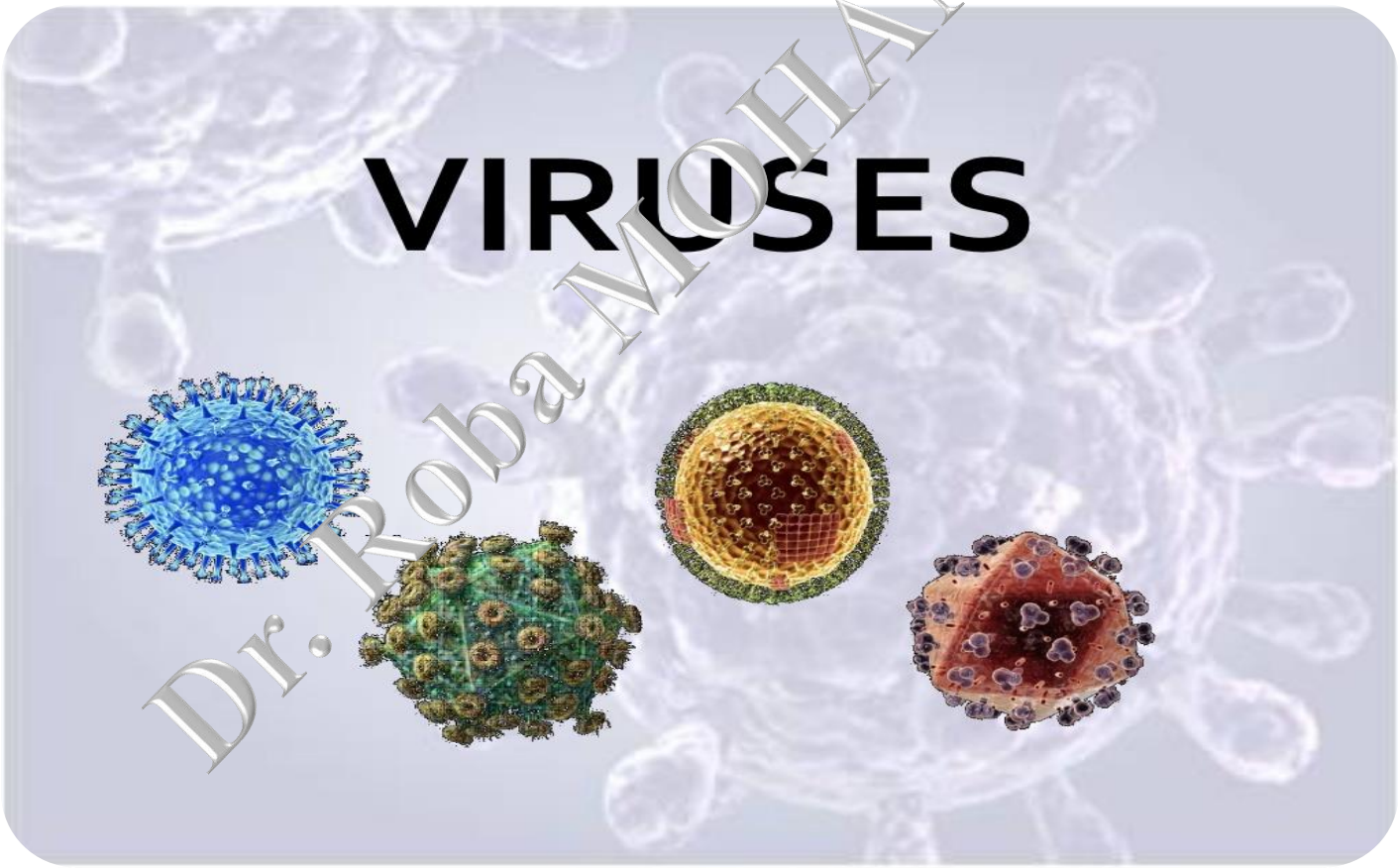
# الآليات الإمراضية للأخماج الفيروسية

# Pathogenesis of viral infections




Dr. Roba MOHAMAD

# تعاريف

- **الإمراضية الفيروسية Viral pathogenesis:** هي الآليات التي يتم بها إحداث الخمج.
- **شراسة أو سمية الفيروس (الفوعة) Virulence:** درجة الإمراضية، وهي قدرة الفيروس على إحداث الخمج.
- **الخمج الفيروسي Viral infection:** هو دخول الفيروس إلى العضوية وإحداثه مجموعة من التأثيرات ناتجة عن تنسخ الفيروس والأضرار الخلوية التي يسببها (قد تكون طفيفة أو شديدة) يضاف لها الاستجابة المناعية للمضيف.

