

الفيروسات (2)

نتناول في هذه المحاضرة ما تبقى من الفيروسات وخاصة الهامة طبيياً كعامل ممرض للإنسان.

عائلة فيروس الجدري *Poxviridae*

- أكبر الفيروسات وأكثرها تعقيداً ، لا تملك شكل متناظر واضح تقريباً شكلها بيضوي ، تتألف من مجين مورثي - مكون من DNA خطي مضاعف الطاق (dsDNA) ومحفظة و غلاف
- تتميز الأحماج بفيروساتها بخصم يظهر بشكل طمح، أهم فيروساتها فيروس القاريولا *Variola virus* وهو العامل المسبب للجدري *smallpox* وفيروس جدري البقر *cowpox* (غير ممرض لدى الإنسان ولكن يستخدم كلقاح).



يعتبر الجدري *smallpox* أول عامل ممرض تمّ التصريح باستئصاله بشكل رسمي من الأرض عام 1980 بجهود منظمة الصحة العالمية والعوامل التي ساعدت في نجاح القضاء عليه :

- 1- وجود لقاح فعّال
 - 2- الثباتية المستضدية لفيروس القاريولا *Variola*
 - 3- غياب الحالات اللاعرضية أو الحملة المزمنين .
 - 4- غياب المخزن الحيواني.
 - 5- التأثير النفسي لهذا المرض العالي الفتك الذي دفع العامة إلى دعم جهود اجنتائه.
- رغم القضاء عليه يبقى هناك خوف كامن من إمكانية استخدامه للفيروس كسلاح حيوي.

فيروسات التهاب الكبد *Hepatitis Viruses*

- نظراً لأهميتها وشيوعها فقد أفردت عنواناً منفصلاً عن التصنيف السابق للبحث في فيروسات التهاب الكبد.
- يعرف التهاب الكبد بأنه تآذي يحدث على مستوى الخلية الكبدية تتظاهر بارتفاع الأنزيمات الكبدية وارتفاع البيليروبين الذي يترسب في النسيج كالجلد و الأغشية المخاطية وبيضاء العين ليعطي اللون الأصفر للمريض (لذا يدعوه العوام أبو صفار).
- قد ينتج التهاب الكبد عن العديد من العوامل الخمجية و الذيفانية و الكيميائية ، وبالنسبة للفيروسات يوجد العديد من الأمراض الفيروسية التي تتضمن درجة ما من الأذية الكبدية (مثل داء الوحيدات الخمجية الناتج عن EBV) وهناك فيروسات يشار لها بفيروسات التهاب الكبد *Hepatitis Viruses* والتي تتميز بأمراضيتها وتكاثرها وتدميرها لخلايا الكبد.
- تتضمن الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد : فيروس التهاب الكبد *Hepatitis A Virus (HAV) A* وفيروس

التهاب الكبد B Hepatitis B Virus (HBV) و فيروس التهاب الكبد C Hepatitis C Virus (HCV) و
فيروس التهاب الكبد D Hepatitis D Virus (HDV) و فيروس التهاب الكبد E Hepatitis E Virus
(HEV).

- علامات التهاب الكبد المخبرية العامة : ارتفاع خمائر (أنزيمات) الكبد مثل ناقلات الأمين خاصة ALT,AST وارتفاع البليروبين .

- قد يظهر التهاب الكبد الفيروسي بشكل حاد Acute مفاجئ ثم يتبع بتراجع كامل للأعراض كما في فيروس التهاب الكبد A Hepatitis A Virus (HAV) ، أو قد يستمر لفترات طويلة بشكل فعال أو يبقى صامت لا عرضي عندها يكون مزمن Chronic كما في الأشكال الأخرى والتي قد تمر بمرحلة حادة.

فيروس التهاب الكبد A Hepatitis A Virus (HAV)

من فصيلة الفيروسات البيكوروناوية *picornaviridae* ، كان يدعى سابقاً بالفيروس المعوي *enterovirus* ، المادة الوراثية فيها ssRNA (+) خطي ، والمحفظة ذات تناظر مكعبي icosahedral ، من الفيروسات العارية naked ، لا يملك بنية مستضدية متصالبة مع HBV .
- ينتقل بوساطة السبيل البرازي الفموي وينتشر بشكل أكبر بين الأطفال واليافعين والبالغين ، تكون الأعراض أقل حدة لديهم ، وتظهر الأعراض حادة بعد فترة حضانة متفاوتة 10-50 يوم وتراجع بعدها بشكل تدريجي ، ولكن يبدأ طرح الفيروس في البراز بعد حوالي أسبوعين .
- وغالباً الإنذار جيد ولا يتحول المرض لشكل مزمن أو كامن .
- من الفيروسات الحساسة للحرارة أي يمكن القضاء عليه بطرق التطهير المألوفة كالصناديق الموصد أو تسخين الطعام لحرارة أكبر من 85 مئوية أو استخدام مركبات الكلور لتطهير المياه كل ذلك كافي للقضاء عليه .
- مخبرياً يضاف لارتفاع الأنزيمات ناقلة الأمين (ALT,AST) وارتفاع البليروبين ، ارتفاع الأضداد AntiHAV IgM التي ترتبط مع مرض فعال يليها ارتفاع الأضداد Anti-HAV IgG الذي يعطي مناعة طوال الحياة .

