

فيروسات الحمى النزفية Hemorrhagic Fever Viruses

نظرة عامة

الحمى النزفية متلازمة سريرية تسبب ارتفاع درجة الحرارة، آلاماً عضلية myalgia، توعكاً، نزفاً، ويحدث لدى بعض المرضى، انخفاض ضغط الدم الشرياني، صدمة، وموت. كما تُنتج هذه الفيروسات آفات وعائية وزيادة النفوذية الوعائية وأعراضاً نزفية في الحالات الشديدة من المرض. وسيكون من الصعب جداً على الطبيب التفريق بين الأسباب المتنوعة لهذه الأمراض، ولذلك تم جمع هذه الأمراض مع بعضها تحت اسم متلازمة الحمى النزفية الفيروسية viral hemorrhagic fever syndrome VHF. هناك أربع عائلات فيروسية تسبب الحمى النزفية: الفيروسات الرملية arenavirus، فيروسات البنيا bunyavirus، الفيروسات الخيطية filovirus، والفيروسات المصفرة flavivirus. وتشتمل الفيروسات الرملية على الحمى النزفية الأرجنتينية، البوليفية، البرازيلية، والحمى النزفية الفنزويلية، التهاب السحايا المشيمي اللمفاوي، حمى لاسا. أما فيروسات البنيا فتشتمل على فيروسات هانتا، فيروس حمى الكونغو-القرم النزفية، وفيروس حمى الوادي المتصدع (RVF). أما فيروس إيبولا وفيروس ماربورغ فهي

الوحيدة المعروفة من الفيروسات الخيطية، وتشتمل الفيروسات المصفرة على حمى الضنك والحمى الصفراء. تتشارك هذه العائلات الفيروسية بمجموعة من المظاهر:

- يعتبر القراد المفصلي arthropod والبعوض ناقلات طبيعية لبعض هذه الأمراض.

- كلها تملك مستودعاً reservoir طبيعياً آخر غير الإنسان، ولا يزال المضيف للكثير من هذه الأمراض (مثل فيروس إيبولا وماربورغ) غير معروف.

- على الرغم من توزيع distribution فيروسات الحمى النزفية حول العالم، إلا أن هذه الفيروسات عادة ما تكون محدودة جغرافياً.

يشمل الاستثناء متلازمة الحمى النزفية مع المتلازمة الكلوية hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) والناجمة عن فيروس سيؤول الذي يحمله الجرذ الشائع. وقد يصاب الإنسان بـ HFRS أينما يتواجد الجرذ الشائع.

يمكن لإنتانات أخرى أن تنجم عن انتقال حيوانات من منطقة جغرافية إلى أخرى. وقد حدث ذلك في حمى ماربورغ النزفية في ألمانيا ويوغسلافيا عندما أحضرت مجموعة من القروود من الخارج.

يمكن للمسافرين أن يأتوا بالمرض إلى أوطانهم. في عام ١٩٩٦ م، أصيب أحد العاملين في المجال الطبي بفيروس إيبولا ونقل الإصابة إلى ممرضة توفيت فيما بعد. كانت الجائحات البشرية غير منتظمة ومتقطعة. ويمكن أن يصاب الإنسان بإحدى هذه الطرق التالية:

- لدغة من إحدى الحشرات مفصلية الأرجل المصابة.
- التعامل مع أحد الحيوانات المصابة.
- انتقال الفيروس من شخص إلى شخص آخر أو عن طريق التعامل مع سوائل مريض مصاب.

لا توجد معالجة دوائية شافية أو معتمدة لهذه الأمراض. يعتبر الكثير من هذه الأمراض مميتاً بشدة وسهل الانتقال من إنسان لآخر. رغم أنه تم منع انتقال حمى لاسا وفيروس إيبولا في مشافي nosocomial أفريقيا باتباع احتياطات عامة بسيطة، ينصح مركز مكافحة الأمراض العاملين في المجال الطبي وعلى تماس مع مرضى مصابين بهذه الأمراض باتخاذ التدابير التنفسية الوقائية.