(Viral disease = Cytopathogenesis +Immunopathogenesis)

Dr. Roba MOHAMAD

# Viral pathogenesis الإمراضية الفيروسية

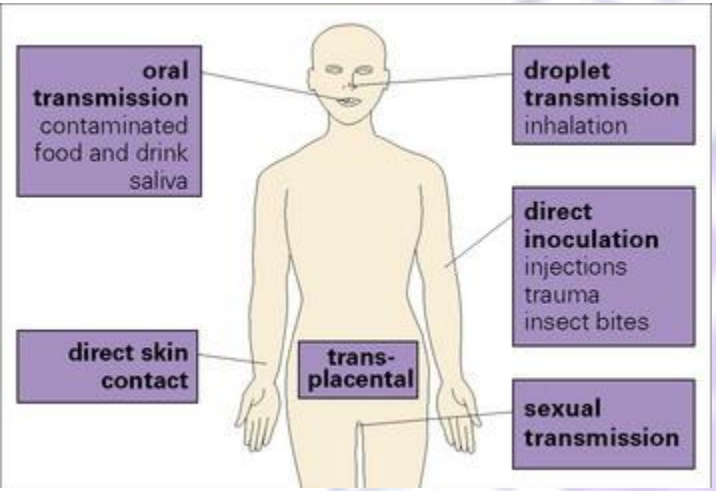
Dr. Roba MOHAMAD

# العوامل المؤثرة على إمراضية الفيروسات

- قدرة الفيروس على الانتشار والارتكاز على سطح الخلايا الهدف بوساطة مستضداته النوعية وارتباطها بالمستقبلات الخلوية.
- قدرته على التنسخ ضمن الخلية وإحداثه لأذيات مختلفة.
- القدرة على الإفلات من الاستجابة المناعية النوعية وغير النوعية للجسم.

Dr. Roba MOHAMAD

# مدخل الفيروسات إلى العضوية

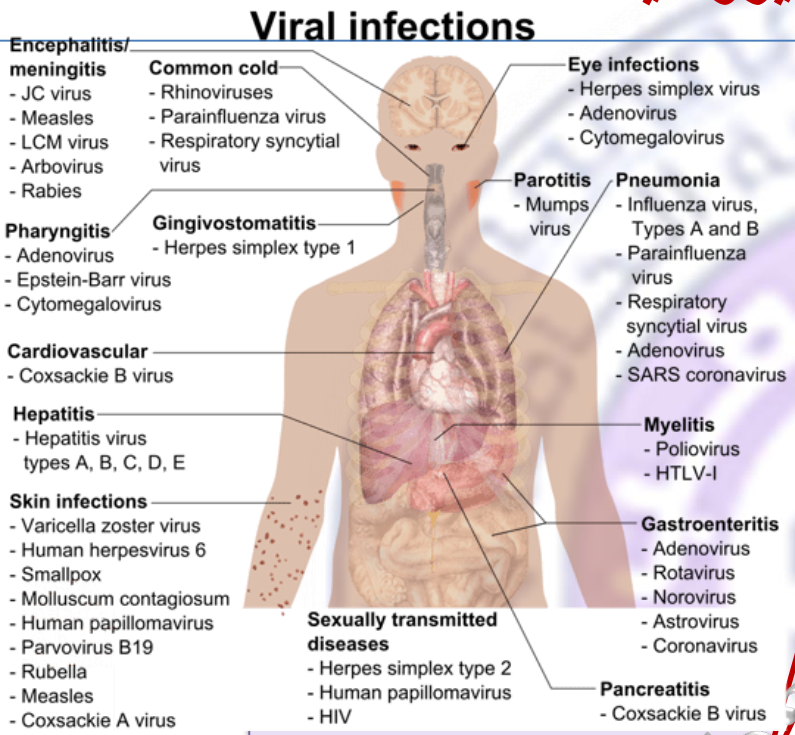



- **السبيل التنفسي:** مثل: فيروسات النكاف.
- **السبيل الهضمي:** التهاب الأمعاء بفيروس الروتا، فيروس شلل الأطفال وفيروسات التهاب الكبد A، E.
- **السبيل البولي التناسلي:** فيروس الحلأ البسيط نمط ٢، فيروس التهاب الكبد B وفيروس العوز المناعي البشري HIV.

- **الجلد:** تستهدف الجلد (فيروس الورم الحليمي البشري). تدخل عبر الجلد بالإبر أو الحقن الملوثة (فيروسات التهاب الكبد B، C، D وفيروس HIV). أو عضة حيوان مصاب (فيروس الكَلَب).
- **المشيمة:** من الأم ← الجنين (الفيروس المضخم للخلايا وفيروس الحصبة الألمانية).
- **نقل الأعضاء:** نادر الحدوث (الفيروس المضخّم للخلايا).

