

# הערכת הסיכון להדבקה נשימתית בנגיף קורונה החדש וכושר המיגון של נשמיות בפני הנגיף

תקציר

נגיף קורונה החדש נפלט מדרכי הנשימה של חולים ונשאים בטווח רחב של טיפיות, המרחפות זמן רב באוויר, שומרות על חיוניות הנגיף למספר שעות, יכולות להגיע לנאדיות הריאה של נחשפים, להיצמד לקולטני ACE2 ולגרום להדבקה. הסיכון גבוה בחללים סגורים ובצפיפות של קהל, ונמוך יותר בחללים מאווררים בקצב גבוה ובאזורים פתוחים. חבישת אביזר כלשהו (כולל מסכות בד רב שכבתיות) על פה ואף של חולה/ נשא, תפחית את פיזור הנגיף במידה משמעותית ותמתן את שיעורי הדבקות האוכלוסייה. הגנה על דרכי הנשימה של בריאים באמצעות כל אביזר, תשרת אותה מטרה. צוותי רפואה ומעבדה עדיף שיחבשו נשמיות תקניות. נשמיות מסוג N95 מספקות הגנה טובה בפני כל טווח החלקיקים, כולל נגד נגיפים, ביעילות של לפחות 95%, בתנאי שחובשים אותן נכון ומקפידים על אטימה טובה סביב הפנים. מסכות כירורגיות מספקות למשתמש הגנה חלקית של לפחות 50% לטווח חלקיקים רחב כולל נגד נגיפים, אך הן יותר רגישות לאיכות החבישה. שני האביזרים הללו, ללא שסתום פליטה, מגנים גם על הזולת. נשמיות N95 בעלות שסתום פליטה אינן מגינות על הזולת מפני המשתמש.

איתן ישראלי

המרכז למחלות אוטואימוניות על שם זבלדוביץ', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

הערכת סיכונים; הדבקה באירוסול; נשמיות; נגיף קורונה החדש.

מילת מפתח

key words: Key words: Aerosol infection; SARS-CoV2-; Respirators; Risk assessment.

## הקדמה

עם פרוץ מגפת הקורונה, הועלו השערות שונות לגבי דרכי ההדבקה בנגיף החדש. הדעה הרווחת שנתמכה בהצהרות משרד הבריאות היא, שההדבקה יכולה להתרחש עקב חשיפת ריריות (פה, אף, עיניים) לטיפות של הפרשות מדרכי הנשימה, הנוצרות בשיעול, דיבור או התעטשות. טווח הפיזור של טיפות ממקור זה נאמד במרחק של עד שני מטרים, ומכאן ההנחיה לשמירת מרחק "בטוח" מאדם לאדם למניעת הדבקה. בנוסף, יש הערכות כי עלולה להתרחש הדבקה גם ממשטחים מזהמים בנגיף, ומגע מן היד אל הריריות. אומנם יש הוכחות לכך שהנגיף שורד על משטחים לזמנים שבין מספר שעות עד מספר ימים, ותיאורטית עלולה להתרחש הדבקה בדרך זו, אך עדיין אין עדויות לכך.

לגבי הדבקות בנשימת אירוסולים מיקרו-טיפתיים הדעות חלוקות, ומשום מה מנסות רשויות הבריאות בארץ ובעולם (WHO) להטיל ספק ואף לשלול דרך הדבקה זו. הדבקות בדרכי הנשימה מאירוסולים טיפתיים מוכחות במחלות זיהומיות רבות, דוגמת שפעת, חצבת, מנינגוקוקוס, ברצלחה, אנתרקס, וברוב הגורמים הביוולוגיים הנמצאים ברשימת "חוק ביצוע מחקרים במחוללי מחלות" משנת 2008, כלומר גורמים העלולים לשמש כנשק ביולוגי או כגורמי ביו-טרור. הנגיף החדש,

SARS-CoV-2 הוכנס לרשימת הגורמים הללו במהלך חודש מרץ 2020.