فيروس التهاب الكبد B Hepatitis B Virus (HBV)

- من عائلة الفيروسات الكبدية *Hepadnaviridae* ، المادة الوراثية dsDNA دائري، مغلف (HBsAg) ، محفظة ذات تناظر مكعبي icosahedral .
- وهو العامل المسبب لما يدعى بالتهاب الكبد المصلي ، ينتقل من شخص لآخر بالطرق المصلية و الحقنية : أي بنقل الدم ، استخدام الأدوات الجراحية الملوثة (لدى طبيب الأسنان، الحلاق)، الاتصال الجنسي ، وتعتبر منطقتنا من المناطق ذات الوبائية العالية .
- يأخذ التهاب الكبد الفيروسي HBV B مناحي مختلفة ، فهو ممكن أن يمر بمرحلة حادة ثم بوجود رد فعل مناعي سوي يتطور للشفاء، أو في حال وجود سلالات فيروسية قوية الفوعة أو مشاركته مع عامل ممرض آخر يؤدي إلى التهاب كبدي صاعق fulminant hepatitis ، وفي حال ضعف الرد المناعي وعدم كفايته قد يأخذ منحى الإزمان الخفيف أو حامل لا عرضي أو التهاب مزمن شديد يتطور لتشمع كبد cirrhosis أو سرطان خلية كبدية hepatocellular carcinoma

البنية المستضدية (هام) :

1- **المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg) Hepatitis B surface Antigen:** والذي كان يدعى بالعامل الاسترالي ، وهي مستضدات تلاحظ بكمية كبيرة في مصل المصابين، ووجوده دائماً يعني وجود فيروس حي وخمج (إي إصابة) ، يظهر قبل 2 – 6 أسبوع من ظهور الأعراض السريرية ، يستمر مع المرض، أي تكون الإصابة إما حادة acute أو مزمنة chronic أو حامل للفيروس carrier، ويغيب في حال الشفاء. ويعرّف الحملة المزمنون لـ HBV بأنهم هؤلاء الذين يستمر لديهم HBsAg لمدة أكثر من 6 أشهر في ظل غياب أضداده Anti-HBs.

2- **مستضد فيروس التهاب الكبد B المحفظي Hipatitis Be Antigen HBe Ag e:** الذي يترافق مع المحفظة النووية لـ HBV وتشير إلى التضاعف الفيروسي، ويتواجد بشكل متزامن مع المستضد السطحي HBs Ag ، ويشير تواجده إلى شدة الخمج وغيابه وتشكل أضداد له يشير لانخفاض شدة العدوى، و يتواجد بالدوران بشكل مستضد منحل.

3- **مستضد فيروس التهاب الكبد B النواة Hipatitis B core Antigen HBc Ag:** يمكن اعتبارها فيروس التهاب الكبد البائي المنزوع الغلاف أو المستضد المحفظي غير المنحل ، مخبرياً تكمن الأهمية بالأضداد المتشكلة ضده التي تساعد في تحديد شكل الإصابة.
- عند الإصابة بالفيروس تبلغ فترة الحضانة 50 -180 يوم ،ويبدأ رد الفعل المناعي بإفراز أضداد أهمها:

* Anti-HBs أو Anti-HBs Ag وهي الأضداد التي تتشكل ضد المستضد السطحي HBs Ag الذي يختفي حال ظهورها، وتشير إلى إصابة قديمة (ويحددها وجود أضداد Anti-HBc) أو مناعة (سواءً لإصابة قديمة أو لقاح) لـ HBV .

* Anti-HBe أو Anti-HBe Ag وهي تتشكل ضد المستضد HBe Ag ووجوده في مصل حامل لـ HBs Ag يشير لتراكيز قليلة من HBV أي انخفاض العدوى .

* Anti-HBc أو Anti-HBc Ag تتشكل ضد المستضد HBe Ag ، ووجوده يساعد في تحديد قدم الإصابة وكونها حادة أو مزمنة حيث وجود Igm anti-HBc يشير لإصابة حادة حديثة وتبقى هذه الأضداد إيجابية لفترة 4- 6 أشهر وتظهر قبل ظهور Anti-HBs ، في حين وجود Igg anti-HBc يشير لكون الإصابة قديمة و مزمنة.

- يمكننا دمج سير الأحداث كالتالي :

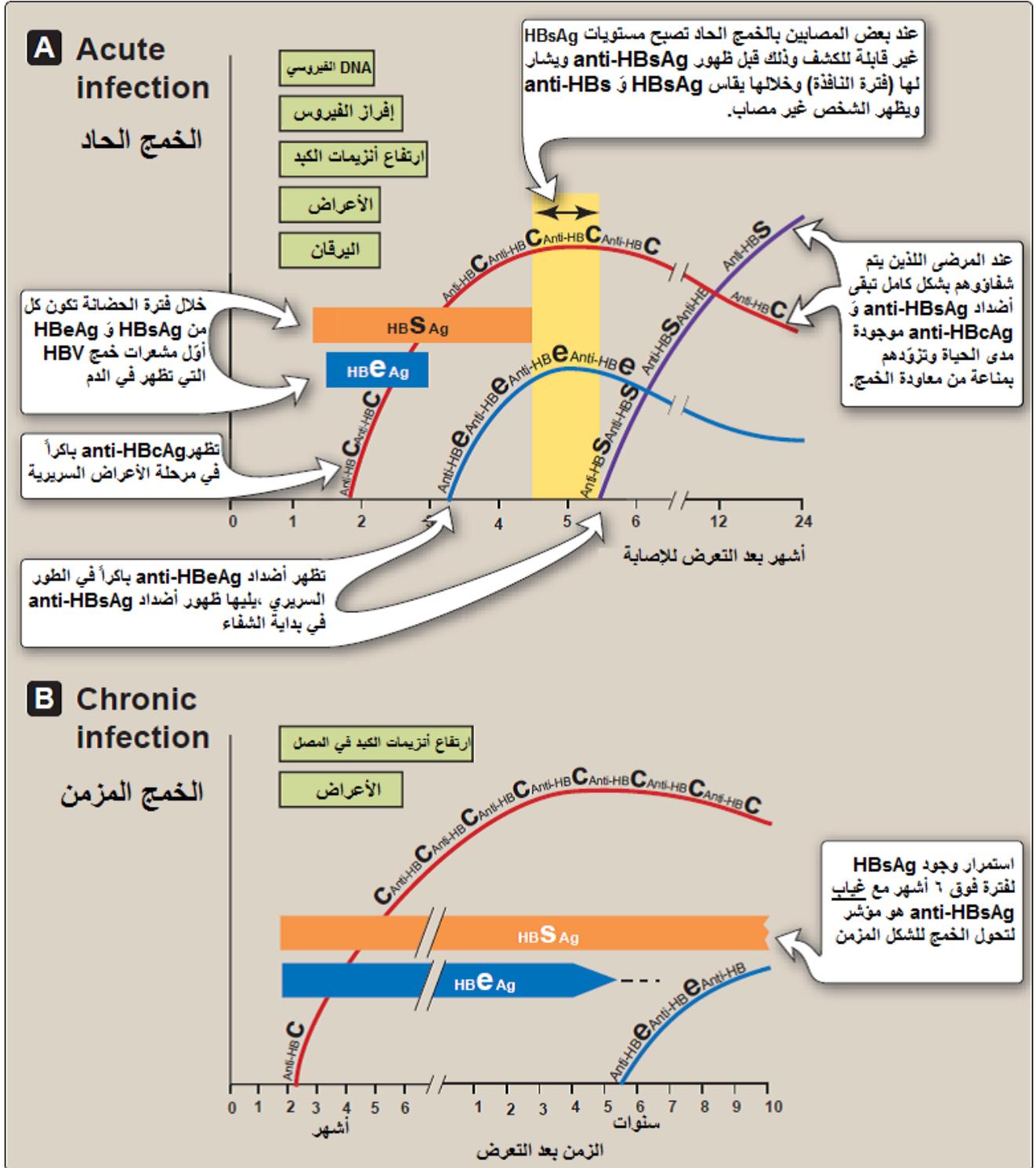
- خلال فترة الحضانة تظهر الأضداد HBsAg و HBeAg كأول مشعرات لـ HBV تظهر في الدم ووجودها يدل على خمج فعّال دون التمييز بين خمج حاد أو مزمن.

