כן, חלק מן

החולים מתייצגים עם לימפופניה (ירידה בתאים לבנים מסוג לימפוציטים) עם או ללא פגיעה כוללת בשורת התאים הלבנה [3].

23. אצל חלק מן החולים נצפתה הפרעה בתפקוד מערכת המשלים (המהווה זרוע של מערכת החיסון) עם הפעלה ביתר של המערכת במקביל להופעת נוגדנים אוטואימוניים (כדוגמת APLA) [27].

24. בנוסף, ייתכן כי עירור היתר של המערכת החיסונית עומד גם בבסיס סיבוך מאוחר של המחלה שנצפה בקרב ילדים: במקביל להתפשטות מחלת הקורונה, מתרבים הדיווחים בעולם אודות תסמונת דלקתית, רב מערכתית בקרב ילדים, הכוללת חום ממושך וסימני אי-ספיקה של איברים שונים המזכירה בחלק ממאפייניה את מחלת קווסאקי (דלקת חריפה בכלי הדם שעשויה להוביל למפרצת בעורקים הכליליים ולמוות). התסמונת המופיעה כשבועיים עד 4 שבועות לאחר ההדבקות בנגיף, ומכונה כיום PMIS (Pediatric multisystem inflammatory syndrome). מחלה זו דווקא אינה תוקפת בחומרה רבה יותר ילדים בעלי מחלות רקע או תינוקות, אלא נפוצה יותר אצל ילדים בריאים בגילאי 5-14, ברמות חומרה שונות, החל ממחלת חום קלה, עבור במחלה קשה ומסכנת חיים הדורשת אשפוז ועד מוות. התסמונת המאוחרת הנ"ל עלולה גם לכלול תסמינים במערכת הנשימה ובמערכת העיכול, סימנים לדלקתיות בקרומי המוח ומעורבות לבבית קשה. כך, בסדרה קלינית של מקרים אשר פורסמה בסוף יוני ב-NEJM, דווח כי 1 מכל כ-160 מטופלים עם קורונה מתחת לגיל 21 לקה בתסמונת זו כאשר 10-20% מהם היו עם מעורבות לבבית עד כדי מפרצות בעורקי הלב וכ-2-4% נפטרו [28,59]. נציין כי לאחרונה מתרבות עדויות לקיומה של תסמונת זו גם בקרב מבוגרים ולא רק בקרב ילדים כפי שהוערך עד כה [85,86].

הפרעות ראומטיות (מפרקים), עצם ושריר

25. **פגיעות גרמיות:** בקרב מחלימים מ-SARS נצפתה **אוסטאונקרוזה** (נמק גרמי) של **ראש עצם הירך** – ייתכן משנית לפגיעה בבלוטת התריס וירידה בהפרשת קלציטונין [5]. ייתכן כי **נדרשת עירנות מוגברת** לאפשרות ההתפתחות של סיבוך אורתופדי חמור זה גם בקרב חולי קורונה.

26. **נזקים שריריים:** בסדרה בת 214 חולי קורונה מוזהאן (סין), סבלו כ-11% מן המטופלים במהלך המחלה מפגיעה שרירית (פירוק שריר) עם ערכי קריאטין קינאז (CPK) של בין 200 ל-12200 יחידות לליטר במקביל לפגיעה כבדית וכלייתית. בהקשר הנ"ל, נזכיר כי במחלת ה-SARS נצפו פגיעות שריריות כגון מיופתיות ורבודמיוליזיס [10,20].

27. ככלל, נציין, כי מחלה קשה ואשפוז ממושך עשויים להביא להידלדלות רקמת שריר (הן שרירי נשימה והן שרירי תנועה) אצל המטופלים השונים – גם אם ברקע היו בריאים לחלוטין; בייחוד, במטופלים עם חרבה נמוכה מלכתחילה (קשישים, ילדים, מטופלים עם מחלות רקע שונות) - ולהביאם לקושי להתרומם מהמיטה, לנוע ללא עזרה, להרים חפצים או לעלות במדרגות ולסבול מירידה חדה בתפקודם (Deconditioning) אפילו לאחר מחלה "קלה" - דבר אשר יחייב שיקום ממושך וסיוע משמעותי של שירותי הרווחה [51,56].

28. **מפרקים** – במאמר שסקר את התסמינים המתמשכים בקרב חולי קורונה, עלה כי מקרב קבוצה שכללה 143 מחלימים נמצא כי כעבור חודשיים בממוצע, **למעלה מ-20% מהמטופלים דיווחו עדיין על כאבי מפרקים** [78].

הפרעות במערכת העיכול

29. חלק מן התסמינים של מחלת הקורונה נובעים מנוכחות הנגיף במערכת העיכול המעוררת שלשולים והקאות אצל חלק מן הנדבקים. בהמשך, ממשיכים הנדבקים להפריש את הנגיף בצואה ולמשך זמן ארוך יותר מן ההפרשות מדרכי

הנשימה[3]. אצל חלק מן הנדבקים, עלה כי השלשולים והבחילות עשויים להימשך מספר שבועות עד חודשים לאחר ההחלמה מן הנגיף [22,78].

30. בסדרה של 214 חולי קורונה מוהאן, סין, נצפתה פגיעה כבדית, עם עלייה באנזימי הכבד השונים [10]. בסדרה אחרת של 34 חולים מסין עלה כי הפגיעה הכבדית עוד נמשכת גם לאחר ההחלמה [22].

31. בסקירה מערכתית של 19 מחקרי עוקבה רטרוספקטיביים (14 מסין ו-5 מארה"ב), נמצאה פגיעה כבדית חריפה בקרב 10-15% מן החולים בסדרות השונות, כאשר באוכלוסיה הסינית היארעות הפגיעה היתה גבוהה יותר וללא הבדל משמעותי סטטיסטית בין מטופלים מעל או מתחת לגיל 60 [43].

32. חלק מן החולים אשר נזקקו להנשמה פולשנית חווים קשיי בליעה או דיבור בשל תגובה דלקתית מקומית או חבלה בשל צינור ההנשמה [56].

הפרעות במערכת הנשימה (ריאות ודרכי נשימה):

33. נגיף הקורונה הוא נגיף אשר נקשר למחלה נשימתית קלה עד חמורה. הנגיף חודר למערכת הנשימה באמצעות טיפות או אירוסולים המכילים את הנגיפים, שנשאפים ונצמדים לתאי האפיתל במערכת הנשימה ומשם חודרים לרקמת הריאה, וגורמים לדלקת אינטרסטיציאלית חמורה של הריאות (כפי שניתן להבחין בהדמיות של הריאות – צילום חזה ו-CT) עד כדי התפתחותה של תסמונת מצוקה נשימתית חדה (ARDS) [3].

