

# מאפיינים קליניים ואפידמיולוגיים של נגיף הקורונה SARS-CoV-2

תקציר:

החל מחודש דצמבר 2019, נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2 התפשט במהירות ברחבי העולם וגורם לתחלואה ב־COVID-19. חוקרים רבים מנסים לסווג את מאפייני החולים כדי למצוא דרכים טובות יותר לאבחנה וטיפול. המידע הנאסף על מהלכו הקליני מסתמך על שורה של מאמרים שפורסמו לאחרונה.

עדי חורש<sup>1</sup> טריף בדר<sup>1</sup>  
אלון גלזברג<sup>2</sup> גלעד טוויג<sup>1</sup>

<sup>1</sup>חיל הרפואה, צה"ל והמחלקה לרפואה צבאית, האוניברסיטה העברית בירושלים  
<sup>2</sup>חיל הרפואה צה"ל, והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן

מילות מפתח: נגיף הקורונה; מגיפה.  
:KEY WORDS COVID-19; Epidemy

6% המחלה קריטית [7]. בטבלה 1 מצוין הסיווג לדרגות חומרה לפי קריטריונים קליניים.

התסמינים הקליניים הדומיננטיים הם חום (83%–98%), שיעול (76%–82%) וקוצר נשימה (31%–55%) [3,2]. שיעור של כ־69% דיווחו על חולשה. תסמינים נוספים הם כאבי שרירים (14.8%), שלשול (2%–10%), חוסר תיאבון (30%), כאב ראש (14%), רהינוראה, הקאות (5%) והמופטיזיס (1%) [7,3,2]. נתוני משרד הבריאות אודות 828 החולים הראשונים בישראל מראים תמונה קלינית דומה – 42% מהחולים פיתחו חום ותסמינים נשימתיים, 22% חום ללא תסמינים נשימתיים, 28% פיתחו תסמינים נשימתיים בלבד ו־8% היו ללא תסמינים כלל [8].

ההסתמנות הראשונית של המחלה משתנה בין מטופלים. מתחת לחצי מהחולים יחוו חום כתסמין ראשון, אך הרוב המוחלט מפתחים חום בהמשך (43.8% בהתחלה לעומת 88.7% בהמשך) [2]. בבחינת תזמון התסמינים הקליניים במהלך המחלה, מחקר שבוצע הראה שטווח הזמן החציוני מתחילת המחלה עד לפיתוח חום ושיעול עמד על יממה, ועל כ־7 ימים לפיתוח קוצר נשימה [9]. במחקר אחר דווח על כ־5 ימים עד לפיתוח קוצר נשימה ו־8 ימים עד לפיתוח מחלת ריאות קשה [3]. הזמן החציוני עד להגעה לאשפוז הוערך תחילה כ־7 ימים (טווח בין־רבעוני 4–8 ימים) [3]. מהלך המחלה הכולל במקרים קלים הוא בערך שבועיים. במקרים קשים, המחלה עשויה להמשך 3–6 שבועות, אם כי בין תחילת התסמינים ועד לפיתוח מחלה קשה והיפוקסיה ייתכנו שמונה ימים בלבד (טווח בין־רבעוני 6–12 ימים) [7].

## תקופת הדגירה של הנגיף

תקופה זו מוגדרת כתקופה בין המגע הפוטנציאלי המדבק המוקדם ביותר ועד להתפתחות תסמינים. תקופה זו הוערכה כבעלת חציון של 5.1 ימים (רווח בר סמך של 4.5–5.8 ימים), כאשר פחות מ־3% מקרב הנדבקים מדגימים תסמינים תוך יומיים (1.8–2.9 ימים) מההדבקה, ו־98% מקרב הנדבקים מדגימים תסמינים עד 12 ימים [1]. ברוב המחקרים שנבדק בהם נתון זה, הודגמה תקופת דגירה חציונית של 4–6 ימים [1–4], העשויה להמשך עד 12.5 ימים [5], כאשר כבר בתחילת מהלך ההתפרצות רוב הנתונים תמכו בתקופת בידוד של 14 ימים [5]. ההערכה היא, כי כל אדם הנדבק ב־SARS-CoV-2 מדביק 2–2.7 אנשים בתנאים טבעיים (ערך הידוע גם כ־basic reproduction number, R<sub>0</sub>) [2]. לשם השוואה, ערך של R<sub>0</sub> של נגיף השפעת העונתית עומד על 1.28 [6].