Dr. Roba MOHAMAD

# الأعضاء والأنسجة المستهدفة في الأخماج الفيروسية

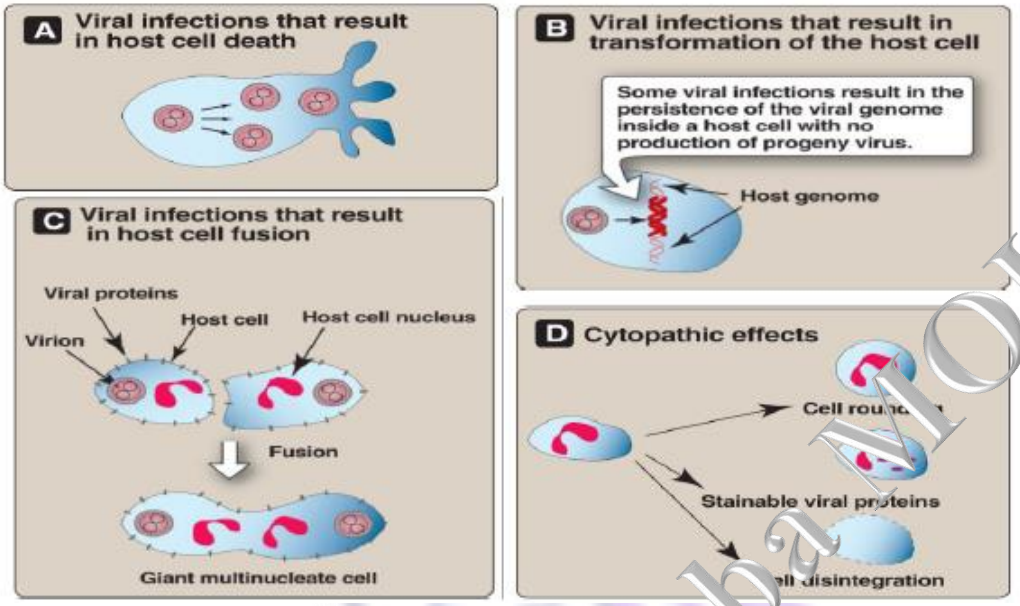



**الأنسجة المستهدفة**

- الجلد
- الجهاز العصبي المركزي (فيروس الكَلَب)
- **الكبد**
  - فيروسات انتقائية (فيروسات التهاب الكبد)
  - فيروسات تصيب أثناء دورانها الدموي أعضاء أخرى منها الكبد (فيروس الحمى الصفراء)
- **الدم (HIV)**
- نسج أخرى (فيروس النكاف للغدد اللعابية)