## תנאים להדבקה אירוסולית

כדי שגורם מזהם יגרום להדבקה בדרכי הנשימה צריכים להתקיים מספר תנאים:

1. הגורם נמצא באוויר בטיפיות קטנות מ-10 מ"מ ועדיף מתחת ל-1-5 מ"מ, קוטר זה מצליח לעקוף את מחסומי דרכי הנשימה העליונות ולהגיע עד נאדיות הריאה;
2. ריכוז הגורם באירוסול צריך להיות מספיק גבוה, כדי שבנשימה תקלט מנה מדביקה לאדם (מספר מיקרואורגניזמים הגורם להדבקה). ככל שהמנה הנקלטת גדולה יותר, כך יתפתחו התסמינים מהר יותר ועשויים להיות חדים יותר;
3. הגורם צריך לשמור על חיוניותו (כושר הדבקה) באוויר זמן מספיק עד שייקלט בריאות;
4. המאכסן צריך להכיל קולטנים באפיתל נאדיות הריאה כדי לאפשר ספיחה וקליטה על ידי תאי הריאה.

**אם כל התנאים הללו מתקיימים, תתרחש הדבקה שתתפתח למחלה, אשר חומרתה תלויה במצב מערכת החיסון של הנחשף, בפיסיולוגיה שלו ובמצבו הבריאותי (מחלות רקע).**

במרחק של 8 מ' אדם עלול לקלוט מספר רב של מנות מדבקות.

3. **חיוניות הנגיף באירוסול נשמרת לפחות שלוש שעות זמן ההישרדות החציוני שחושב הוא 2.7 שעות** – הניסוי בוצע בטמפרטורה של 22 מעלות ולחות יחסית של 65% [3]. הניסוי נערך בשני נגיפי SARS הוותיק והחדש, והחיוניות נקבעה בהדבקה בתרבויות תאים.
4. **הקולטנים הסגוליים לנגיף החדש זהו כ־ACE2** – ועל פי מחקרים ותיקים וחדשים הוכח כי הוא נמצא בשלל רקמות בגוף האדם, כולל אפיתל רקמת הריאות ונאדיות הריאה [5,4]. למעשה, 83% מהתאים המבטאים את הקולטן ACE2 הם תאי אפיתל מסוג II (ACEII).

## מסקנות

1. נגיף קורונה החדש נפלט מדרכי הנשימה של חולים ונשאים בטווח רחב של טיפיות, המרחפות זמן רב באוויר, שומרות על חיוניות הנגיף למספר שעות, יכולות להגיע לנאדיות הריאה של נחשפים, להיצמד לקולטני ACE2 ולגרום להדבקה. הסיכון גבוה בחללים סגורים ובצפיפות של קהל, ונמוך יותר בחללים מאווררים בקצב גבוה ובאזורים פתוחים.
2. חבישת אביזר כל שהוא (כולל מסכות בד רב שכבתיות) על פה ואף של חולה/ נשא, תפחית את פיזור הנגיף במידה משמעותית ותמתן את שיעורי הדבקת האוכלוסייה. הגנה על דרכי הנשימה של בריאים באמצעות כל אביזר, תשרת את אותה מטרה. מומלץ לצוותי רפואה ומעבדה לחבוש נשמיות תקניות.
3. נשמיות מסוג N95 מספקות הגנה טובה בפני כל טווח החלקיקים, כולל נגד נגיפים, ביעילות של 95% לפחות, בתנאי שחובשים אותן נכון ומקפידים על אטימה טובה סביב הפנים. מסכות כירורגיות מספקות למשתמש הגנה חלקית של לפחות 50% לטווח חלקיקים רחב כולל נגד נגיפים, אך יותר רגישות לאיכות החבישה. שני האביזרים הנ"ל, ללא שסתום פליטה, יגנו גם על הזולת. נשמיות N95 בעלות שסתום פליטה אינן מגינות על הזולת מפני המשתמש [6].