## הסתמנות קלינית של COVID-19

ההסתמנות הקלינית של הנגיף טווח הנע בין אי תסמיניים, תסמיניים עם תסמינים נשימתיים, ותסמיניים עם דלקת ריאות קשה [4]. SARS-CoV-2 מדביק אנשים בכל הגילים, אך התחלואה נוטה להיות חמורה יותר במבוגרים ופחות חמורה או אף אי תסמינית בצעירים [7]. הטבלה מטה מציגה את דרגות החומרה על פי קריטריונים קליניים; בקרב 81% מקרב הנדבקים המחלה קלה, בקרב 14% המחלה קשה ובקרב

## גורמי סיכון לתחלואה ותמותה

שיעור התמותה מתוך כלל החולים (overall case fatality rate, CFR) הוא 2.3%, כאשר במקרים קשים ובקרב מטופלים מבוגרים ערך זה גבוה יותר לנוכח גורמי סיכון נוספים [10,3,2]. במחקר שבוצע בסין דווח על שיעור תמותה של 49% בקרב החולים הקריטיים, אשר היוו 5% מכלל החולים [11]. במדינות עם עומס תחלואה גבוה כגון איטליה, ה־CFR

### טבלה 1:

סיווג לדרגות חומרה של תחלואה ב־COVID-19 [7]

קל	היעדר מחלה קשה. דלקת ריאות / ללא דלקת ריאות
קשה	קוצר נשימה, קצב נשימות 30 ומעלה, ריווי בדם 93% ומטה, PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <300, תסנינים של מעל 50% משדות הריאה תוך 24-48 שעות
קריטי	כשל נשימתי, הלם אלחי, כשל רב איברים

בסין שנבדקו בו 2,143 ילדים שחלו ב-COVID-19, נמצא כי 90% מהחולים היו אי תסמיניים לחלוטין, קלים או בינוניים. במקביל, הודגם כי שיעור הילדים שפיתחו מחלה קשה היה גבוה יותר ככל שהגיל היה קטן יותר [16,15]. התסמינים השכיחים של המחלה בילדים הם שיעול (49%), אודם בלוע (46%) וחום (42%) ומופיעים בשכיחות נמוכה יותר מאשר במבוגרים [17]. בארץ דווח על ידי משרד הבריאות, כי 3% מבין 250 החולים הראשונים היו בין הגילים 0-9 וכ-8% היו בין הגילים 10-19 שנים [8].

### הדבקה ופיזור של הנגיף

חשוב לתת את הדעת על כך שכל נשא של הנגיף עשוי להיות מדבק ללא קשר להסתמנות הקלינית שלו, וכי נשא של הנגיף עשוי להדביק בזמן תקופת הדגירה טרם יפתח תסמינים או במהלך היותו נשא אי תסמיני לחלוטין [18-20]. עדויות מראות, שנשא אי תסמיני עלול להיות מדבק באותה צורה ביחס לחולה תסמיני.

במחקר אחד נמצא, כי אדם שנדבק יכול לפזר את הנגיף (shedding) למשך 20 יום (מרווח בין רבעוני של 12-23 ימים) מרגע הופעת התסמינים, גם אם משך מחלתו היה קצר מכך [9]. במחקר שביצע אנליזה וירולוגית של הנגיף בקרב חולים קלים-בינוניים הוכחה הכפלה פעילה של הנגיף בדרכי האוויר העליונות והתחתונות ברמות גבוהות במהלך השבוע הראשון של התסמינים, שהגיעה לשיאה ביום הרביעי [22]. החל מהיום השמיני, לא הצליחו לבודד נגיף פעיל ומדבק למרות נוכחות של רמות גבוהות של רנ"א נגיפי ברוק ובלחה. גם במטופלים שהחלימו מבחינה קלינית נראה רנ"א נגיפי בדגימות ליחה וצואה למשך 22 ימים לאחר הופעת התסמינים, אך כאמור לא הייתה עדות לנגיף בעל יכולת הדבקה [22,3].

#### מחבר מכותב: גלעד טוויג

האגף לאקדמיה ומחקר,

צבא ההגנה לישראל (צה"ל), חיל הרפואה, רמת גן

דוא"ל: Gilad.Twig@gmail.com

בקרב בני 70-79 עומד על 13% ובקרב בני 80-89 שנים הוא עומד על 20% [12].