34. קיימים מספר דיווחים אודות הצטלקויות (פיברוזיס) של רקמת הריאה (כפי שנצפה בהדמיות CT חזרות) בקרב חולי קורונה שהחלימו המתבטאות בתחושת צריבה ושיעול יבש אצל החולים – יותר מ-7 שבועות לאחר ההחלמה. שני מחקרים אשר בוצעו בעבר – האחד על 71 מחלימים ממחלת ה-SARS (אשר עקב אחר מצבם משנת 2003 עד שנת 2018) והשני על 36 מחלימים ממחלת ה-MERS, הראו כי אצל כשליש מהם נצפתה ירידה קבועה

בנפחי הריאה (שייתכן שהינה משנית לפיברוזיס). ייתכן, כי במקרה של COVID-19, הנזק יהיה **אף חמור יותר כיוון שהנגיף גורם לנזק ריאתי דו צדדי**, בעוד שב-SARS וב-MERS הדלקת, לרוב, היא **חד צדדית** [22].

35. שני מחקרים אשר נערכו בצרפת הראו כי 23-30% מן החולים הקשים במחלת הקורונה (בממוצע גיל של 65, אך חלקם אף בעשור החמישי לחיים), סבלו **מתסחיפים ריאתיים** אשר עשויים לגרום **לתסמינים מתמשכים של עייפות, דפיקות לב מואצות (פלפיטציות), קוצר נשימה, הגבלה בפעילות הגופנית וחוסר יכולת לבצע פעילות גופנית** בשל אי נוחות [22-24]. מחקר נוסף בוהאן, סין, אשר כלל 149 חולי קורונה **במצב בינוני ומטה**, בגילאי 36-56 שנים **הראה כי 40% ממשיכים לסבול מנזקים לריאותיהם למעלה מ-3 שבועות לאחר השחרור מבית החולים** [50].

36. בהקשר לכך, ניתן לציין [29,52,69]:

א. מחקר אשר בוצע בבית החולים "שערי צדק" הצביע על כך שאין קורלציה בין חומרת המחלה הריאתית הראשונית בקורונה לבין סיבוכים ארוכי טווח, **וכי גם חולי קורונה במצב קל עשויים לסבול מנזק ריאתי לטווח הארוך**. בין הסיבוכים אשר זוהו ניתן למנות הופעת **פיברוזיס, לייפת ריאתית, הפרעה חסימתית וחשד ליתר לחץ דם ריאתי**.

ב. מחקר אשר עקב אחר כמאה חולים שסבלו מ-ARDS (שהינה תסמונת שכיחה כאמור בקרב חולי קורונה במצב קשה) בגיל ממוצע של 45, שנה לאחר שהחלימו, הראה כי הללו **סובלים מנכות תפקודית נשימתית מתמשכת**. רובם סבלו מנזקים חוץ ריאתיים – כדוגמת דלדול וחולשת שרירים המשפיעים על מצבם. נציין כי מטופלים הסובלים מ-ARDS, עשויים לסבול מסיבוכים ריאתיים ארוכי טווח כדוגמת דלקת ריאות מאורגנת (organizing pneumonia) לזרועותיה השונות (BOOP, AFOP וכדומה). כך,

מוערך כי סיבוכים נשימתיים מאוחרים אלו ייתכנו גם בקרב מחלימים מקורונה שסבלו מ- ARDS במהלך אשפוזם, עם חלוף הזמן.

ג. לדברי ד"ר זיג'יאן צ'ן, המנהל הרפואי של מרכז לשיקום חולי קורונה במערכת הרפואית "Mount Sinai" בניו יורק, הבעיה הגדולה ביותר איתה מתמודדים המחלימים מקורונה היא קוצר נשימה מתמשך (בין אם על רקע הצטלקות רקמת הריאה כאמור לעיל, בין אם על רקע בעיות לב או בעיות קרישה) אשר לעיתים מלווה בשיעול לסירוגין ממנו הם מתקשים להיפטר.

37. כך, מסתמן כי על אף שחלק מהחולים יחלימו לגמרי מדלקת הריאות הנגרמת מנגיף הקורונה החדש, הרי שחלקם עשויים לסבול מנזקים ריאתיים ארוכי טווח ונדרש מחקר נוסף על מנת להעריך נכוחה את היחסים בין קבוצות החולים ואת גורמי הסיכון להתפתחות סיבוכים אלו [69].

הפרעות במערכת הקרדיוסקולרית (לב וכלי דם):

38. בחולי קורונה, נזק לשריר הלב עלול להיגרם בשני מנגנונים – נזק ישיר כתוצאה מפגיעת הנגיף בשריר הלב (אשר גם בו מצויים קולטנים ל-ACE2) ונזק עקיף כתוצאה מפעילות מקומית או מערכתית של מערכת החיסון [22]. בהקשר זה, בנתיחות שלאחר המוות בחולי קורונה נמצאה הסננה של שריר הלב על ידי תאי דלקת מונונוקליאריים [60].

39. מיוקרדיטיס (דלקת שריר הלב) מהווה סיבוך אצל חלק מחולי הקורונה במגיפה הנוכחית [5]. מנגנון המחלה, הוא ככל הנראה התגובה הדלקתית אשר לה גורם הנגיף עם הסננת תאים מונוציטים את שריר הלב והיא מהווה גורם פרוגנוסטי גרוע במחלה [31]. עלה כי בעקבות הדלקת, יכולה להתפתח מיופתיה של שריר הלב המלווה בהפרעות קצב לבביות גם בקרב מטופלים בריאים לאחר החלמה מן המחלה. ייתכן שנזקים לבביים אלו הם בחלקם אף בלתי הפיכים. זאת למשל, כפי שפורסם שהתרחש במקרה של

ד"ר ג'נט שפירו, רופאת ריאות כבת 60 אשר לקתה בקורונה ולאחר שהחלימה החלה סובלת מפלפיטציות אשר לאחריהן **התברר היקף הפגיעה הבלתי הפיכה בשריר הלב שלה** [22,32,60].

40. בנוסף, לאור **קרישיות יתר במהלך מחלת הקורונה, חלק מן החולים סובל מאיסכמיה לבבית שעלולה להוביל לפגיעה, ייתכן קבועה, בשריר הלב**. ייתכן אף שחלקם **סובל ממחלה קורונרית** (מחלה של כלי הדם הכליליים) בשל קרע ברובד טרשתי שנגרם בעקבות המצב הדלקתי המוגבר בגוף כפי שמתרחש במחלות נגיפיות אחרות [26]. קרישיות יתר זו, עשויה גם לפגוע בתומכנים עורקיים ולהביא לחסימתם [87].