- يبدأ ارتفاع الأضداد Anti-HBc بشكل متزامن مع ارتفاع أنزيمات الكبد في المصل ، في حين لا تظهر Anti-HBe و من بعدها Anti-HBs حتى بدء فترة النقاهة والشفاء ، وعادةً بعد اختفاء مستضداتها من الدم ، والتي تبقى (أي : Anti-HBs و Anti-HBc) مدى الحياة تعطي مناعة من معاودة الخمج.

التشخيص المخبري :

يتم بمعايرة الواسمات الكبدية (ALT,AST,) البيليروبين) وتحري العامل المستضدي السطحي HBsAg ويدعم

بباقي(الواسمات) المستضدات والأضداد (anti-HBs, anti-Hbc, anti-HBe, HBcAg, HBeAg) لتحديد مرحلة المرض ونوع الإصابة وسير المرض، كما تستخدم تقنية PCR .



الأعراض السريرية:

بعد فترة حضانة تظهر أعراض ما قبل يرقانية تستمر حتى فترة أسبوع (حمى – توعك – ألم عضلي – قهم – غثيان) ويستمر الطور الحاد لشهرين يلاحظ فيه بول داكن وتلون الجلد والأغشية المخاطية بالأصفر وتضخم كبد ، يليها فترة شفاء ونقاهاة.

اسم مصلي	متعافي	مزمن	ملفح
HBeAg	-	+	-
HBsAg	-	+	-
Anti-HBcAg	+	+	-
Anti-HBsAg	+	-	+

غياب أضداد anti-HBs
هو مؤشر لكون الخمج أصبح مزمناً

يحوي اللقاح المستخدم حالياً على مستضد التهاب الكبد السطحي المأشب الذي يحفز فقط إنتاج أضداد anti-HBsAg وهي أضداد معدلة

- يتحول المرض للشكل المزمن عند حديثي الولادة للذين التقطوا الإصابة من امهاتهم ، وعند وجود خلل مناعي (عوز مناعة أو تثبيط مناعي)

العلاج :

- التهاب الكبد الحاد بـ HBV: لا حاجة عادةً للعلاج لأن 95% من البالغين يقوم الجهاز المناعي بالتحكم بالخمج ويزيل الفيروس خلال 6 أشهر، والمعالجة تكون مطلوبة في حالة التهاب الكبد الصاعق fulminant hepatitis

- التهاب الكبد المزمن : تهدف المعالجة لتخفيف خطورة تطور الإزمان والمضاعفات كتشمع الكبد cirrhosis وسرطان الكبد - غالباً تستخدم الأنترفيرون α و/أو أحد المضادات الفيروسية .

الوقاية :

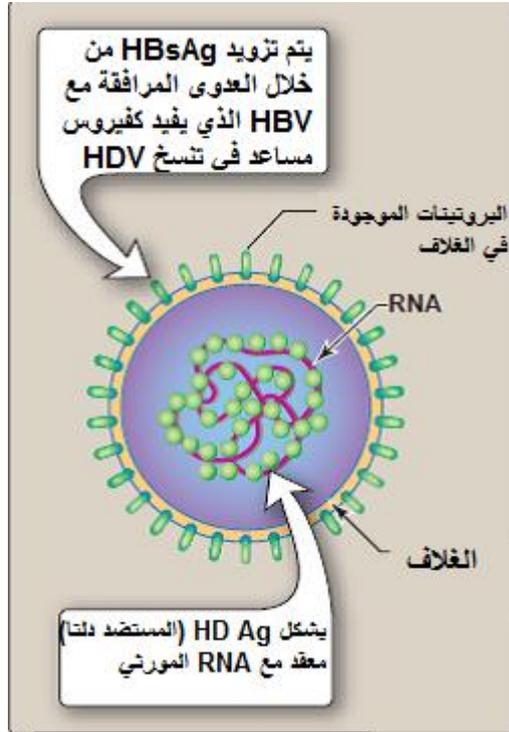
استخدام اللقاح عند حديثي الولادة ضمن برنامج التمنيع ، أو عند البالغين اللذين لم يسبق أن تم تلقيحهم وخاصة المعرضين لخطر الإصابة كالعاملين في المجال الصحي.

فيروس التهاب الكبد C (HCV) Hepatitis C Virus

- من عائلة الفيروسات المصفرة *Flaviviridae*، المجين المورثي عبارة عن ssRNA (+)، فيروس مغلف enveloped، المحفظة ذات تناظر مكعبي icosahedral.
- اكتشف عام 1988 في سياق البحث عن سبب التهاب الكبد المرافق لنقل الدم غير ناتج عن A أو B (كما يرافق مرضى التحال الدموي والوشم).
- معظم الإصابات تكون تحت سريرية ونسبة 25% تترافق مع أعراض التهاب كبد حاد، ونسبة هامة حوالي 70-90% تتحول للإزمان التي تؤدي للتشمع أو سرطان الكبد.
- تنتقل الإصابة بالطرق الحقنية الوريدية ويمكن عبر الاتصال الجنسي والوشم كما سلف وذكرنا، لا يوجد لقاح يقي منه.