Dr. Roba MOHAMAD

# التبدلات المرضية الخلوية الناجمة عن الخمج الفيروسي



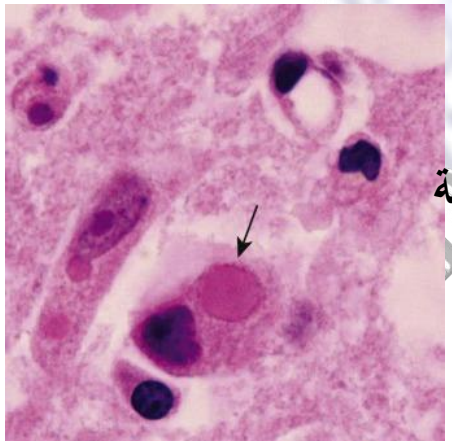

A. موت الخلية بتلفها وانحلالها.

B. تحريض استحالة خبيثة في الخلايا المخموجة.

C. تتشكل خلايا عرطلة ومتعددة النوى.

D. يمكن أن تصبح الخلايا مدوّرة.

E. المشتملات (الأجسام الاشتمالية).



E. جسيم نيغري: جسيم اشتمالي لفيروس الكَلَب في سيتوبلازما خلية عصبية

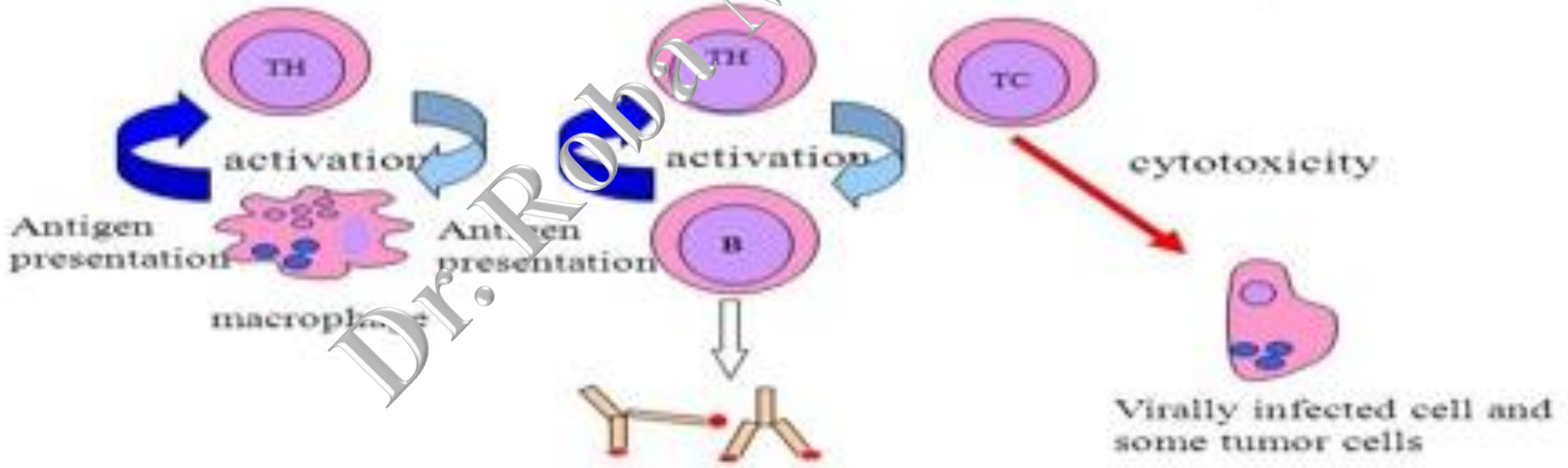
Dr. Roba MOHAMAD

# الاستجابة المناعية للمضيف تجاه الفيروسات

## ـ المناعة الخلوية Cell Mediated Immunity (CMI):

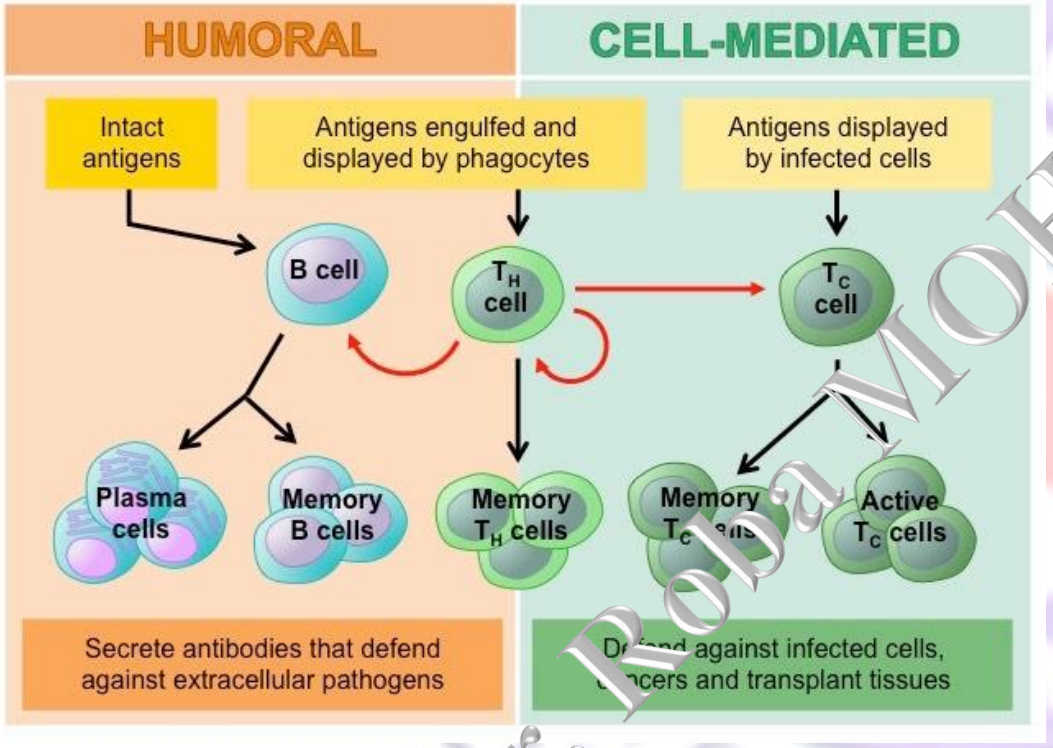
✓تنحل الخلايا المخموجة بالفيروسات بفعل اللمفاويات Tc، كما تقوم اللمفاويات Th المحسسة تجاه مستضدات الفيروس بإنتاج السيتوكينات التي تؤدي دورا مهماً في الحدثية الإمراضية للخمج الفيروسي.

✓ يتم إنتاج الانتروفيرون الذي يمنع تصنيع الحمض النووي الفيروسي في الخلايا السليمة المجاورة للخلايا المخموجة وبالتالي يوقف تنسخ الفيروس.