41. בהקשר אפשרי, מחקרים אשר נערכו בקרב חולי SARS הראו כי המחלימים סבלו יותר (לאחר החלמתם) מיתר שומנים בדם (היפרליפידמיה), הפרעות במטבוליזם הסוכר או הפרעות במערכת הקרדיווסקולרית. באופן טבעי, עוד טרם מוכרים לנו סיבוכים קרדיאליים ארוכי טווח של מחלת הקורונה, אך העדויות הנ"ל ממחלת ה-SARS (לצד המידע המצטבר, כאמור, על הנזקים הלבביים בחולי קורונה), **מספקות על מנת להצדיק מעקב לבבי אחר המחלימים** [60].

הפרעות במערכת הקרישה והדם

42. רבים מן החולים המאושפזים בשל מחלת הקורונה הנוכחית **מתייצגים עם הפרעות קרישה וקרישיות יתר** – ככל הנראה על רקע התגובות הדלקתיות לזיהום. אלו, בתורם, עשויים לגרום **לתסחיפים ריאתיים, שבץ מוחי ולבבי וסיבוכים אחרים עם השפעות מתמשכות** [22]. חלק מן החולים, נזקקו **לקטיעת גפיים בשל קרישים בכלי הדם**. אצל חולים אחרים מכונות **דיאליזה נסתמו בשל קרישי דם** [25]. בחולים הקשים, אחוז הסיבוכים התרומבואמבוליים, שלהם השפעות ארוכות טווח על חיי המטופלים, עומד על

5-15%, ובמחקרי עוקבה מסויימים נצפה אף אחוז גבוה יותר בקרב חולים אלו - 35-45% [67].

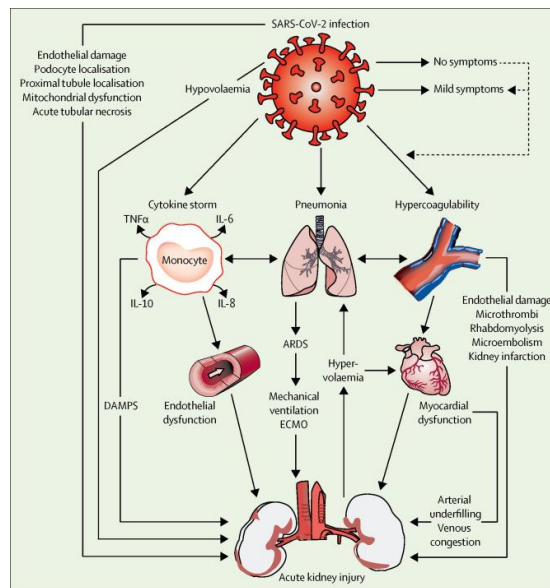
43. **חלק מן ההפרעות עשויות לבוא לידי ביטוי לאחר ההחלמה ולגרום למוות פתאומי** – כפי שעולה מדיווח אודות בת 32 אשר נפטרה מקריש דם בורידים העמוקים וקרדילוג בן 49 אשר **סבל משבץ מוחי מספר ימים לאחר ששב לעבודה לאחר שהחלים ממחלת הקורונה** – תיאורי מקרה אלו הביאו את החברה הבינלאומית לקרישיות לפרסם קווים מנחים לנטילת **תרופות נוגדות קרישה לאחר השחרור מבית החולים למשך חודש עד חודש וחצי** [22,26,29].

גידולים (מחלות ממאירות)

44. באופן כללי, חולי סרטן מצויים בסיכון מוגבר לתמותה במחלת הקורונה הנוכחית (עד פי 6 יותר מאנשים בריאים). הן נגיפים שונים והן תאי סרטן מציגים למערכת החיסון חלבונים המזוהים על ידה ומעוררים את תגובתה. מוכרים לנו נגיפים מעוררי סרטן (HIV, EBV, HPV, HCV, HBV) והורסי סרטן (קוקסאקי, ראו, וקסיניה ואדנווירוס). קיימת קטגוריה שלישית של נגיפים שאינם נמנים על שתי הקטגוריות האחרות שתפקידם טרם הובן. קיימים מחקרים סותרים אודות הקשר בין גידולים שונים חיהומים נגיפיים (מלאנומה והדבקות בנגיפים שונים, סרטן ריאה ונגיף השפעת, HIV וגידולים שונים ונגיפים נוספים). תוצאות אלו מרמזות על כך שמהלך ותוצאות הסרטן תלויים במספר גורמים: סוג הזיהום הנגיפי, סוג הגידול ומרכיבי מערכת החיסון המעורבים. לאור אחזי התמותה הגבוהים במחלת הקורונה אצל חולי סרטן, נראה כי הסרטן משפיע על הפתוגנזה של מחלת הקורונה. **עם זאת, לפי שעה אין בידינו עדויות לכך שנגיף הקורונה הנוכחי גורם, נקשר או משנה את הפתוביולוגיה של הסרטן** ונדרשים עוד מחקרים על מנת להבין את הקשר בין שתי המחלות [61].

הפרעות במערכת השתן

45. הפגיעה בכליותיהם של חולי הקורונה היא ככל הנראה רב-גורמית – פגיעה קרדיווסקולרית בשל המחלה, פגיעה ישירה בשל שחרור נפרוטוקסינים שונים, תסמונת לב-ריאה על רקע דלקת ריאות, סערת ציטוקינים, פירוק שריר, היווצרות קרישי דם קטנים בכלי הדם הכלייתיים או אף פגיעה ישירה של הנגיף בתאי הכליה. בהקשר זה, מאמר אשר פורסם בתחילת פברואר 2020 הדגים את נוכחות הנגיף בתאי כליה של נפטרים במגיפת הקורונה הנוכחית. הפגיעה העיקרית היא באפיתל הטובולרי של הכליה ובפודוציטים [68].



46. אצל 63% מן החולים בקורונה נמצאו דרגות שונות של נוכחות חלבון בשתן, כמייצג לפגיעה הכלייתית החריפה, כאשר בסדרות אחרות בקרב כ-40% מן החולים אשר נזקקו לאשפוז נמצאו דם וחלבון בשתן ואצל 8-40% מהמטופלים אשר נזקקו לאשפוז ביחידות לטיפול נמרץ נמצאה אי ספיקה כלייתית חריפה אשר הופיעה, לרוב, כשבוע לאחר ההדבקה הראשונית. **בנתיחות שלאחר המוות נמצא כי הפגיעה העיקרית היא Acute Tubular Necrosis.** חלק לא מבוטל מן המטופלים אף נזקק לדיאליזה במהלך המחלה (עד כ-20% מאלו הנזקקים לסיוע היחידות לטיפול נמרץ) [5,36,37,46,58,68].