التاريخ

لقد تم تقييم فيروسات الحمى النزفية على اعتبارها أسلحة بيولوجية من قبل الاتحاد السوفيتي السابق والولايات المتحدة الأمريكية^{٣-١}. وقام الاتحاد السوفيتي السابق بإنتاج كميات كبيرة من فيروس إيبولا، ماربورغ، لاسا، وفيروسات العالم الحديث الرملية (جونين وماتشوبو) حتى عام ١٩٩٢م على الأقل. وقد تم تطوير فيروس الحمى الصفراء وفيروس حمى الوادي المتصدع من قبل برنامج الأسلحة البيولوجية الهجومية الأمريكي وذلك قبل إنهاء هذا البرنامج في عام ١٩٦٩م. وقد حاولت طائفة أوم شينريكيو الحصول على عينة من فيروس إيبولا في محاولة لتصنيع سلاح بيولوجي. كما تشير تقارير أخرى على أن كوريا الشمالية قد قامت بتطوير فيروس الحمى الصفراء بهدف استخدامه كسلاح.^٤

الانتشار

تتنوع طرق انتقال متلازمة الحمى النزفية حسب نوع الفيروس، فمن الممكن أن تنتقل بعض الفيروسات من إنسان لآخر. كما يمكن أن تنتقل جميعها بالرداذ. وقد أثبتت العديد من الدراسات أن الانتقال الرذاذي لفيروس إيبولا، ماربورغ، لاسا، وفيروسات العالم الحديث الرملية يمكن إنجازه بواسطة الباحثين في مجال الأسلحة. وقد قام الباحثون في الاتحاد السوفيتي باختبار فعالية فيروس ماربورغ في الرذاذ وخلصوا في

تجاربهم، على القروء على الأقل، إلى أن القليل فقط من جسيمات الفيروس كافية لإحداث الإصابة.^{٥٦}

التظاهرات السريرية

تبدأ جميع فيروسات الحمى النزفية بمرض حموي حاد. يمتلك كل مرض فترة حضانة قصيرة. ويحضر المريض بشكوى نموذجية تتضمن ارتفاعاً حاداً في درجة الحرارة، صداعاً، آلاماً عضلية، غثياناً، وربما إقياء. وتكون الأعراض والعلامات في المرحلة المبكرة من المرض، غير نوعية قد تشمل توعكاً ودرجات مختلفة من الإعياء. وقد يتطور لدى المريض توهج وجهي، احتقان في الملتحمة، وذمة حول العين، وانخفاض في الضغط الشرياني الدموي. ولسوء الحظ، فإن كل هذه الأعراض الأولية غالباً ما تشاهد في الكثير من الأمراض الحميدة. إن الخلل البدئي في متلازمة الحمى النزفية هو زيادة النفوذية الوعائية. وبعد ٣-٥ أيام، قد يحدث لدى المريض نمشات (اللوحة الملونة ١١-١ تظهر النزف المرافق لحمى الضنك)، كدمات، احتقان الملتحمة conjunctival injection (احمرار ملتحمة العين)، ونزف من اللثة. وفي الحالات الشديدة من متلازمة الحمى النزفية غالباً ما يحدث نزف من فتحات الجسم، في الأعضاء الداخلية، تحت الجلد، أو في مواضع وخزات الإبر والخطوط الوريدية. ويتقدم المرض، يحدث نزف منتشر معمم من المخاطيات. وقد يتطور لدى المريض أعراض عصبية، دموية، ورتوية. وعادة ما تنتشر الأذية الوعائية بشكل واسع. وقد ينتج عن ذلك نزف منتشر. وفي الحالات الشديدة من المرض قد يحدث لدى المرضى صدمة، فشل أعضاء متعددة، سبات، واختلاجات. يبدأ مرض إيبولا بحرارة مفاجئة، ضعف، آلام عضلية، صداع، وألم في الحلق. ويتلو هذه البداية غير النوعية إقياء، إسهال، فشل كلوي وكبد، ونزف داخلي وخارجي. ويعتبر الطفح الجلدي شائعاً في حالة الإصابة بفيروس ماربورغ، لاسا، وإيبولا. أما التظاهرة الجلدية الوحيدة

للحمى الصفراء فهي اليرقان. وتعتبر الإصابة الكبدية أكثر شيوعاً في إيبولا، حمى الوادي المتصدع، حمى الكونغو-القرم النزفية، والحمى الصفراء. أما القصور الكلوي فهو من المظاهر البارزة في إنتانات فيروس هانتا. يجب الاشتباه بمتلازمة الحمى النزفية في كل مريض لديه ارتفاع شديد في درجة الحرارة ومظاهر وعائية مرافقة. ومع ذلك، فمن المهم الانتباه إلى أنه ليس من الضروري أن تترافق جميع الإنتانات التي تسببها هذه الفيروسات بنزف مبكر. يراجع أقل من ٤٠٪ من مرضى حمى إيبولا ولاسا بنزف من اللثة، نمشات، إقياءات دموية، أو براز أسود. وبالإضافة للأعراض غير النوعية من حرارة عالية، آلام عضلية، صداع، وغثيان، فإن العلامة الأكثر تنبؤاً بفيروس إيبولا وماربورغ هي الألم البطني المترافق بإسهال. أما بالنسبة لحمى لاسا، فيشكو المريض من ألم في الصدر والحلق. ويبدأ الشكل النزفي من حمى الوادي المتصدع بيران.