מחבר מכותב: **איתן ישראלי**

טלפון: 03-6769110

פקס: 03-5748567

דוא"ל: eitanister@gmail.com

## האם מתקיימים התנאים הללו לגבי הנגיף החדש במגפת הקורונה הנוכחית?

1. **תכונות האירוסול עקב התעטשות** – כשאדם מתעטש הוא פולט לאוויר כמיליון טיפיות בטווח קטרים רחב, החל ממספר מ"מ עד 0.1 מ"מ. הטיפות הגדולות מגיעות בממוצע לטווח של 1 מ' ושוקעות במהירות לרצפה עם כוח הכובד. בצילומים מהירים ניתן לוודא זאת, אך מספר הטיפות שנקלטות בעין מתוך המיליון הוא סך הכול כ־40,000. השאר שאינן נראות במצלמה, הן בקטרים של סביב מיקרון אחד. טיפיות אלה עלולות להגיע עד טווח של 7-8 מטרים, כפי שתועד והוצג לאחרונה בכתב העת JAMA וגם בסרטונים שהדיגמו זאת [1]. מהירות האירוסול הנפלט בהתעטשות היא בטווח 10-30 מ' לשנייה, תופעה זו נקראת "ענן גז טורבולנטי", שדוחף את הטיפות למרחק עד 8 מ', ועקב צפיפות הטיפיות שבו, מאט את קצב התאדות הנזל לדקות ארוכות. ללא תנועת אוויר, בחדר סגור, אירוסול זה של טיפיות שווה באוויר לפחות עד 20 דקות. גם בזמן שיעול ודיבור נפלטות טיפיות בטווח רחב של קטרים, אם כי הקוטר השכיח גדול יותר ומספרן קטן יותר.
2. **המנה המדבקה לאדם מנגיף זה אינה ידועה** – אך יש הערכות מניסויים בבעלי חיים, בנגיף זה ובנגיפי קורונה קרובים לו [2]. בניסויים בקופי מקוק וצינומולגוס הוכחה הדבקה בכמות של  $10^5$ - $10^6$  TCID<sub>50</sub> או PFU, בהתאמה. בניסויים בעכברים מהונדסים (בעלי הקולטן ACE 2) נמצאה הדבקה תוך אפית ב־540-67 PFU, ובנגיף MERS – מעל ל־100 PFU. מאחר שהנגיף החדש בעל פקטור R<sub>0</sub> גבוה, 2-4, אפשר להסיק כי המנה המדבקה באדם קטנה ולשם החמרה נבחר מנה של 100 PFU. באדם מודבק/חולה נמצאו במטושי אף ובשטיפות ריאה ריכוזים של עד  $10^8$  עותקי רנ"א של הנגיף למ"ל. בהנחה מחמירה שעותק אחד זהה ל־PFU אחד, ושמספיק נגיף אחד להדביק תא (multiplicity of infection), ושואדם מפזר בהתעטשות לפחות מ"ל אחד של נוזל, ניתן להסיק כי בהתעטשות יפוזרו לאוויר  $10^8$  חלקיקי נגיף מדבק. לפי חישובי הערכת סיכונים, מספר זה של נגיפים מתפזר תחילה בנפח של 1 מ"מ<sup>3</sup>, והריכוז של חלקיקי נגיף מדבק יהיה אם כן  $10^5$  לליטר אוויר או  $10^3$  מנות מדבקות. אדם הנמצא באזור זה ונושם במנוחה כ־15 ליטר לדקה, יקלוט 15,000 מנות מדבקות. ריכוז זה ימהל בחזקה שלישית ככל שהמרחק מהמקור יגדל, אך עדיין גם

## ביבליוגרפיה

1. Bourouiba L, Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. JAMA. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4756.
2. DHS SCIENCE AND TECHNOLOGY Master Question List for COVID-19 (caused by SARS-CoV-2) Weekly Report 18 March 2020. <https://www.dhs.gov>.

- gov/sites/default/files/publications/2020\_03\_18\_mql\_covid-19-sars-cov-2\_-cleared\_for\_public\_release\_0.pdf
3. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033217v1.full.pdf>
  4. *Hamming I, Timens W, Bulthuis ML & al*, Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-7.
  5. *Zhang H, Penninger JM, Li Y & al*, Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
  6. *Xinjian He*, Effect of Particle Size on the Performance of an N95 Filtering Facepiece Respirator and a Surgical Mask at Various Breathing Conditions. *Aerosol Science and Technology* 2013;47:<https://doi.org/10.1080/02786826.2013.829209>.

## כרוניקה

### מאכסנים וחיות דגם לנגיף קורונה



תוצאות המחקר איששו, כי בכלבים אין התרבות משמעותית של הנגיף ורגישותם לנגיף נמוכה. כמו כן נמצא כי חזירים, תרנגולות וברווזים לא היו רגישים לנגיף הקורונה החדש (*Science* 2020;368: 1016).