47. פורסמו מחקרים רטרוספקטיביים נוספים, מוהאן, סין שבחנו את היארעות הפגיעה הכלייתית במחלה: **הראשון** בחן את היארעות הפגיעה הכלייתית החריפה בקרב כ-700 חולי קורונה, והעריכה בכ-5% (גיל חולים 50-70). החוקרים ציינו, כי בשל היעדר נתונים אודות המשוחררים, הם לא יכלו להעריך את ההשפעות ארוכות הטווח על הכליות ויש צורך במחקר נוסף על מנת להעריך את אלו; **השני** – בחן אף הוא את היארעות הפגיעה הכלייתית בקרב 333 חולי קורונה ומצא שכ-5-7.5% מהם סבלו מפגיעה כלייתית חריפה **וכי יותר ממחציתם לא החלימו למעלה מ-3 שבועות מתחילת המחלה** [45,46]. מחקר נוסף רטרוספקטיבי על 5449 חולי קורונה **אשר אושפזו** בבתי חולים ברחבי מטרופולין ניו יורק העריך את הפגיעה הכלייתית החריפה ב-36% - **כאשר 14% מתוכם נזקקו לדיאליזה** [47]. מטה-אנליזה **שכללה מחקרים אלו העריכה, בסך הכל, את הפגיעה הכלייתית בכ-4.5% מכלל החולים** [49].

48. מטבע הדברים אין לפי שעה מידע מהימן על הנזק ארוך הטווח לכליות בקרב חולי קורונה, **אך פגיעה כלייתית חריפה** (שמתרחשת בשיעורים שתוארו לעיל) כשלעצמה **מהווה גורם סיכון להתפתחות כשל כלייתי כרוני, ובהמשך מחלת כליות סופנית** [48].

הפרעות במערכת האורולוגית ובמערכת המין

49. **השפעה על מהלך ההריון:** נגיפי ה-SARS וה-MERS נקשרו לשיעור גבוה של סיבוכים בהריון ובהם תמותה אמהית, פגיעה בגדילה התוך רחמית, הפלות, פגות על סיבוכיה השונים ומוות תוך רחמי של העובר [81,82]. עם זאת, בנגיפים אלו **הסיכון להעברה אנכית** (העברה מאם לעובר שברחם) **הודגם כנמוך עד אפסי** [3].

50. לפי שעה, מסתמן כי הדבקה בנגיף הקורונה החדש במהלך ההריון כרוכה בשיעור נמוך יותר משמעותית של סיבוכים בהריון, בהשוואה לנגיפים האחרים

ממשפחת הקורונה [80]. עם זאת, מסתמן כי שיעור סיבוכי ההריון בנשים הרות שנדבקו בנגיף הינו עדיין גבוה יותר לעומת נשים הרות שלא נדבקו בנגיף. כמו כן, **על פי המרכז האמריקני לבקרת מחלות (CDC), נשים בהריון עלולות להימצא בסיכון גבוה יותר לחלות בצורה קשה יותר ולהזדקק לאשפוז ואף לטיפול נמרץ בעקבות הידבקות בנגיף הקורונה, אך הן אינן מצויות בסיכון גבוה יותר לתמותה** (בהשוואה לנשים שאינן הרות) [79]. במחקר אשר בוצע בבריטניה וכלל 427 נשים הרות שחלו בקורונה, נמצא כי 20% ילדו טרם למועד (5% פגים מתחת לשבוע 32), ו-5% מן התינוקות היו חיוביים לקורונה (כמחציתם מיידית לאחר הלידה) [66].

51. האשכים, הם בין רקמות הגוף השונות המבטאות ACE2 המשמש קולטן לנגיף הקורונה. הביטוי המקסימלי הוא בגיל 30 ויורד בהדרגה עד גיל 60. עובדה זו עשויה להצביע על כך כי גברים צעירים עשויים לסבול מנזק ישיר לאשך על ידי הנגיף, שהשלכותיו לטווח הארוך אינן ברורות לפי שעה [62]. בקרב חולי COVID-19 נמצא כי **היחס בין רמות הטסטוסטרון לרמות ההורמון LH בדם הינו נמוך באופן משמעותי, דבר אשר עלול להעיד על נזק ישיר לתאי לידיג באשך**. אורכיטיס (דלקת של האשכים) דווחה כאחד מן הסיבוכים של נגיף ה-SARS וייתכן כי פגיעה דומה באשכים בקרב חולי קורונה עלולה להיות **ביטוי של וסקוליטיס של האשך**. כמו כן, דווח על הימצאות של הנגיף בנוחלי הזרע אצל חלק מן החולים [5,6,22]. בנוסף, **אצל חלק מחולי הקורונה הבינוניים אף נמצאה פגיעה באיכות הזרע** [63]. **כל אלו עלולים להצביע על אפשרות לפגיעה עתידית בפוריות של גברים מסויימים שנדבקו בנגיף, אך נדרש מחקר נוסף לאישוש או הפרכה של חשדות אלו**. נציין כי הפגיעה בפוריות הגבר במחלה זו, באופן כללי, אינה ודאית וכי מחקר אשר בחן נוכחות של שני הקולטנים הנדרשים להדבקה (ACE2 ו-TMPRSS2) מצא כי הם קיימים בתאים השונים של מערכת הרבייה, אך לא בו זמנית על אותם תאים – **ועל כן העריך את הסבירות לפגיעה בפוריות כנמוכה** [64,65].