- التشخيص المخبري يتم بتحري الأضداد Anti-HCV واستخدام تقنية RT-PCR ، العلاج باستخدام الانترفيرون γ والمضاد الفيروسي ريبافيرين.

فيروس التهاب الكبد D (HDV) D Hepatitis D Virus



يدعى العامل دلتا المسبب لالتهاب الكبد دلتا (Delta Hepatitis) وتحدث الإصابة الخمجية فقط بوجود HBV أي عدوى مرافقة coinfection فهو لا يتضاعف إلا بوجوده، وتكمن أهميته أنه بحال وجوده يسبب شدة الإصابة واحتمالية أكبر لتطور الإلزامان للتشمع وسرطان الكبد.

- وهو عبارة عن عبارة عن فيروس مغلف، غير مصنّف ضمن أي عائلة، يملك مجين دائري ssRNA (-)، بنيوياً تملك المستضد النووي المحفظي دلتا (Delta antigen) ومحاطة بغلاف من المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد HBsAg، ومن هنا تكمن حاجة HDV لـ HBV كمساعد في إنتاجه.

- وكون HDV يترافق مع HBV فهو ينتقل بنفس الطرق (الحقن المصلية).

- تشخيصه مخبرياً يتم بتشخيص وجود أضداد anti-HDV مع تشخيص وجود HBsAg.

- لا يوجد علاج نوعي لـ HDV وتكمن الوقاية بالوقاية من HBV بالأساس.

فيروس التهاب الكبد E (HEV) E Hepatitis E Virus

من عائلة الفيروسات الكأسية calciviridae، المجين الفيروسي ssRNA (+)، غير مغلف، وهو ينتقل بالسبيل البرازي-الفموي وخاصة عبر المياه الملوثة، أعراض هضمية من اسهال وغثيان وإقياء تستمر ليوم أو يومين والمرض محدود ذاتياً، خطورة المرض أشد عند الحوامل ممكن أن يؤدي بالحياة، لا يتطور للإلزامان، ينتشر بشكل جائحات وخاصة في التجمعات ويجري التشخيص بناءً على الأعراض غالباً.

📌 نتابع ضمن التصنيف المعتمد على المادة الوراثية للفيروسات وتعرض فقط للفيروسات الهامة طبيياً

فيروسات ssRNA (+)

من عائلاتها: البيكوروناوية Picornaviridae، الفيروسات الطخائية Togaviridae، الفيروسات المصفرة Flaviviridae، و الفيروسات الكأسية Calciviridae، الفيروسات التاجية Coronaviridae، الفيروسات الارتجاجية Retroviridae

- تشترك بكونها تتضاعف في الهيولى ولا يحوي الفيروس على أي أنزيمات بعضها مغلف والآخر غير مغلف.

عائلة الفيروسات البيكورناوية *Picornaviridae*

فيروسات عارية صغيرة ، المحفظة ذات تناظر مكعبي icosahedral ، من أجناسها المهمة : Enteroviruses ، Rhinoviruses .

الفيروسات المعوية Enteroviruses

- من الفيروسات الهضمية وتطرح في البراز أي تنتقل بالطريق البرازي-الفموي ، ممكن أن تدخل الدوران وتتكاثر في الجملة العصبية المركزية كما في الفيروس السنجابي **Poliovirus** .
- جميعها يمكن أن تسبب أمراض في الجملة العصبية المركزية كالتهاب سحايا، وبشكل خاص الفيروس السنجابي الذي يسبب شلل الأطفال **Poliomyelitis**، وهو مرض حاد يقوم فيه الفيروس السنجابي بتدمير انتقائي للأعصاب المحركة السفلية في الحبل الشوكي والدماع لينتج عنه الشلل وهو أذية غير عكوسة .
- لا يوجد علاج لشلل الأطفال ، اللقاح هو الطريقة الوحيدة الفعالة في الوقاية منه الذي يستخدم فيه إما فيروسات موهنة أو مقتولة.

الفيروسات الأنفية Rhinovirus

تسبب متلازمة الرشح الشائعة وهي غير مقاومة للحمض ، تتضاعف في الأنف وفي الدرجات الحرارة المنخفضة نسبياً ، ولها أكثر من نمط مصلي لذا لا يمكن إيجاد لقاح لها.

عائلة الفيروسات الطخائية *Togaviridae*

فيروسات مغلفة ، المحفظة ذات تناظر مكعبي icosahedral ، من أجناسها المهمة: *Rubivirus*

فيروس الحصبة الألمانية Rubivirus

- أهم أجناسها فيروس الروبيلا *Rubella Virus* يتم الانتقال بواسطة المفرزات التنفسية للشخص المصاب، يسبب أعراض معتدلة تتميز بطفح بقعي وهو ما يعرف بالحصبة الألمانية (German Measles) **المختلف** عن الحصبة (*Measles (Rubeola)*) الناتج عن فيروس الحصبة *Measles virus* ، معظم الحالات تكون طفيفة والأعراض لا تظهر، وأهميته تكمن ليست بالخمج الناتج عنها البدئي بل بالأذية الشديدة المحتملة للجنين خاصة في الثلث الأول للحمل (تتجلى بأذية قلبية ، عينية، عصبية كالتخلف العقلي، او صمم).
- يستخدم اللقاح الحاوي على الفيروسات المضعفة خلال الطفولة للوقاية من الفيروس ضمن اللقاح الثلاثي (M:Measles,M:Mumps,R:Rubella)MMR

عائلة الفيروسات المصفرة *Flaviviridae*

فيروسات مغلفة ، المجين ssRNA (+)، المحفظة ذات تناظر مكعبي icosahedral ، من أجناسها الفيروسات

المصفرة *Flavivirus* وكنا قد درسنا سابقاً منها HCV ، ويهمنها فيروس الزیکا Zika virus ZIKV الذي أحدث جلبة كبيرة في الآونة الأخيرة.