תחלואה ב-COVID-19 היא יותר רווחת בקרב האוכלוסייה המבוגרת וגם יותר קשה [13,10,7]. הנתונים האחרונים של איטליה מראים כי 37% מהחולים הם מעל גיל 70 שנים, כ-38% בני 51-70 שנים, כ-24% בני 19-50 שנים וכ-1% בין הגילים 0-18 שנים [12]. במחקר [2] הודגם, כי הגיל הממוצע של החולים שפיתחו מחלה קשה היה 52 שנים, בעוד שהגיל הממוצע בקרב אלה שפיתחו מחלה קלה היה 45 שנים. חולים שמחלתם הייתה כרוכה בהנשמה חודרנית, במוות או באשפוז בטיפול נמרץ היו בגיל ממוצע של 63 שנים לעומת גיל ממוצע של 46 שנים בקרב אלו שלא, בהתאמה [2]. בעבודה אחרת שנבדקו בה גורמי סיכון לפיתוח ARDS כתוצאה מתחלואה ב-COVID-19 נמצא, כי פער הגילים הממוצע בין החולים שפיתחו ARDS לעומת אלו שלא עמד על 12 שנים [13]. כמו כן, נמצא כי שיעור התמותה גבוה יותר באוכלוסייה המבוגרת. בדו"ח שפורסם על ידי ה-WHO דווח על שיעור תמותה של 22% בקרב בני 80 שנים ומעלה, לעומת פחות משיעור של 4% בכלל האוכלוסייה [7].

הודגם, כי 23% מהחולים ב-COVID-19 לקו במחלה כרונית פעילה ואלה היו מועדים יותר לפיתוח מחלה קשה יותר [2]. המחלות השכיחות היו יתר לחץ דם (76.1%), סוכרת (35.5%), מחלת לב איסכמית (33%) ופרפור פרוזדורים (24.5%) [14]. מתוך החולים שאושפזו בטיפול נמרץ או נפטרו במהלך האשפוז, 58% סבלו ממחלה כרונית [2] ורובם היו בגילים מבוגרים. המחלות הכרוניות שהעמידו מטופלים בסיכון רב יותר לתחלואה קשה היו יתר לחץ דם, סוכרת, מחלת ריאות כרונית, מחלת לב כלילית, ממאירות, מחלת כליה כרונית ודיכוי חיסוני [3,2]. באיטליה, הנתונים מדגימים כי ל-1% לפחות מהחולים לא הייתה תחלואה נלווית, ל-25% הייתה מחלה כרונית אחת, ל-26% היו שתי מחלות כרוניות ול-49% מהחולים היו שלוש מחלות כרוניות [14].

רוב הנתונים אודות המחלה מצביעים על תחלואה נמוכה יותר בקרב ילדים - כ-1% מהחולים הם מתחת לגיל 10 שנים [11]. כמו כן, המחלה היא לרוב קלה יותר בקרב ילדים; במחקר

### ביבליוגרפיה

1. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q & al, The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
2. Guan Ni, Yu Hu & al, Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med,* February 28 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Wang D, Hu B, Hu C & al, Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
4. Lai, Liu, Wang & al, Asymptomatic Carrier state, acute respiratory disease and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* March 4 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
5. Li, Guan, Wu & al, Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med,* January 29 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
6. Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C & al, Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 14, 480 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>
7. WHO team, department of communications.

Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO. February 28 2020.

8. דיון "הערכת מצב" התפרצות תחלואת קורונה. הרשות העליונה לאשפוז, חמ"ל הבריאות הלאומי, משרד הבריאות. 21.3.2020.

9. Zhou, Yu, Du & al, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. March 11 2020.

10. Chen, Zhou, Dong & al, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, volume 395, Issue 10223. January 30 2020.

11. Wu Z & McGoogan JM, 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. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.

12. Distribution of Coronavirus cases in Italy as of March 16, 2020, by age group. Statista Research Department. March 16 2020.

13. Wu C, Chen X, Cai Y & al, Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.

14. Italian Higher Institute of Health, Report on the characteristics of COVID-19 positive patients in Italy based on data updated to March 17 2020.

15. Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-151. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

16. Dong Y, Mo X, Hu Y & al, Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.

17. Lu, Zhang, Du & al, Correspondence: SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med . March 18 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.

18. Rothe, Schunk Sothmann & al, Correspondence: Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany, N Engl J Med 2020; 382:970-971 DOI: 10.1056/NEJMc2001468.

19. Ping Yu, Jiang Zhu, Zhengdong Zhang & Yingjun Han, A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period, The Journal of Infectious Diseases, jiaa077, https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077.