הפרעות במערכת האנדוקרינית והפרעות מטבוליות שונות

52. מידע אודות השפעות נגיף הקורונה הנוכחי על המערכת האנדוקרינית הוא מועט ביותר. עם זאת, מספר מאמרים ניסו לחזות את ההשלכות ארוכות הטווח של הידבקות בנגיף הקורונה הנוכחי (SARS-Cov-2) לאור השלכות ארוכות טווח של הידבקות בנגיף הקורונה הקודם (SARS) תוך ניסיון לבצע התאמות בהתאם לידוע לנו עד כה אודות הנגיף הנוכחי [4]. יש לציין כי הנגיף עושה, כאמור, שימוש באנזים ACE2 המצוי במספר רקמות אנדוקריניות בגוף ובעיקר בבלב, בבלוטת התריס, באשכים, בשחלות, ובבלוטות האדרנל וההיפופיזה [5]:

א. סוכרת – חולי סוכרת מצויים בסיכון גבוה להתפתחות סיבוכים במחלת הקורונה. בין היתר, היות שמצבים היפרגליקמיים מפחיתים את תגובת מערכת החיסון, מעלים את הסיכון למוות ונקשרים לנזק לאיברים שונים ולסיבוכים מערכתיים. בסקירה של נתוני התחלואה, חולי סוכרת ומחלות לב מהווים כשני שלישים מן הנפטרים במחלה. **לבד מזאת, ייתכן כי הנגיף כשלעצמו עלול לגרום לסוכרת.** מוערך כי הנגיף יכול לפגוע ישירות בתאי בלב בשל העובדה כי הם מבטאים ביתר את האנזים ACE2 המשמש כקולטן עבור הנגיף (נציין כי נגיף ה-SARS הראשון נמצא ברקמת בלב בצביעות אימונוהיסטוכימיות בנתיחות שבוצעו בעבר). **פגיעה ישירה זו, עשויה לגרום ישירות לסוכרת חריפה מסוג 1 ויש צורך לבחון האם היא הפיכה ואם לאו. לכך, ניתן להוסיף עליה בשיעור גילוי סוכרת מסוג 1 בקרב חולי קורונה אשר החלימו – גם בגילאי העשרה.** בנוסף, פגיעה בבלב האקסוקריני על ידי נגיף הקורונה, עשויה לגרום ל**נזק עקיף לתאי הבלב האנדוקריני** על ידי שחרור מדיאטורים דלקתיים כ-TNF אלפא וכאינטרפרון גמא עם ציטוקינים פרואינפלמטוריים אחרים העולים במהלך המחלה **ועשויים להחמיר את הפגיעה בבלב** [4,5,36].

ב. פגיעה בבלב האקסוקריני – עליה בעמילאז ו/או בליפאז נמצאה בעד 17% מחולי הקורונה הקשים [5].

ג. השמנת יתר – השמנת יתר חולנית (BMI מעל 35) מעלה פי 7 את הסיכון להנשמה פולשנית בחולי קורונה. מחקר אשר בוצע בניו יורק, הראה כי 21% מן האנשים החיוביים לנוכחות הנגיף היו בעלי משקל יתר ובקרב חולים מתחת לגיל 60, השמנת היתר היוותה גורם סיכון משמעותי המעלה את הסיכוי לאשפת. **לאור האמור בסעיף הקודם, מוערך כי בקרב חולי קורונה מסויימים, השמנת יתר המשולבת בהרס של תאי בטא בבלב** (עקב פגיעת הנגיף) **עשויה לגרום לסוכרת מסוג 2** [4].

ד. ציר היפותלמוס-היפופיזה-אדרנל – ציר זה הינו בעל תפקיד משמעותי בהתמודדות עם מצבי עקה שונים. בנתיחות לאחר המוות אשר בוצעו בחולי SARS, נמצאה נוכחות הנגיף הן באדרנל והן בהיפופיזה. עלה כי חלק מ"אסטרטגיית" התמודדות נגיף ה-SARS עם מערכת החיסון היתה באמצעות הפרשת רצף חומצות אמינו אשר מחקה את ה-ACTH וגרמה לייצור נוגדנים עצמיים אשר תקפו את ה-ACTH ומנעו תגובת אדרנל לנוכחות הנגיף (גרמו למעשה לאי ספיקה אדרנלית) ולהעצמת הסערה הציטוקינית. בנוסף, בקרב מחלימים מסארס, נמצאה אי ספיקת אדרנל – רובה מרכזית – ככל הנראה משנית לדלקת בהיפופיזה או לנזק ישיר להיפותלמוס [4]. נציין, כי במחקר אשר נערך על 61 מטופלים אשר החלימו מ-SARS, 40% סבלו מאי ספיקת אדרנל שניונית עם החלמה של כ-60% מהם בתוך שנה. **לאור עדויות אלו, יש לחשוד באי ספיקת אדרנל גם בקרב מחלימים מנגיף הקורונה החדש, הסובלים מעייפות לא מוסברת, חולשה, סחרחורת, חוסר תיאבון ואפאתיות** [5].

ה. ציר היפותלמוס-היפופיזה-תריס – מעט מאוד מידע קיים בנוגע להשפעת נגיף ה-SARS על ציר זה. לא נמצאה נוכחות של הנגיף בבלוטת התריס

בנתיחות שלאחר המוות, אך במחקרים נמצאה תת תריסיות מרכזית בקרב מחלימי SARS, משנית לאי ספיקת היפופיזה-היפותלמוס. כמו כן, בקרב חולי SARS נמצאה פגיעה בתפקוד בלוטת התריס עם ירידה בהפרשת הורמוני הבלוטה וקלציטונין ורקמת הבלוטה הראתה נזק לאפיתל הפוליקולרי והפראפוליקולרי עם הרס תאי מתוכנן (אפופטוזיס). בהמשך, גם דווח על ירידה ברמות ה-TSH בקרב החולים בהשוואה לנבדקים בריאים עם ירידה בכמות התאים התירוטרופיים בבלוטת ההיפופיזה [4]. **לפי שעה, אין מידע המעיד על פגיעת נגיף הקורונה הנוכחי בתפקוד בלוטת התריס (באופן עקיף או ישיר), אך לאור האמור לעיל, בהקשר לסארס, ייתכן כי יש לנטר שינויים בתפקודי התריס בקרב מחלימים מקורונה.**

ו. ציר היפותלמוס-היפופיזה-גונדות – אין מידע בנוגע ל-SARS ולתפקוד שחלתי. העדות היחידה נוגעת לרמות פרולקטין, FSH ול-LH מוגברות עם ירידה ברמות E2 ופרוגסטרון בקרב חולי SARS (אם כי, צריך לזכור שכל מחלה חריפה עשויה לדכא את הציר). כמו כן, הנגיף לא נמצא בשחלות בנתיחות שלאחר המוות של חולות SARS. לעומת זאת, **נמצא נזק רקמתי של האשכים בחולי SARS וייתכן, כאמור, כי גם נגיף הקורונה החדש עלול לפגוע באשכים ובתפקוד ההורמונלי שלהם** [4].