- ينتقل هذا الفيروس عبر نوع من الحشرات وهي الزواجع *Aedes* ، جاءت التسمية من اسم غابة زيكا في اوغندا ، يرتبط هذا الفيروس بالحمى الصفراء والتهاب الدماغ ، خطورته تكمن في انتقاله من الأم للجنين لينتج عنه تشوه شديد *Microcephaly* صغر الرأس.

عائلة الفيروسات التاجية *Coronaviridae*

فيروسات مغلقة ، متعددة الأشكال ، ترتبط بالأخماج التنفسية العلوية ، منها العامل المسبب لـ SARS و هي متلازمة المرض التنفسي الشديد الحاد Severe Acute Respiratory Syndrome SARS

الفيروسات الارتجاعية *Retroviridae*

تتميز هذه العائلة عن جميع الفيروسات السابقة من RNA بكونها تحوي أنزيم غير اعتيادي وهو الناسخة العكسية Reverse transcriptase والذي يقوم بتحويل ssRNA إلى dsDNA فيروسي بشكل عكسي.

- تحوي نوعين هاميين ممرضين للإنسان *Lentivirus* والتي يهمنها فيروس نقص المناعة البشري HIV والمجموعة الورمية HTLV
- فيروسات مغلقة ، ذات بنية معقدة

فيروس نقص المناعة البشري *Human Immunodeficiency Virus HIV*

أول حالة لمتلازمة عوز المناعة المكتسبة Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) تم تسجيلها عام 1981 في USA عند الشواذ جنسياً، وترافقت مع أعراض محيرة من ذات رئة شديدة سرطان كابوزي وخسارة وزن فجائية ، وتورم عقد لمفاوية،
وتثبيت عام للوظيفة المناعية .

- قتل الفيروس من الأميركيين أكثر ما قتل في الحربين الفيتنامية والكورية .

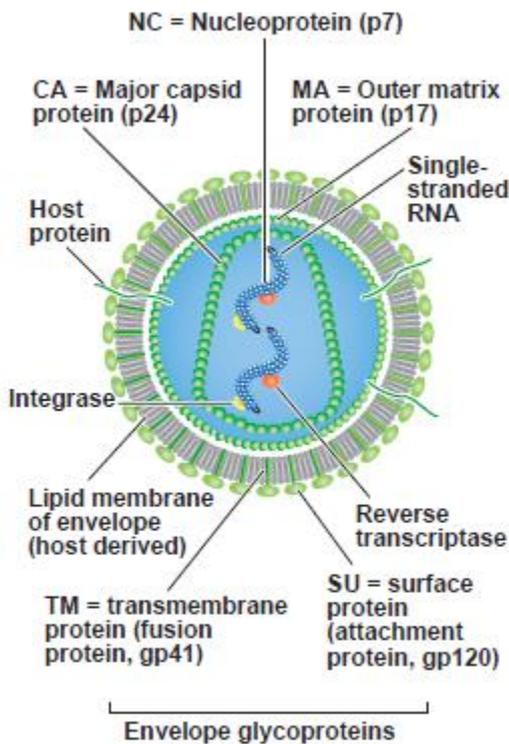
- يتضاعف ويخمج الخلايا الحاوية على المستقبل CD4 ولذا فهو يصيب الخلايا المناعية : الخلايا التائية المساعدة helper T cell واللمفاويات والوحدات والخلايا التغصنية dendritic cell .

- ينتقل الفيروس بإحدى الطرق الأربعة :

1 - الاتصال الجنسي: حيث يتواجد الفيروس في السائل المنوي

والمفرزات المهبلية ، و وجود خلل في الأسطح المخاطية ناتج عن أمراض منقولة جنسياً أخرى يساهم بتسهيل نقله.

2 - نقل الدم : سواءً كاملاً أو إحدى منتجاته كالبلازما أو عوامل التخثر



والأجزاء الخلوية.

- 3 – **الحقن الملوثة:** وخاصة بين متعاطي المخدرات، أو بشكل مصادف لدى العاملين في القطاع الصحي.
- 4 – **الانتقال الوالدي:** هناك فرصة تصل لـ 40% لأن تنقل الأم فيروس HIV للجنين إما عبر المشيمة أو أثناء عبور الوليد عبر قناة الولادة أو بالإرضاع.

الإمراضية:

إما أن تنتج عن تأثير الفيروس المدمر للنسج أو باستجابة التوي للخلايا المصابة، ويضاف إلى ذلك حالة العوز المناعي التي يخلقها الفيروس وتسبب إلى حدوث أخماج انتهائية تكون في الحالة الطبيعية نادرة. يتطور AIDS خلال فترة زمنية تصل لـ 10 سنوات وفي حال عدم معالجته فهو يسبب الموت حتماً ويمكن خلال سنتين من تشخيصه.

مرض الأيدز يمر بمراحل **الخمج البدني** مكان دخوله ثم يليه بأسابيع **تفريس دم حاد** وتميز بتضاعف الخلايا CD4+ وكميات كبيرة من الفيروسات في الدم ولا تظهر الأضداد بعد فترة 1-10 أسابيع من الخمج البدني وخلال هذه الفترة لا يمكن الكشف عن أضداد HIV، يلي ذلك **فترة كامنة** تظهر فيها للمفاويات التائية السامة نوعياً للخلايا المخموجة بـ HIV ويلبها الاستجابة الضدية الخلوية، وتستمر الفترة الكامن للاعرضية من أشهر وحتى عدة سنوات يليها الخمج الحاد الذي يترافق مع تقاوم الأعراض السريرية غير محددة وغير نوعية متعددة يرافقه أخماج انتهائية وهنا يكون تطور المرض لـ AIDS الذي يرافقه أخماج انتهائية وخبثات تؤدي بحياة المريض.

- يتم الكشف عن HIV باستخدام تقنية PCR، وتحري وجود الأضداد بتقنية ELISA.
- للعلاج تستخدم مضادات فيروسية تعطى بالمشاركة ولفترات طويلة ولا تنجح بالاستئصال الكلي للفيروس، ولا يوجد لقاح للوقاية.

فيروسات ssRNA (-)

فيروسات مغلفة تحوي أنزيم ناسخ معتمد على RNA الذي يصنع mRNA.