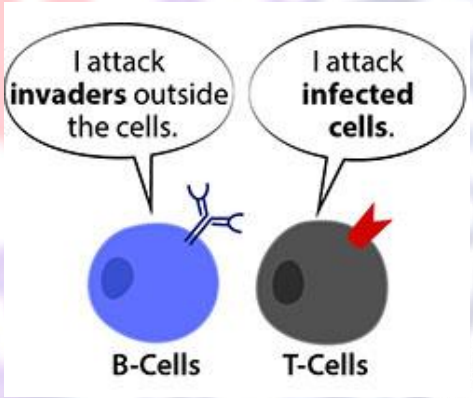



Dr. Roba MOHAMAD

## ـ المناعة الخلطية Humoral Mediated Immunity (HMI):



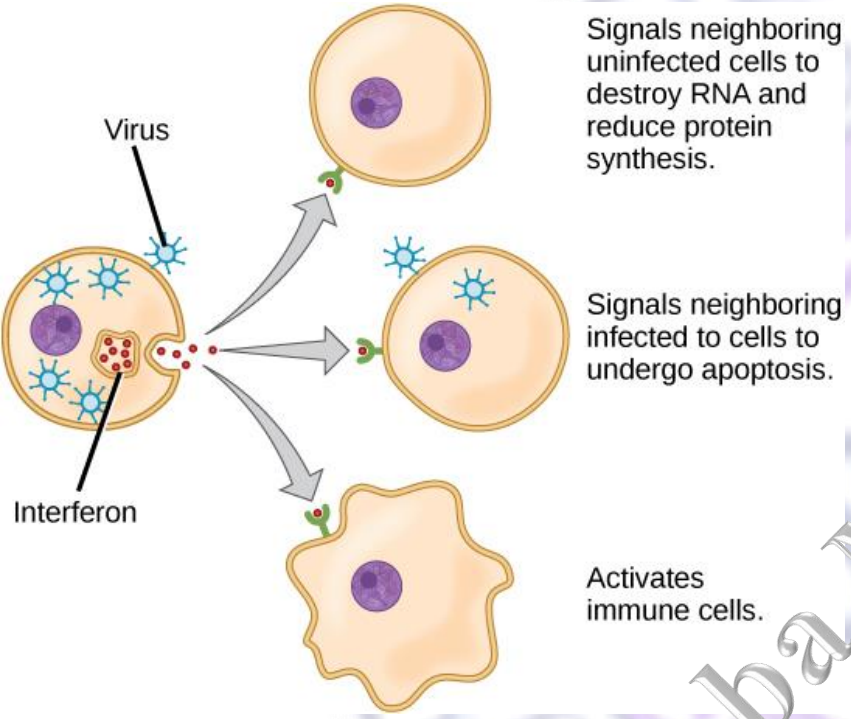

✓ تحمي الجسم من إصابة ثانية بالفيروس: تكوين أضداد معدّلة للفيروس وموجهة ضد بروتينات الفيروس فتمنع التصاق الفيروس بالمستقبلات.




الانترفيرونات والسيتوكينات مسؤولة عن الأعراض الجهازية العامة التي ترافق الكثير من الأخماج الفيروسية التي تظهر في بداية الخمج كالصداع والحمى وغيرها.

Dr. Roba MOHAMAD

# الأنتروفيرونات

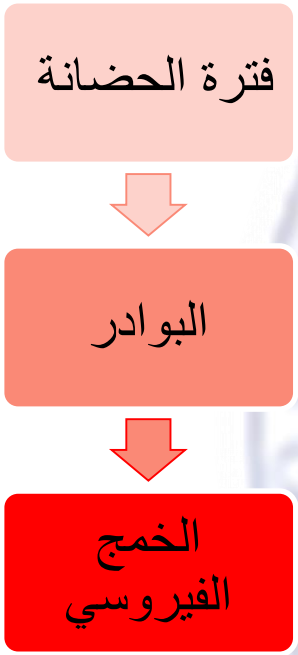



- مركبات غليكوبروتينية (سيتوكينات) تنتجها بعض الخلايا بعد تعرضها لمحرضات مختلفة مثل الفيروسات. لها ثلاثة أنواع: ألفا α و بيتا β و غاما γ،
- تنتجها الكريات البيض والفيبروبلاست واللمفاويات على الترتيب.
- تظهر الأنتروفيرونات في الجسم خلال وقت قصير من خمج الفيروس، من وسائل الدفاع المبكرة.
- لا نوعية ولا يؤثر في الفيروسات إلا بعد دخولها للخلايا.

- تمنع الانتروفيرونات ألفا وبيتا ترجمة mRNA الفيروسي، وبالتالي تركيب البروتينات الفيروسية بآليات متعددة. حالياً يحضّر أنترفيرون بشري بطريقة الهندسة الوراثية لعلاج التهابات الكبد B و C.

Dr. Roba MOHAMAD

# الأشكال السريرية للأخماج الفيروسية




**فترة الحضانة:** هي المدة الزمنية التي تلي دخول الفيروس إلى العضوية والتي يحدث فيها التضاعف الفيروسي دون أعراض سريرية. تطول أو تقصر حسب نوع الفيروس من جهة و حسب الطريق الذي يسلكه للوصول إلى العضو الهدف من جهة أخرى.

**البوادر** (أعراض عامة لا نوعية)

**الخمج الفيروسي :** عرضياً أو لا عرضي، حاد أو مزمن، موضعي أو جهازي يحدده نوع الفيروس وقدرته الإمرضية، أهمية النسج المستهدفة ووظائفها والاستجابة المناعية المرضية للفيروس

Dr Roba MOHAMAD

# أقسام الأخماج الفيروسية

| | الخمج الموضعي | الخمج الجهازي |
|---|---|---|
| الانتشار | مكان دخول الفيروس | عبر الدم والطرق اللمفاوية |
| فترة الحضانة | قصيرة | طويلة |
| المناعة | قصيرة | طويلة |
| تفيرس الدم | لا | نعم |
| دور الأضداد IgA (تفرزها الأغشية المخاطية) | مهمة | غير مهمة |

Dr. Roba MOHAMAD

# نواتج الأخماج الفيروسية

- **أخماج غير ظاهرة أو تحت سريرية :** أخماج فيروسية دون أعراض أو علامات واضحة.
- **أخماج ظاهرة (أمراض):** أخماج موضعية أو جهازية مع ظهور أعراض وعلامات واضحة.
- **خمج مستمر (مزمن):** الفيروس موجود دائماً في الجسم دون أعراض سريرية أو يظهر بأعراض خفيفة كما في خمج فيروس التهاب الكبد B المزمن.
- **خمج كامن:** يستمر الفيروس كامناً ضمن الخلايا لكن بشكل مخفي طوال الوقت، وتحدث له إعادة تفعيل بشكل متقطع فيسبب أمراضاً سريرية وأذيات خلوية، مثل فيروسات الحلأ البسيط.
- **أخماج بفيروسات بطيئة:** فترة الحضانة طويلة جداً (شهور أو سنوات) دون أعراض سريرية: تقسم إلى

← فيروسات تقليدية مثل الإصابة بفيروس العوز المناعي البشري.