הפרעות במערכת העצבים (הפרעות נוירולוגיות):

53. התייצגויות נוירולוגיות מתרחשות אף הן בקרב חולי קורונה ויכולות להיות חלק משמעותי במחלת הקורונה, **כאשר גוף העדויות לגבי הסיבוכים הנוירולוגיים במחלה הולך וגדל**. במספר מחקרים ודיווחי מקרה, נמצאו חולים עם **בלבול, אנצפלופתיה, וממצאים הדמייתיים וקליניים המעידים על מעורבות קורטיקוספינלית** (לבד מהאדרה הדמייתית תוארו גם רפלקסים ערים וקלונוס). זאת, בדומה לדיווחים בהקשר לפגיעה עצבית שגרמו נגיפי

קורונה קודמים, כדוגמת ה-MERS וה-SARS (אז נצפו תופעות כדוגמת שבץ מוחי, גיאן ברה ופרכוסים, עם נוכחות הנגיף בתאי המוח).

54. הנגיף עצמו, כאמור, נקשר לקולטני ACE2 המצויים בתאים השונים של מערכת העצבים (נוירונים, אסטרוציטים ואוליגודנדרטים). **מנגנון החדירה שלו למערכת העצבים המרכזית עודנו לא ברור** – האם במעבר בין סינפסות של נוירונים נגועים, האם דרך עצב קרניאלי 1, האם בהתפשטות המטוגנית וחדירה דרך אפיתל כלי הדם או שמא בסיוע לויקוציטים החוצים את מחסום הדם-מוח. **נציין כי בנתיחות שלאחר המוות בחולי קורונה במגיפה הנוכחית, נמצאה רקמה מוחית היפרמית, בצקתית עם נזק נוירוני.**

55. הסיבוכים הנוירולוגים מוערכים בכ-10% מכלל חולי הקורונה. כמו כן, הועלתה השערה, כי לאור פגיעות הנגיף בחוש הטעם והריח, כמתואר להלן, בדומה למחלות נוירודגנרטיביות (כדוגמת מחלת פרקינסון), **הרי שאפשר שהחלמה ממחלת הקורונה הנוכחית, אין בה כדי להבטיח מפני התדרדרות נוירולוגית עתידית – וכי רק הזמן יוכל לנבא פגיעות שכאלו, עשרות שנים לאחר המחלה.** התופעות הנוירולוגיות השונות כוללות, בין היתר [5-8,10,15,21,35]:

א. **ירידה בחוש הריח** (היפוסמיה עד אנוסמיה) המוסברת על ידי ביטוי ACE2 בתאים התומכים באפיתל של עצב 1 **ופגיעה בחוש הטעם** תוארו בכ-5% בסדרה של 214 חולים מוואהאן, סין, בכ-19% מסדרה של 320 חולים באיטליה ובכ-80-90% מן החולים בסדרה של 417 חולים מ-12 בתי חולים ברחבי אירופה. הפגיעה בחושים אלו לא לוותה בגודש אפי או בנזלת ולעיתים קדמה להופעת יתר התסמינים במחלה (בעד כ-12% בסדרה האירופית). החלמה מוקדמת (עד 8 ימים לאחר המחלה) של חוש הריח נצפתה בכ-44% מן המטופלים בסדרה האירופית אך עם צורך ביותר מ-15 ימים עד להחלמה, בכ-4% [8,10-12,17]. נציין שני

תיאורי מקרה בהם הודגמו שינויים הדמייתיים בקורלציה לאובדן חוש ריח וטעם בחולות קורונה (בנות 25 ו-40), העשויים להעיד על זיהום נגיפי מוחי. שינויים הדמייתיים אלו חלפו לאחר ששב חוש הריח לאחת החולות (בת ה-25) כעבור למעלה מ-28 ימים [14,16]. מחקר נוסף שנערך באיטליה וכלל 187 מחלימים מקורונה **שמחלתם היתה קלה** (לא נזקקו לאישפוח) **העלה כי הפגיעה בחוש הריח והטעם לא חלפה בכ- 10% מהמחלימים שסבלו מפגיעות חושיות אלו, גם בחלוף כחודש ממחלתם.** להערכת החוקרים הדבר עלול להעיד על אפשרות כי חלק ממחלימי הקורונה יסבלו מבעיות בתפקוד החושי ומהשלכות הרפואיות הנלוות לכך, לטווח ארוך [83].

ב. **כאבי ראש** דווחו בעד כשליש מן החולים – אשר בחלקם היוו את ההתייצגות הראשונית של המחלה ואף דרשו אשפוח ובירור עד לקבלת תשובה חיובית לנוכחות הנגיף [8]. כאבי ראש אלו, **עשויים להימשך אף מספר חודשים כפי שתואר במספר מקרים בקרב מחלימים** [22].

ג. **שבץ מוחי** – מחקר מסין אודות סדרה של 214 מטופלים מוהאן, **דיווח על עד 5% מן המאושפזים אשר סבלו מאוטם מוחי חדש** – רובם אוטמים איסכמיים, אשר התייצגו עוד בתחילת המחלה ואף כהתייצגות ראשונית (בדומה לאשר התרחש במגיפת ה-SARS). מחקר נוסף מניו יורק הציג 5 מטופלים צעירים בגילאי 33-49 אשר סבלו אף הם מאוטמים בכלי הדם הגדולים במהלך מחלת הקורונה (המהווים עליה של פי 7 מהצפוי בנורמה בגילאים אלו), ייתכן על רקע הפרעות קרישה ועלייה במדדי הדלקת וייתכן על רקע וסקוליטיס הנגרמת על ידי הנגיף [8,10,13,22]. מחקר עוקבה רטרוספקטיבי נוסף מארה"ב, **אשר בחן את הסיכון לשבץ איסכמי בחולי קורונה מצא כי הם נמצאים בסיכון גבוה לכך פי 7.5 מאשר חולי שפעת** – (במחקר זה, הגיל

הממוצע של חולי הקורונה שלקו בשבץ מוחי היה 69 ועברו בממוצע כ- 16 יום מתחילת תסמיני הקורונה שלהם ועד לאבחון השבץ המוחי). החוקרים אף העריכו כי מדובר בהערכת חסר של היארעות שבץ בקרב חולי קורונה [44].