التشخيص

كما هو الحال في الكثير من الأمراض الفيروسية، يعتبر الانطباع السريري أفضل وسيلة تشخيصية، ورغم حدوث نقص تعداد الكريات البيضاء بشكل متكرر، تبقى الفحوص المخبرية الروتينية غير مفيدة. قد يحدث تثبيط لعوامل التخثر، وانخفاض في الصفائح الدموية. ومن الشائع حدوث اعتلال تخثري منتشر داخل الأوعية. ولا يعتبر نقص الكريات البيضاء شائعاً في حمى لاسا، فيروس هانتا، وبعض الحالات الشديدة من حمى الكونغو-القرم النزفية. تعتبر البيلة البروتينية proteinuria والبيلة الدموية شائعتين أيضاً. يرتبط ارتفاع أنزيمات الكبد (لاسيما ارتفاع الأسبارتات أمينوترانسفيراز) مع الإصابة الشديدة بحمى لاسا، كما يعتبر اليرقان الذي يحدث في سياق الحمى الصفراء علامة إنذار سيئ. يعتبر الخطأ في تشخيص متلازمة الحمى النزفية الفيروسية أمراً شائعاً. وتتشابه المظاهر السريرية لهذه الفيروسات مع المظاهر السريرية لمجموعة واسعة من العوامل الفيروسية الاستوائية. وكذلك مع الأمراض الإستوائية

الأخرى بما في ذلك الملاريا، داء المثقبيات الأفريقية الحاد، الزحار، حمى التيفوس، داء البورليات، وداء البيريميات الدقيقة. قد يترافق الجدري النزفي مع ميل كبير للنزف diathesis. يعتبر وجود أي دليل على حدوث ميل للنزف لدى مجموعة من المرضى، أو لدى مريض ليس لديه عوامل خطورة هامة، سبباً للقيام بعزل المريض الذي يشتبه بإصابته والبدء بإجراءات تشخيصية هجومية. لا يتوفر فحص مخبري تجاري من أجل الأعراض الناجمة عن هذه الأمراض. قد يتم التشخيص بواسطة اختبار التآلق المناعي بالفلورويسين، المجهر الإلكتروني، أو بالزرع. وقد تم تطوير اختبارات مصلية تشخيصية خاصة لكل واحد من هذه الأمراض الفيروسية، بما في ذلك ELISA، التآلق المناعي بالفلورويسين، واختبارات تحييد الفيروس virus neutralization assays. تقوم بعض المختبرات المرجعية مثل مختبرات مركز مكافحة الأمراض بإجراء الفحوص التالية لتشخيص الفيروس مثل تحديد مولدات ضد النوعية، ترتيب جينات الفيروس، عزل الفيروس في خلايا الزرع، فحصها بالمجهر الإلكتروني، وكشف أضداد IgM و IgG. يحضر معظم المرضى المصابين بحالة انسمام دموي بالفيروس عند حضورهم الأول ويمكن لزرع الفيروس في هذه الحالة أن يضع التشخيص النهائي خلال ٣-١٠ أيام. تعتبر هذه الفحوص المخبرية خطيرة إلى أبعد الحدود على العاملين في المختبرات. ولأن هذه الأمراض شديدة العدوى، فإن عزل العوامل الفيروسية يجب أن يجري في مختبرات مرجعية فقط حيث تتوفر قدرة على العزل بدرجة P-4 containment capability. يمتلك مركز السيطرة على الأمراض والمعهد الأمريكي للبحوث الطبية العسكرية مختبرات تشخيصية للأمراض الإنتانية بمستوى عزل P-4. ويجب أن تحفظ عينات المرضى المصابين في حقائب مزدوجة، ويجب أن تكون الحقيبة الخارجية معقمة. يجب أن نتذكر أن الكثير من الأمراض يمكن أن تشبه متلازمة الحمى النزفية الفيروسية. تتضمن هذه

الأمراض كلاً من إبتان الدم الجرثومي أو إبتان الدم بالريكتسيا، الملاريا، تناول جرعة مفرطة من الوارفارين، وأمراض أخرى قد تسبب نزفاً شديداً.