← عوامل غير تقليدية (البريونات Prions). مثل مرض كرتزوفيلد جاكوب ومرض كورو للإنسان ومرض جنون البقر.

"البريونات هي جزيئات بروتينية خالية من الحمض النووي وهي مقاومة للحرارة والأشعة فوق البنفسجية والفورم ألدهيد، لكن يمكن إتلافها بالموصدة"

Dr. Roba MOHAMAD

# تشخيص الأخماج الفيروسية

## الطرق المباشرة

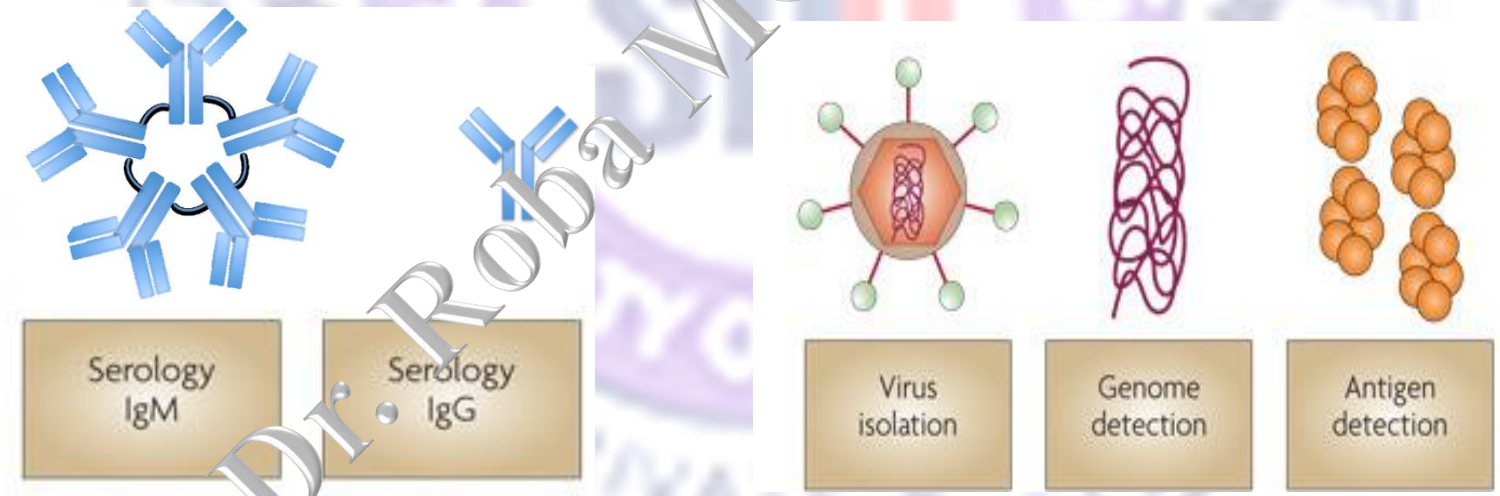
عزل الفيروس، رؤيته بالمجهر، الكشف عن أحد مكوناته مثل المستضدات أو الحمض النووي

## الطرق غير المباشرة

الأضداد التي كوّنها الجسم تجاه الفيروس

IgG: يدل ارتفاع عيار الأضداد أربعة أضعاف أو أكثر على وجود الخمج الحاد.

إن الكشف عن IgM في المصل يدل على خمج حاد أو إصابة حديثة بالفيروس




Dr. Roba MOHAMAD

تخصصية عالية

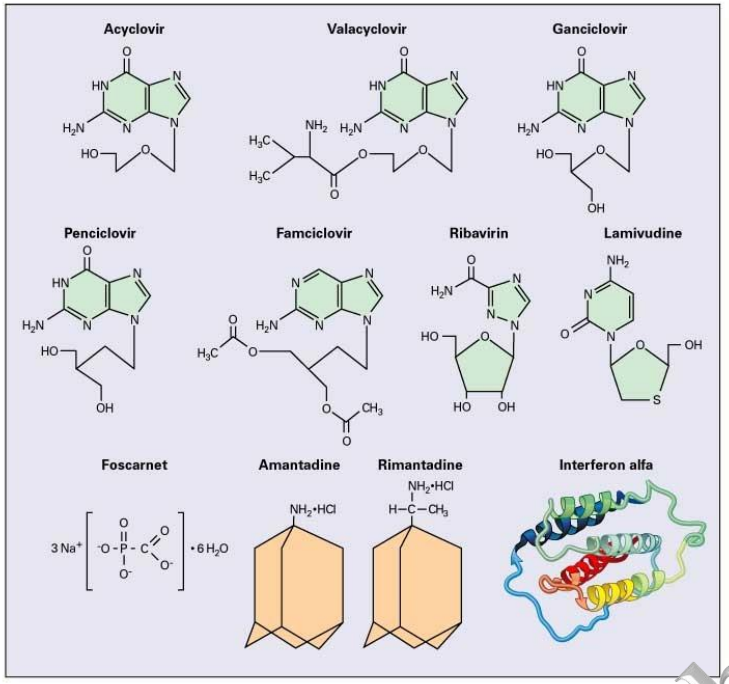
متاحة

# معالجة الأخماج الفيروسية

- لا تؤثر الصادات في الفيروسات.
- من الصعب إيجاد أدوية ذات تأثير انتقائي على الفيروسات دون أن تؤثر في الخلايا المضيفة.
- على الرغم من ذلك أمكن إيجاد عدد محدود من الأدوية المستعملة والتي تعمل على إيقاف التصاق الفيروس بالخلية الهدف، أو تمنع اختراق الفيروس للخلية، أو تمنع ترك الأغلفة، أو حتى صناعة مكونات الفيروس داخل الخلية دون أن تؤثر بشكل كبير على الخلايا المضيفة.