ד. **סינדרום גיאן ברה (Guillain-Barré syndrome)** - היא תסמונת אוטואימונית, בה מערכת החיסון תוקפת חלקים של מערכת העצבים – שורשי העצבים והעצבים ההיקפיים, דבר הגורם לאיבוד יכולת התפקוד שלהם. מדובר בתהליך דלקתי מתקדם המתבטא בתחושת נימול והירדמות בגפיים ובמקרים מסוימים עלולים להיפגע גם שרירי מערכת הנשימה. **במהלך החודשים האחרונים, פורסמו מספר תיאורי מקרה של התסמונת**, (ובפרט של גרסתה המרכזית יותר, "מילר פישר" אשר מופיעה דווקא בשרירי הפנים ומאופיינת בחולשת שרירי העיניים, ובחוסר יציבות בהליכה) **בעקבות זיהום בנגיף הקורונה החדש או תוך כדי הזיהום בנגיף הקורונה החדש**. המקרה הראשון, תואר כבר בתחילת ינואר 2020, אצל אישה בת 61 אשר שבה מוואהאן, סין. האישה טופלה במשלב טיפולי של תרופות אנטי-ויראליות וטיפול יעודי לתסמונת לאחריהם הציגה החלמה מלאה. בהמשך, הופיעו דיווחי מקרי נוספים מאיטליה, מספרד ומאיראן אשר תיארו מטופלים המציגים תמונה קלינית המתאימה לגיאן ברה על נגזרותיה יחד עם נוכחות של נגיף הקורונה החדש. גילאי המטופלים נעו בין 23 ל-77, מרביתם גברים. התסמונת הופיעה לרוב, במקביל להופעת המחלה, **אך לעיתים עד 3 שבועות לאחר תחילתה**. חלק מן המטופלים הגיבו היטב לטיפול באימונוגלובולינים תוך ורידית עם שיירי מחלה קלים, **אך חלקם נותרו עם מחלה קשה ומשמעותית עד מוות** [8,9].

ה. שינויים במצב ההכרה, אנצפלופתיה עד קומה – שינויים במצב ההכרה אירעו בכ-37% מן המקרים בסדרה של 214 חולים מוואהאן, סין [10].

שינויים אלו, העשויים להתבטא גם כעייפות כרונית, קושי בריכוז ואובדן זיכרון לטווח קצר, יכולים להימשך אף מספר חודשים כפי שתואר במספר מקרים שדווחו באמצעי תקשורת אצל מחלימים, חלקם, בעשור הרביעי לחייהם [22].

1. פרכוסים – עלו מספר דיווחים אודות ירידה בסף לפרכוס אצל חולי אפליפסיה במהלך המחלה החריפה וכן **דווח על מקרה פרכוסי חדש**, אשר לא ברור אם חשף נטייה לפרכוסים או היה תסמין של המחלה [8].

2. אנצפליטיס, מנינגואנצפליטיס ומנינגיטיס – עלו מספר דיווחי מקרה אודות מטופלים אשר אושפזו עם **סימנים מנינגיאליים. בחלקם, נמצאה נוכחות של הנגיף בנוזל השדרה** [8,18,19].

56. כאמור, **לא ברור מהו נתיב החדירה של הנגיף אל מערכת העצבים המרכזית** – ייתכן המטוגנית וייתכן ישירות דרך הלוחית הנקבובית (אף) – אך ההיפותלמוס וההיפופיזה עשירות אף הן ב-ACE2 ויכולות להוות מטרה לנגיף [5].

הפרעות במערכת הראייה

57. מחקר אשר נערך על 1099 חולי קורונה בסין, בדרגות חומרה שונות, הראה כי 0.8% לקו בדלקת לחמיות אשר התבטאה בעיקר באודם של הלחמיות. אחזים נמוכים אלו נצפו גם במחקרים אחרים [72]. זהו מצב המוגדר כחולף ואינו מצריך בדיקה נוספת [73]. עם זאת, מחקר אשר פורסם במרץ, ממחוז חוביי, סין, על 38 מטופלים עם דלקת לחמית, **ציין מגוון רחב של פגיעות עיניות במהלך מחלת הקורונה** – כולל נפיחות (כימוסיס) של הלחמית, דמעת והפרשות עיניות. בהמשך לזאת, דווח בבריטניה על ירידה בחדות הראייה אצל יועצו של בוריס ג'ונסון, דומיניק קמינגס וכן אצל בוריס ג'ונסון עצמו לאחר שלקו בקורונה [74,75].

58. במרץ 2020 דווח אודות המקרה הראשון של **דלקת של הקרנית והלחמית** כהתייצגות ראשונה של מחלת הקורונה אצל אישה בת 29 – כאשר בנוסף לתסמיני דלקת הלחמית גם **נצפתה ירידה בראייה** – מצב אשר אמור לחלוף כעבור שבוע-שלושה שבועות [76]. **נכון להיום, לא נצפו הפרעות עיניות ארוכות טווח או המסכנות את הראיה במסגרת מחלת הקורונה** [77]. נדרש מחקר קליני נוסף על מנת להעריך את קיומה של פגיעת עינית מתמשכת במחלימים מהמחלה.

הפרעות במערכות האוזן

59. מחקר אשר פורסם בתחילת אפריל ציין את המקרה הראשון של אישה אשר סבלה **מאובדן שמיעה בעקבות מחלת הקורונה אשר נמשך גם לאחר החלמתה**. בהמשך, מחקר מצרי אשר כלל 20 חולים בני 20-50, ללא תסמינים אחרים, **מצא כי תפקודי השמיעה שלהם החמירו** (עם פגיעות בתאי השערה והקוכליאה באוזניים) **בהתבסס על בדיקות שמיעה חוזרות**. דיווח נוסף מאיראן ציין **פגיעה קלה עד בינונית בשמיעה אצל 6 חולי קורונה קלים נוספים**, בני 22-40, **ללא היסטוריה של בעיות שמיעה טרם למחלה**. בנוסף לאובדן השמיעה, 4 סבלו מטיניטוס ו-2 מורטיגו. החוקרים מציינים, כי טרם לפתיחת המחקר הם ראו מקרים רבים נוספים של פגיעה פתאומית בשמיעה (על רקע מחלת הקורונה) **בשבועות שקדמו לניהול המחקר. אצל כלל החולים הפגיעה בשמיעה היתה קלה-בינונית ולא הובילה לחירשות אך לא ידוע אם היא קבועה או שתחלוף** [70].

60. בהקשר זה, ניתן לציין כי קיימים נגיפים נוספים העשויים לפגוע בשמיעה (משפחת נגיפי ההרפס – HSV1, הרפס זוסטר, CMV; HIV וחצבת). **המחקרים לעיל עשויים לצרף את נגיף הקורונה הנוכחי לקבוצת נגיפים זו**. ייתכן שהפגיעה נובעת מהחדירות המוחית של הנגיף המערבת את מרכזי השמיעה (האונה הטמפורלית או גזע המוח) – שכן בנתיחות לאחר המוות **נמצאה**

נוכחות הנגיף בגזע המוח והדמיות מוחיות מצאו נזק נוירונלי באונה הטמפורלית ובגזע המוח בחולי קורונה [70]. דרך פגיעה אפשרית נוספת בשמיעה היא נוירופתיה שמיעתית כסיבוך של **תסמונת גיאן ברה** [71].