ביבליוגרפיה

[org/10.1073/pnas.2009637117](https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117)

איתן ישראלי

נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2 התפתח ככל הנראה בעטלפים, אך עדיין אין מידע כיצד הועבר לבני אדם. מאחר שיש לנגיף מקור זואונוטי, הוא מסוגל להדביק בעלי חיים אחרים, וחוקרים מנסים לפתח דגם חיה לניסויים בתרכיבים ובתרופות.

**שיי וחב'** בדקו רגישות חמוסים, חיות משק וחיות מחמד לנגיף הקורונה החדש. הממצאים הצביעו על כך שהנגיף הדביק את תאי מערכת הנשימה העליונות של חמוסים, אך העברה בין בעלי החיים הייתה מוגבלת. בחתולים, הנגיף התרבה באף ובלוע וגרם לדלקות גם בעומק הריאה. העברה באוויר התרחשה בין זוגות חתולים.

## כרוניקה

### מדיניות בקרת עמיתים בעקבות החזרת מאמרים בכתבי עת מכובדים



יבשות ומ' 100,000 איש בקירוב. בדיקה מול נתונים מאוסטרליה ואפריקה העלתה כי המידע של סורגיספר אינו אמין או אף שקרי.

**מילטון** מייחס תופעה זו לירידה בהקפדה על ביקורת עמיתים מטעם כתב העת, ושאיתפ העורכים לפרסם עבודות במהירות שיגבירו את ה"אימפקט פקטור". יחד עם זאת, הוא מטיל אחריות על הכותבים, שאינם בודקים במדוקדק את המידע המגיע אליהם. במאמר הנוצט הופעה הצהרה שלכותבים הייתה גישה מלאה לנתונים, אך במכתב משכת המאמר, הודו הכותבים שלא כך היה. בניסויים מבוקרים יש ל-FDA וגם למבקרים גישה לנתונים המקוריים, אך בעבודות תצפית ומעקב אין הדבר כך. עוד מוסיף **מילטון**, כי העמיתים המבקרים מוגבלים ביכולתם להעריך נכונה מידע המופיע כטבלאות או עקומות, כשהמידע השלם הוא עצום ולא ניתן להבנה ללא תוכנות מיוחדות.

**מילטון** מציע להמציא מחדש את תהליך בקרת העמיתים, ולהכניס בו שינויים שיחזקו את האמון בפרסומים, אחרת - אנו צפויים לקבלת פרסומים שגויים או בעלי איכות נמוכה.

איתן ישראלי

בזמן מגפת הקורונה, כתבי עת רבים אימצו מדיניות לפרסום מהיר של מחקרים בנושא, ללא בקרת עמיתים מספקת, או שזו בוצעה לאחר הפרסום. בין הפרסומים התגלו כאלה שאיכותם נמוכה, שגויים או אפילו אינם נכונים.

**מילטון פארקר**, יועץ לחברות ביוטכנולוגיות, מתייחס בבלוג שלו מיום 10.6.2020, למאמרים שהוחזרו בכתב העת לנוצט, שהצהיר על הגברה בתמותה עקב נטילת הידרוקסיכלורוקווין, וב-NEJM שהצהיר כי נטילת מעכבי רנין אנגיוטנסין לא לוותה בהגברת תומתה בחולי קורונה. שני המאמרים פורסמו על ידי אותה קבוצת מחברים גדולה, והסתמכו על עבודה של **סאפן דסאי** מחברת סורגיספר, שטענה לאיסוף בסיס נתונים מרשים ממאות בתי חולים ברחבי העולם.

במאמר שלישי שפורסם כטיזטה על ידי שרת והוסר ממנו, שאף הוא הסתמך על אותם נתונים, נטען שנטילת איברמקטין מפחיתה שיעורי תמותה בחולי קורונה. חברת סורגיספר מונה עובדים מעטים, וככל הנראה אין ביניהם סטטיסטיקאים מומחים. לפיכך עלה חשד כי אין ביכולתה לאסוף מידע רב כל כך ולעבדו. החשד התגבר כשהצהרה כללה איסוף מידע משש