Dr. Roba MOHAMAD

# الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral Drugs:

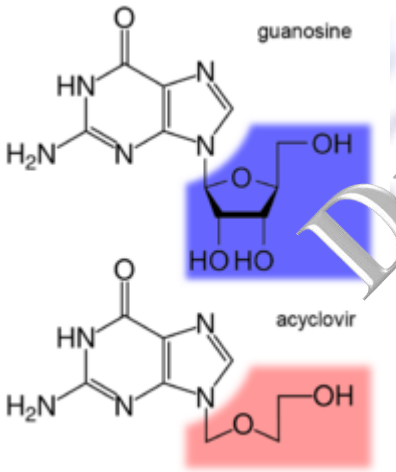



- معظم الأدوية المستخدمة حديثاً تستهدف إنزيمات أو بنى ذات علاقة بإحدى مراحل التنسخ الفيروسي.

أ- **ممائلات النيكليوزيدات Nucleoside**

**Analoges:** تضم معظم الأدوية الفيروسية.

**Acyclovir أسيكلوفير:** نيكليوزيد شبيه للغوانوزين، يؤثر في الفيروسات الحلئية. إيقاف عمل إنزيم DNA polymerase يمكن استخدامه موضعياً أو فموياً أو وريدياً حسب شدة الخمج.

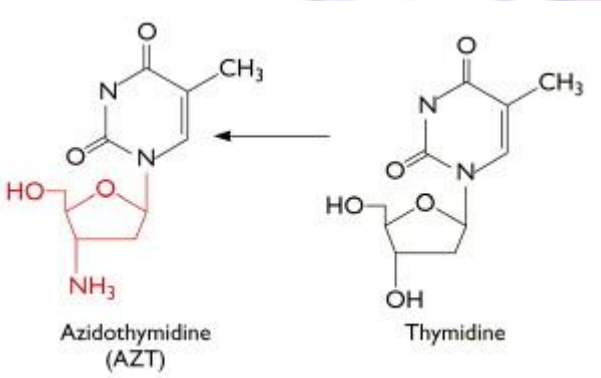



**Gancyclovir غانسيكلوفير:** نيكليوزيد شبيه للغوانوزين، يشبه تركيب الأسيكلوفير لكنه أكثر فعّالية منه تجاه الفيروس المضخم للخلايا CMV.

Dr. Roba MOHAMAD

# الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral Drugs:

**Ribavirin ريبافيرين:** غوانوزين صنعي، فعّال ضد كثير من الفيروسات، ويتدخل في صنع mRNA الفيروسي في أثناء التنسخ. يستخدم فموياً بالمشاركة مع الأنتروفيرون لفيروس التهاب الكبد C.




**Azidothymidine (Zidovudine) AZT:** مماثل صنعي للثيميدين، يمنع تنسخ فيروس عوز المناعة البشري HIV وذلك بالتأثير في إنزيم الانتساخ العكسي فيقلل حدوث المرض والوفاة عند مرضى الإيدز، ويقلل من انتقال الفيروس من الحامل للجنين.

**Lamivudine:** يؤثر في فيروس HIV، وفي فيروس HBV.

Dr. Roba MOHAMAD

# الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral Drugs:

ب- **مماثلات النيكليوتيدات:** مثل Cidofovir لمعالجة أخماج الفيروسات الحلئية.

ج- **مثبطات إنزيمات الانتساخ العكسي RT غير النكليوزيدية:** مثل Nevirapine، يثبط إنزيم RT لفيروس HIV.

د- **مثبطات البروتياز:** Sanquinavir، Ritonavir، Indinavir تستخدم لمعالجة خمج HIV لأنها تنهي عمل إنزيم البروتياز اللازم لتنسخ الفيروس.

هـ - **أدوية أخرى:** Amantadine و Rimantadine أمينات صنعية تمنع اختراق الفيروس وترك الأغلفة داخل الخلية، تستخدم لمعالجة النزلة الوافدة بفيروس الانفلونزا A وذلك في بداية الخمج أو للوقاية من الخمج.

Dr. Roba MOHAMAD

# الوقاية من الأخماج الفيروسية

**التمنيع المنفعل:** يستخدم بإعطاء مصول تحوي أضداد نوعية لبعض الفيروسات بهدف الوقاية السريعة والآنية بعد التعرض لفيروس خطير ما مثل فيروس الكلب أو فيروس التهاب الكبد B. تستخدم اليوم مصول بشرية فائقة التمنيع. المناعة المنفعلة سريعة لكنها قصيرة الأمد.