20. Liu, Liao, Chang & al, Correspondence: A locally transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. N Engl J Med 2020; 382:1070-1072 DOI: 10.1056/NEJMc2001573.

21. Li, Pei, Chei & al, Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-Cov2). Science. March 16 2020. DOI: 10.1126/science.abb3221.

22. Woelfel & al, Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Medrxiv, posted March 8 2020.

ביאור תמונת "המטוש": תמונה זו מייצגת את המקום הוא מתחם "היבדק וסע" בגני יהושע בתל אביב, בשנת צהריים. הנבדק - אחד ממאות שמגיעים למקום - חרד ומבוהל, פותח את החלון ואדם זר דוחף לו מטוש ללוע. אותו זר הוא



מתנדב, סטודנט לרפואה שדוגם מאות בני אדם ביום, וגם הוא מודע לכך שהוא בסיכון מוגבר להידבק. המתנדב לובש חליפה שאסור לו להסירה, בחום כבד, בתנאים קשים, בשמש. הוא נשלח לכל רחבי המדינה כדי לבצע עבודה זו. כמוהו, אלפי סטודנטים וסטודנטיות מתנדבים בכל רחבי המדינה. זהו הקו הראשון של חזית המלחמה בקורונה, ואלה פנים נוספות למאבק בקורונה.

קישור לתמונה באיכות גבוהה: <https://drive.google.com/open?id=13Clk43tT3JgFNlGD C8Z3zLt4h0KNeVYM>  
 דין אריאל

ביאור לתמונת השער (תמונה עליונה נגיף קורונה): מתחם "היבדק וסע" בגני יהושע בתל אביב

מגיל שש חלם דין אריאל להיות רופא, לא שום דבר אחר, רק רופא. דין נולד בבליגיה, שם היו הוריו בשליחות, ועלה לארץ בגיל 12 שנים. הוא סיים את לימודיו בבית הספר 'אוהל שם' ברמת גן, כמצטיין במדעים, בעיקר במחשבים, ושירת בהצטיינות כקצין ביחידת סייבר. למרות שקיבל שלל הצעות מפתות מחברות היי טק, החל בלימודי הרפואה באוניברסיטת תל אביב, וכעת מסיים את השנה החמישית. דין פעיל מאוד באגודת הסטודנטים לרפואה, והיה אחראי שלוש שנים על חילופי הסטודנטים לרפואה בין ישראל לאוניברסיטאות מובילות בעולם. דין הוא צלם, שצילמויו וכתבותיו ממשעותיו ברחבי העולם פורסמו במקומות שונים. דין - כמו רבים מחבריו - התנדב עם תחילת המשבר לשרת בכל מקום, הוא מתנדב במתחמי "היבדק וסע" - והתאחדות הסטודנטים לרפואה ביקשה ממנו לתעד את חבריו ללימודים בתקופה הדרמטית הזו. הנה כמה מצילומיו, שחלקם זכו לתודה עולמית.

יהודה שינפלד  
 עורך ראשי

# שלשול? כאבי בטן? גזים? קלקול קיבה? קלבטן פורטה ושקט בבטן

חדש במאחדת!  
זמין בכללית,  
מכבי ולאומית

## קלבטן פורטה

קפלייה חזקה, בעלת השפעה  
כפולה מהרגיל



**הענות גבוהה לטיפול-עוצמה כפולה**  
כל קפלייה מכילה ריכוז כפול של החומר הפעיל, Bismuth Subsalicylate 524 mg.  
**מאפשר נטילת קפלייה בודדת למנה טיפולית, במקום שתי טבליות.**

**מנגנון פעולה ייחודי**  
שילוב Bismuth Subsalicylate במרכיבים הפעילים מאפשר פעילות אנטי בקטריאלית ואנטי וויראלית, יחד עם פעילות אנטי דלקתית ואנטי סקרטרורית.

**פרופיל בטיחותי גבוה**  
התרופה אינה פוגעת בפריסטלטיקה של המעי.

**מטיילים? קחו אתכם קלבטן פורטה!**  
מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea (TD)

**קלבטן פורטה מיועד להקלה במקרים של:**  
✓ כאבי בטן עוויתית ✓ שלשול ✓ בחילה ✓ גזים ✓ קלקול קיבה  
✓ קשיים בעיכול ✓ מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea



\* מתחת לגיל 12 שנים  
השימוש בהנחיית רופא