عائلة الفيروسات الربدية Rhabdoviridae

- هي فيروسات مغلفة، تأخذ شكل الطلقة بمحفظتها النووية التي يكون شكلها **حلزوني Helical**.
- تقسم إلى جنسين يصيبان الثدييات:
- 1- الفيروسات الكلبية (فيروس داء الكلب).
- 2- الفيروسات الحويصلية Vesiculovirus تسبب التهاب الفم الحويصلي.

الفيروسات الكلبية (فيروس داء الكلب) Rabies Virus

- يشكل مجال واسع من الحيوانات البرية مثل الراكون والسنجاب والثعالب والخفافيش والقطط والكلاب مستودعاً لفيروس داء الكلب.

- يتم الخمج عادة بواسطة عضة حيوان مصاب بداء الكلب حيث يتم الانتقال عن طريق لعاب الحيوان ، وقد يحدث الخمج من خلال استنشاق هواء ملوث بفضلات حيوان مصاب.

الإمراضية :

بعد التطعيم (عضة كلب مثلاً) ينتسخ الفيروس موضعياً في الجلد ، ينتقل بعد ذلك إلى الدماغ من خلال محور العصبونات المحيطة وينتسخ بشكل رئيسي في المادة الرمادية.

ينتقل مرة أخرى من الدماغ عبر الأعصاب المستقلة ليخمج أعضاء مختلفة (الرنتين- الكلية – لب الكظر – الغدد اللعابية).

- فترة الحضانة تختلف من شخص لآخر وتعتمد على مقاومة الثوي ومقدار الفيروسات المنتقلة، والمسافة بين موقع الإصابة الخمج (العضة) وبين الجملة العصبية المركزية، فمع قرب العضة من CNS يكون ظهور الأعراض أسرع.

- تتراوح الحضانة من 1 – 8 أسابيع و قد تصل لمدة أشهر ونادراً قد تصل لسنوات.

الأعراض:

- تبدأ بإحساس غير عادي مكان العضة حيث لا يعرف المريض كيف يصف ألمه هل هو ألم أو حرق، ويتطور لالتهاب دماغ مميت وتنكس عصبوني في الدماغ والحبل الشوكي.

- تشمل الأعراض هلوسات ، نوب ، ضعف ، خلل وظيفي نفسي ، شلل ، سبات في المراحل الأخيرة لينتهي بالموت.

- يبدي العديد من المرضى العلامة الكلاسيكية لداء الكلب وهي رهاب الماء Hydrophobia وذلك بسبب الألم الشديد الذي يشعر به المريض عند ابتلاع السوائل.

- عند بدء الأعراض يصبح الموت حتمياً.

- لا يوجد علاج فعال عند بدء الأعراض ، تتم الوقاية باستخدام لقاح مقتول لفيروس الكلب.

- عند الشك بعضة حيوان تكون المعالجة بتنظيف عميق للجرح و التمنيع باستخدام أصداد داء الكلب (غلوبولينات مناعية)

عائلة الفيروسات المخاطانية Paramyxoviridae

تقسم أيضاً إلى تحت عائلتين :

1- فصيلة الفيروسات المخاطانية *Paramyxovirinae*: وتضم الأجناس

- الفيروسات المخاطانية: وهي فيروسات نظيرة النزلة الوافدة تسبب أخماجاً في السبيل التنفسي العلوي.

- فيروس النكاف Rubulavirus

- الفيروسات الحصبية Morbillivirus(فيروس الحصبة).

2- فصيلة الفيروسات الرئوية : وتضم الفيروس المخلوي التنفسي *RSV*

1- فصيلة الفيروسات المخاطانية :

البنية:

- تتكون من محفظة نووية حلزونية Helical ، لها غلاف يحتوي نمطين من بروتينات الغلاف :
- 1- بروتين **HN** : يشير الحرف **H** إلى الرابطة الدموية ، **N** إلى النورامينيداز ، يساهم في ارتباط الفيروس على الخلية.
 - 2- بروتين **F** : يشير الحرف **F** إلى كلمة التحام Fusion الذي يعمل على التحام الفيروس مع الأغشية الخلوية.
- ندرس من أجناسها

جنس النكاف Rubulavirus

- ومنها فيروس النكاف Mumps virus الذي كان قبل توفر اللقاح يعتبر من الأخماج المكتسبة في الطفولة، كان يسبب التهاب الدماغ الفيروسي الذي يشفى بشكل عفوي وكامل، ويسبب ما يدعى عند العوام أبو كعب.
- ينتشر بالقطيرات التنفسية ، عند ظهور الأعراض يحدث تورم في الغدد اللعابية وخاصة النكفية، وقد ينتشر الفيروس ليصيب الغدد اللعابية والبنكرياس و CNS والخصيتين ، وينتج عن التهاب الخصية Orchitis العقم في بعض الحالات.
- يتوفر لقاح فعال له ضمن اللقاح MMR.
- المناعة الناتجة عن الفيروس في حال الإصابة أو اللقاح هي مناعة دائمة.



فيروس الحصبة Morbillivirus

- فيروس الحصبة Measles Virus يسبب الحصبة عند البشر ، يملك البروتين **H** دون **N** وبروتين الالتحام **F** .
- ينتقل عبر القطرات التنفسية ، تبدأ أعراض الحصبة بحمى وأعراض سبيل تنفسي علوي والتهاب ملتحمة ، يملك الفيروس قدرة إجماعية كبيرة ويتطور المرض لدى كافة المصابين، بعد 2 – 3 أيام تتطور أعراض نوعية كالطفح البقعي المعمم الذي يبدأ بالرأس وينتقل للأطراف السفلية ببطء وتظهر بقع بيضاء صغيرة على الأغشية المخاطية للحلق والقدم تدعى بقع كوبليك Koplik spot والتي يعتبر وجودها مشخصاً.
- يعتبر من أمراض الطفولة تعطي الإصابة به مناعة مدى الحياة ، يستخدم كلقاح فعال فيروسات حيّة مضعفة ضمن برنامج التلقيح عند الأطفال في اللقاح الثلاثي MMR.

عائلة الفيروسات المخاطية القويمة *Orthomyxoviridae*

فصيلة الفيروسات المخاطية القويمة (الإنفلونزا)

فيروسات كروية مغلقة ، تحوي مجين ssRNA (-) مجزاً ، تصيب فيروسات هذه العائلة الإنسان و الأحصنة والخنازير وهي سبب للإنفلونزا (النزلة الوافدة) .