הפרעות בעור

61. חלק מן החולים במחלת הקורונה סובלים מדלקת של כלי הדם הקטנים בעור (וסקוליטיס). זו, מתבטאת **בפריחה פורפורית** (Livedo Racemosa) ואשר עשויה להסתיים **בנמק לעור ולאיברי קצה** [27].

62. יצויין, עם זאת, כי על אף תיאור בשתי סדרות שונות של אבעבועות קור (Chilblains) אצל ילדים ומבוגרים במהלך מגיפת הקורונה – קשר זמני אשר הוביל לכינוי "אצבעות COVID", עם הסבר פיזיולוגי אפשרי, **שתי סדרות מקרה אירופאיות אחרות לא מצאו קשר סיבתי בין המקרים לבין מחלת הקורונה וקשרו את הופעת האבעבועות לשינוי אורחות חיים בעקבות מגיפת הקורונה ולא למחלה עצמה**. בתגובה למאמר ציינו רופאי עור כי **לאור הסתירות בין 4 הסדרות, נדרשים מחקרים בהיקפים גדולים יותר על מנת לאושש או לשלול את הקשר בין התופעה למחלת הקורונה** [39-42].

מקורות:

- [1] <https://www.bbc.com/news/uk-england-south-yorkshire-53084368>
- [2] <https://www.nature.com/articles/pr19741098.pdf?proof=true1>
- [3] <https://cmr.asm.org/content/33/4/e00028-20.long>
- [4] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266418/>
- [5] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195612/>
- [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252417/>
- [7] <https://www.medscape.com/viewarticle/931658>
- [8] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766766>
- [9] <https://www.gov.il/he/departments/publications/reports/daily-report-09062020>
- [10] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
- [11] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.28692>
- [12] <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00405-020-05965-1.pdf>
- [13] <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009787>
- [14] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766765>
- [15] <https://www.medscape.com/viewarticle/931658>
- [16] <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2764417>
- [17] <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa330/5811989>
- [18] <http://www.bjdth.com/html/1/151/163/3665.html>
- [19] [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30195-8/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30195-8/pdf)

- [20] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25824>
- [21] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182030/>
- [22] <https://www.vox.com/2020/5/8/21251899/coronavirus-long-term-effects-symptoms>
- [23] <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201544>
- [24] <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201561>
- [25] <https://www.vox.com/2020/5/1/21244171/stroke-coronavirus-symptoms-blood-clots>
- [26] <https://www.onlinejacc.org/content/75/23/2950>
- [27] [https://www.translationalres.com/article/S1931-5244\(20\)30070-0/pdf](https://www.translationalres.com/article/S1931-5244(20)30070-0/pdf)
- [28] https://www.gov.il/BlobFolder/reports/report-n90-covid-19-associated-pims/he/research-report_report-n90-covid-19-associated-pims.pdf
- [29] <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86230>
- [30] <https://www.ynet.co.il/health/article/Hy3R8JICl>
- [31] <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846>
- [32] <https://www.nbcnewyork.com/news/coronavirus/coronavirus-after-effects-ny-doctor-develops-heart-disease-after-recovery/2397699/>
- [33] דוח יומי התפשטות הקורונה - מרכז המידע והידע הלאומי למערכה בקורונה - תמונת מצב בישראל (03.06.20)
- [34] https://journals.lww.com/jaapa/Abstract/2020/07000/The_effect_of_the_COVID_19_pandemic_on_healthcare.9.aspx
- [35] <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00640-3>
- [36] <https://www.karger.com/Article/FullText/507305>

- [37] <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1>
- [38] <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01891-8>
- [39] <https://www.medscape.com/viewarticle/933178>
- [40] <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767774>
- [41] <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767773>
- [42] <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767775>
- [43] [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30425-4/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30425-4/pdf)
- [44] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2768098>
- [45] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253820302556>
- [46] <https://jasn.asnjournals.org/content/31/6/1157>
- [47] [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30532-9/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30532-9/fulltext)
- [48] <https://www.medscape.com/viewarticle/932005>
- [49] <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03065-4>
- [50] <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01385-1>
- [51] <https://theconversation.com/coronavirus-can-cause-lasting-lung-damage-but-the-effects-may-ease-over-time-140398>
- [52] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022450>
- [53] <https://www.gavi.org/vaccineswork/long-term-health-effects-covid-19>
- [54] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192220/>
- [55] <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415378>

- [56] <https://www.nytimes.com/2020/07/01/health/coronavirus-recovery-survivors.html>
- [57] <https://www.thejakartapost.com/news/2020/07/05/britain-puts-10-million-into-study-on-long-term-effects-of-covid-19.html>
- [58] <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-52506669>
- [59] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2023158>
- [60] <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- [61] <https://link.springer.com/article/10.1007/s12195-020-00630-3>
- [62] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171435/>
- [63] [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30519-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30519-7/fulltext)
- [64] [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30435-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30435-0/fulltext)
- [65] [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30585-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30585-9/fulltext)
- [66] <https://www.npeu.ox.ac.uk/news/1963-pregnant-women-are-not-at-greater-risk-of-severe-covid-19-than-other-women-but-most-of-those-who-have-problems-are-in-their-third-trimester>
- [67] [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30145-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30145-9/fulltext)
- [68] [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30229-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30229-0/fulltext)
- [69] https://www.medscape.com/viewarticle/931083#vp_2
- [70] <https://medium.com/microbial-instincts/hearing-loss-an-odd-covid-19-symptom-we-overlooked-6cdf81a5e70>

- [71] <https://theconversation.com/coronavirus-why-were-investigating-the-long-term-impact-on-hearing-139702>
- [72] <https://www.allaboutvision.com/conditions/coronavirus-and-your-eyes/>
- [73] <https://www.college-optometrists.org/the-college/media-hub/news-listing/viral-conjunctivitis-and-covid-19.html>
- [74] <https://www.bbc.com/news/health-52802661>
- [75] <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2764083>
- [76] [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(20\)30305-7/pdf](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(20)30305-7/pdf)
- [77] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556093/>
- [78] <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>
- [79] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>
- [80] <https://abcnews.go.com/Health/pregnant-women-covid-19-die-possibly-sick-studies/story?id=71450430>
- [81] <https://www.contagionlive.com/news/covid19-sarscov2-and-pregnancy-does-the-past-predict-the-present>
- [82] [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(03\)02039-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(03)02039-8/fulltext)
- [83] <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/2767781>
- [84] <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
- [85] <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913%2820%2930234-4>
- [86] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675720305428>

[87] <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768162>