**التمنيع الفاعل:** يتم اكتسابها بعد الإصابة بالخمج أو بعد أخذ اللقاح.

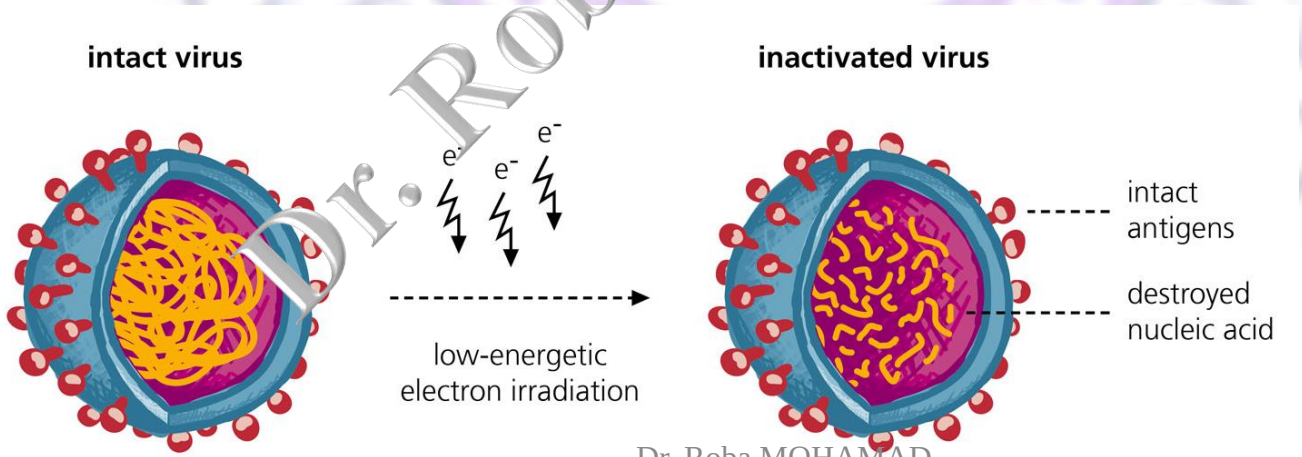
اللقاحات الفيروسية: إما مقتولة أو حية مضعفة أو أجزاء من الفيروس:

Dr. Roba MOHAMAD

# اللقاحات الفيروسية المقتولة

تتكون من وحدات فيروسية كاملة يتم إبطال قدرتها الخمجية بطريقة لا تؤثر كثيراً على تركيبها البروتيني مثل المعالجة الخفيفة بالفورمالين. تعطى بأمان للحوامل والمضعفين مناعياً. من مساوئها أنها:

- تترك مناعة ذات مدة قصيرة، وتكون الجرعات الداعمة مطلوبة.
- لا تحرض مناعة موضعية عند مكان دخول الفيروس أو مكان تكاثره المبدئي.
- لا تحرض مناعة خلوية أو تكون هذه المناعة ضعيفة.

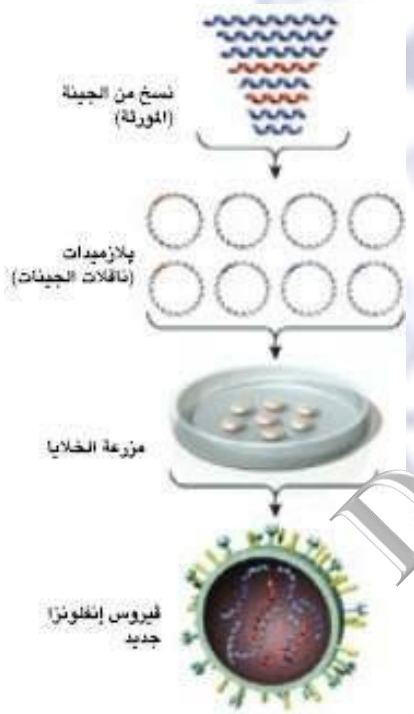



Dr. Roba MOHAMAD

# اللقاحات الفيروسية المضعفة

يتم إضعاف الفيروسات بزرعها بشكل متكرر في مضيف حيواني أو مزرعة نسيجية للحصول على سلالة مضعفة، أو يتم انتقاء سلالات ضعيفة أو غير ممرضة من الفيروس موجودة بشكل طبيعي، كما يمكن إجراء تدخلات مخبرية على المادة الوراثية للفيروس بحيث تنتج سلالات مضعفة. تتميز اللقاحات المضعفة بالحسنات التالية:

- تحرض مناعة طويلة الأمد وهي خلطية.
- تحرض مناعة خلوية جيدة.
- تحرض مناعة موضعية عند مكان إدخالها للجسم.




لكن لها المساوئ التالية:

- نصف عمرها محدود وتتلف بالحرارة، ولايمكن تركها في حرارة الغرفة مدة طويلة.
- قد تشتد فوعتها لدى دخولها الجسم فتسبب إصابة مرضية. لذلك لا تعطى للحوامل أو مضعفي المناعة.

Dr.Roba MOHAMAD

# أنواع اخرى من اللقاحات

- مستضدات فيروسية يتم تحضيرها عن طريق الهندسة الوراثية، مثل المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B.
- ببتيدات صناعية.
- استعمال DNA معرى.
- استعمال أجسام مضادة للأضداد المكونة ضد الفيروس، وهي تشبه المستضدات الفيروسية، وتكون قادرة على تحريض جواب مناعي.

Dr. Roba MOHAMAD