- تقسم فيروسات الفصيلة المخاطية ضمن ثلاثة أنماط : انفلونزا A و B و C ، وطبياً يهمننا فقط فيروسات

الإنفلونزا A و B .

- ويختلف النمط A لفيروسات الإنفلونزا كونه يملك مخزناً حيوانياً .

- بنويوياً: تأخذ الفيروسات شكل جسيمات كروية مغلقة ، تحوي RNA سلبي الطاق وحيد مجزأ لـ 8 أجزاء، يبرز من السطح نمطان من الأشواك : بروتين H مكون من الراصة الدموية و بروتين N مكون من النورامينيداز (عكس الفصيلة المخاطانية التي يوجدان فيها بنفس الأشواك)، تبطن البروتينات M الغشاء الشحمي للفيروس.

- تنتقل الفيروسات عبر الرذاذ التنفسي.

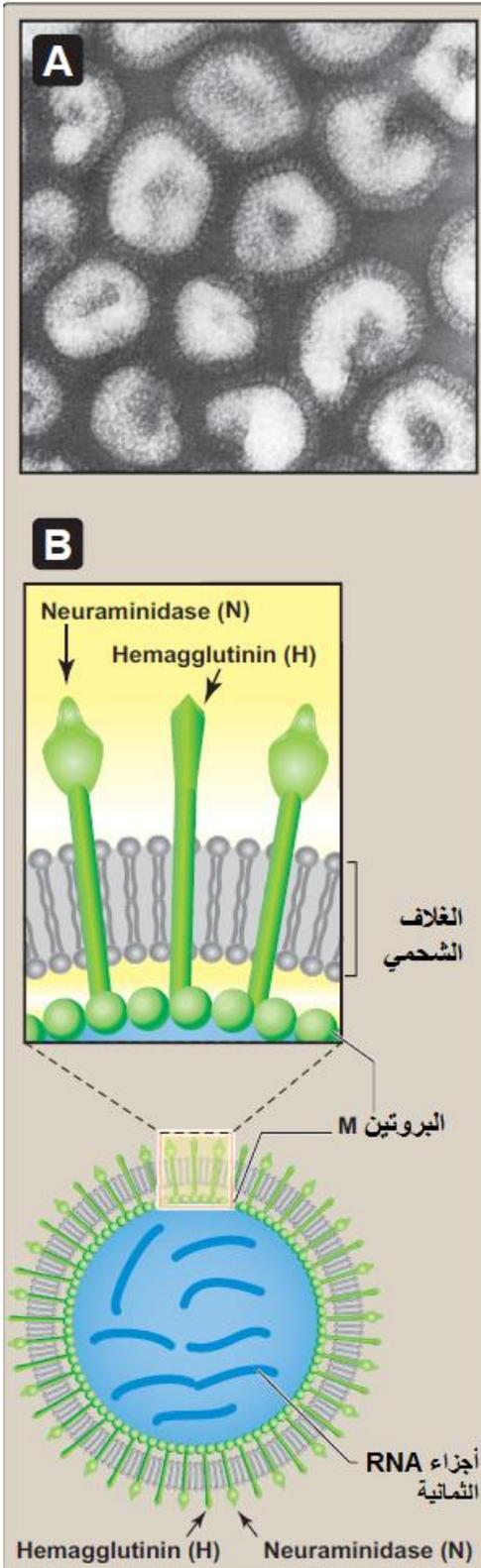
- تسبب أعراض الإنفلونزا (النزلة الوافدة) النموذجية : بدء حاد بنوافض (قشعريرة) يليها حمى وألم عضلي سببه السيتوكينات الجواله و إحساس شديد بالنعاس ، يتابع المرض سيره لمدة 4 - 5 أيام وبعدها يحدث شفاء تدريجي عفوي.

- ينذر أن تحدث اختلاطات إذ يقتصر الخمج على السبيل التنفسي غالباً، حيث تتطور الإصابة لالتهاب رئوي خاصة عند الأطفال والكهول والمصابين بأمراض مزمنة قلبية أو رئوية كالربو ومرضى عوز المناعة.

- تعتبر متلازمة راي **Reye Syndrome** من الاختلاطات النادرة

والخطيرة للأخماج الفيروسية وخاصة الإنفلونزا والحماق، وقد تحدث عند الأطفال وخاصة المصابون بالحماق أو النزلة الوافدة وخاصة عند تناول الأسبرين ، وهي عبارة عن اعتلال دماغي تتظاهر بشكل أعراض من إقياء وفقدان الوعي و اضطرابات نفسية واختلاجات وأذية كبدية وقد تؤدي بحياة المريض.

- تقسم فيروسات الإنفلونزا A إلى نميطات تبعاً لبنية المستضدات H و N حيث يوجد 14 نميط من H و 9 نميطات من N فتسمى مثلاً : H2N3 - أظهرت فيروسات الإنفلونزا تغييراً مستضدياً عكس الكثير من الفيروسات



الأخرى الثابتة مستضدياً ، وينتج عن ذلك نمط فيروسي فرعي جديد يجعل الشروط مهيأة لحدوث وباء أو جائحة إنفلونزا، كما ينتج عن ذلك عدم فعالية اللقاح المستخدم قبل حدوث التغيير المستضدي والحاجة لتطوير لقاح جديد. - يتم استخدام اللقاح وهو عبارة عن فيروسات معطلة للإنفلونزا المنتشرة في نفس الموسم، وتعطى للأشخاص ذوي الخطورة العالية.

إنفلونزا الطيور H5N1 A

أول الحالات تم اكتشافها في هونغ كونغ عام 1997 وتنتشر بشكل جائحات يسبقها جائحات مميتة لدى الطيور (دجاج الماء) وهو الثوي الطبيعي لهذه الفيروسات. - العوامل التي تكمن وراء الأعراض الشديدة غير مفهومة بشكل واضح . - فترة الحضانة 7-12 يوم ، الأعراض حمى، ألم بلعوم، صداع، ألم صدر، السعال، نزف الأنف واللتة، الإسهال ، معدلات الوفاة مرتفعة ، المضاد الفيروسي ينقص من فترة المرض .

إنفلونزا الخنازير H1N1 A

سببت جائحات مميتة بدأت في المكسيك عام 2009 الثوي الأساسي هو الخنازير.

عائلة الفيروسات الخيطية Filoviridae

يهمنا منها فيروس الإيبولا Ebola virus.

فيروس الإيبولا Ebola Virus

سميت بالإيبولا نسبة لنهر في زائير، فيروس ذو فوعة قوية ، يسبب أمراض تؤدي للموت، تسبب ما يدعى بالحمى النزفية الشديدة تشمل الأعراض حمى وصداع وألم بلعوم وألم عضلي، يليها ألم بطني وإقياء وإسهال وطفح ومن ثم نزيف داخلي وخارجي يقود للصدمة والموت. - أدى إلى حدوث جائحة عام 2015 وبمعدل وفيات مرتفع يصل لـ90%، المستودع الطبيعي هو الحيوانات وخاصة الخفافيش وانتقاله للإنسان بواسطة سوائل الجسم من شخص لآخر.

العوامل الخامجة الغير اعتيادية

ويشار بتلك التسمية إلى عامل ممرض منتقل محدد، الذي بالرغم اشتراكه ببعض الصفات مع الفيروسات إلا أنه لا ينسجم مع التعريف التقليدي للفيروسات، وهو يدعى البريون *Prion* وهو يعتبر العامل المسبب لاعتلال الدماغ الإسفنجي المنتقل. Transmissible Spongiform Encephalopathies TSEs. - ويتميز المرض البدئي للاعتلال الدماغى عن الالتهاب الدماغى بالغياب المحدد للعلامات الانتهايبية . - ويحدث TSEs عند الإنسان ويسمى Kuru، ومرض كروتزفيلد جاكوب Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)، ومتلازمة جيرستمان-ستراوسل Gerstmann-Straussler syndrome (GSS)، و الأرق العائلي القاتل Fatal Familial Insomnia (FFI). - أما اعتلال الدماغ الإسفنجي المنتقل عند الحيوان TSEs يتضمن الرعاش Scrapie عند الخراف ، واعتلال

الدماغ الإسفنجي البقري (BSE) Bovine Spongiform Encephalopathy المشهور بمرض جنون البقر. تتميز هذه الأمراض نسيجياً بتقّبي (تشكل فجوات) اسفنجي في الأنسجة العصبية والمادة الرمادية وتراكم بروتين فريد (بروتين البريون PrP) وفي حالات محددة تتراكم لويحات نشوانية amyloid مكونة من PrP ويشار لهذه الأمراض بالداء النشواني المنتقل.

البريونات Prions

وجد العلماء بعد سلسلة من عمليات التنقية بأن العامل الممرض في رعاش الأغنام *Scrapie* هو عبارة عن بروتين بدون وجود حمض نووي ، عند العدوى تتراكم بشكل ألياف مشابهة للأميلويد في أمراض الدماغ الأخرى.

- يوجد أشكال غير معدية من البريونات يشار لها بـ PrP^c متواجدة بشكل طبيعي في دماغ الثدييات على سطح الأعصاب ووظيفتها غير معروفة .
- تشير الأدلة الحديثة إلى أنّ الشكل المعدي من البروتين يتدخل في نقل الإشارة وثباتية المعادن.
- هناك تغييرات لبعض الحموض الأمينية المفردة في بعض المواقع تساهم في التحول التلقائي من البريون الطبيعي PrP^c إلى الشكل المعدي PrP^{Sc} وينطوي المفتاح في التحول للشكل المعدي في التوجه الثلاثي الأبعاد للبريون حيث يتم استبدال العديد من حلزونات α الموجودة في البريون غير المعدي PrP^c بصفائح β في الشكل المعدي ، وهذا التغيير الشكلي يعطي مقاومة للتدرك الحال للبروتينات.

اعتلال الدماغ الإسفنجي البقري (BSE) Bovine Spongiform Encephalopathy : المعروف بمرض جنون البقر ينتج عن تغذيتها بأجزاء حيوانية محضرة من حيوانات مصابة، وكان الخوف من انتقال المرض من الحيوان للإنسان الأمر الذي حدث رغم كون النسبة مهمة وذلك لكون فترة الحضانة تتنوع من 4 سنوات حتى 40 سنة.

Kuru : هو مثال عن الانتقال من إنسان لإنسان لـ TSE الذي كان يتم من خلال التعرض للدماغ المصاب من خلال الطقوس التي كانت تجرى عند قبيلة آكلي لحوم البشر في غينيا الجديدة، من خلال أكل الدماغ المصاب أو اختراق الجلد بأدوات كانت تستعمل لتحضير النسيج المصاب، اختفى المرض مع اختفاء أكل لحوم البشر في الخمسينيات من القرن الماضي.

- **مرض كروتزفيلد جاكوب (Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)** : ناتج عن حالات ذات منشأ علاجي كاستخدام هرمون النمو المحضر من النخامة الملوثة بالبريون من أشخاص ماتوا بـ CJD ، بالإضافة لزرع القرنية ، وغرز الكترودات ملوثة بالدماغ وهناك حالات موثقة عن طريق نقل الدم أو الانتقال المشيمي ، ووجود طفرة لدى بعض العائلات موروثية .

- عند تناول أو التعرّض للبريونات تتضاعف في الخلايا المتغصنة الجريبية في النسيج اللمفاوية و في الطحال ، وتنتج الأعراض عن غزوها للجملة العصبية المركزية، حيث تتراكم البريونات الشاذة PrP^{Sc} في الحويصلات السيتوبلاسمية العصبية بشكل لويحات نشوانية خارج خلوية ، وينتج عن التخریب الشديد المظهر الإسفنجي المميز للمادة الرمادية .

- اعتلالات الدماغ المنتقلة الاسفنجية TSEs مجموعة مميتة من الأمراض العصبية للإنسان والحيوان، تشمل الأعراض الناتجة عنه dementia واضطرابات سلوكية تنتهي بالموت خلال سنة .

انتهى المقرر

مع تمنياتي لكم بالتوفيق والنجاح

دكتور محمد راضي عدي