المعالجة

بما أن خبرة معظم الأطباء قليلة في هذه الأمراض، لذا يتوجب عليهم طلب المساعدة والاستشارة على وجه السرعة. يقدم مركز مكافحة الأمراض الاستشارات العاجلة عبر الهاتف على الرقم 1511-639-404 خلال النهار وعلى الرقم 639-404) 2888 في الليل. المعالجة داعمة عموماً. ومن الهام تعويض نقص الحجم والدم المفقود. تسبب زيادة النفوذية الوعائية الكبيرة التي ترافق هذه الأمراض، وذمة في الرئة ناجمة عن تسرب السوائل إليها. يوصى باستخدام السوائل الغروانية أكثر من السوائل البلورية من أجل تعويض الحجم. وقد استُخدم الدوبامين من أجل دعم ضغط الدم الشرياني. يجب الموازنة بين استخدام الأدوات داخل الأوعية ووسائل مراقبة الدورة الدموية الغازية من جهة وبين مخاطر النزف من جهة أخرى. يجب أن يتم تدبير النزف بطريقة واحدة في كل المرضى. كما يجب تجنب الأسبرين والأدوية المضادة للتخثر الأخرى. قد تؤدي الحقن العضلية لحدوث النزف ضمن العضلة التي جرى الحقن بها. يمكن أن تستجيب حمى لاسا، والحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية للريبافيرين ribavirin في حال تم إعطاؤه بشكل عاجل. يعتبر الريبافيرين نكليوزايد تناظري قد يكون له فعالية هامة مضادة للفيروس وقد يكون مفيداً في الكثير من فيروسات الحمى النزفية. وعلى الرغم من ذلك، فإن فعالية الريبافيرين قليلة ضد الفيروسات الخيطية (إيبولا وماربورغ) والفيروسات المصفرة (حمى الضنك والحمى الصفراء). ويشفى معظم المرضى الذين ينجون من الطور الحاد. لقد استخدمت المصول فائقة التمنيع بنجاح في بعض المرضى المصابين بحمى إيبولا، حمى لاسا، ماربورغ. ويوجد كميات محدودة جداً من المصول فائقة التمنيع والتي حصل عليها من مرضى ناجين من حمى

إيولا. وقد أظهرت الدراسات التجريبية التي تضمنت استخدام المصول فائقة التمنيع على الحيوانات أنها غير قادرة على تأمين الحماية من الأمراض لفترة طويلة. وقد استجابت الحمى الأرجنتينية النزفية للبلازما المأخوذة من مرضى في طور النقاهة والتي أعطيت خلال ثمانية أيام من بداية المرض، إلا أنه لا يتوفر سوى كميات محدودة جداً من هذه البلازما.

الوقاية

إن الحمى الصفراء هي الحمى النزفية الوحيدة التي يتوفر لها لقاح، بينما يوجد لقاح تجريبي للحمى الأرجنتينية النزفية، حمى الوادي المتصدع، وفيروس هانتان. أما لقاح فيروس هانتان فهو لقاح تجريبي لناقلات الجدري اللقاحي (الوقس) ومتوفر في المعهد الأمريكي للبحوث الطبية العسكرية. ويبدو أن لقاح الحمى النزفية الأرجنتينية فعال أيضاً في الحمى النزفية البوليفية. ومتوفر كدواء تجريبي جديد وقد تم تطويره في المعهد الأمريكي للبحوث الطبية العسكرية. يوجد بعض مخزونات المصول sera لحمى لاسا، إيولا، ماربورغ، وقد تم الحصول عليها من مرضى ناجين، ولكن هذه المخازن تكفي فقط لتأمين حماية جزئية للقليل من الناس. لقد استخدم الريبافيرين كوقاية ضد حمى الكونغو-القرم النزفية، الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية، وضد التعرض لفيروس حمى لاسا. ويجب مراقبة المرضى الذين يعالجون بالريبافيرين خوفاً من فشل العلاج وبالتالي إصابتهم بالمرض ومراقبتهم كذلك بعد إيقاف العلاج.

السلامة البيولوجية

لقد وثقت التقارير وجود إصابات لدى العاملين في المجال الطبي دون أن تكون تلك الإصابات ناجمة عن تعرض خلالي parenteral لهذه الفيروسات. إن الحد الأدنى من التدابير الوقائية للعاملين في المجال الطبي والذين يتعاملون مع مرضى الحمى النزفية يتمثل بارتداء قفازات، ملابس وقائية، أغطية وجهية، والوقاية التنفسية عن

طريق استخدام أقتعة تنفسية مزودة بفلتر " هيبا " مناسبة. وقد يكون من المناسب استخدام SCBA مع معدات ذات ضغط إيجابي في المناطق الموبوءة بشدة. يجب عزل المرضى المصابين. وقد أصدر مركز مكافحة الأمراض تعليمات بعزل المرضى الذين يحتمل إصابتهم بالحمى النزفية. وبما أن معظم الأطباء لا يملكون الخبرة الكافية بهذه الأمراض، لذلك عليهم طلب الاستشارة متى أمكن. يجب أن يخضع الأشخاص الذين كانوا على تماس مع سوائل أو مفرزات ملوثة بالفيروس، أو الذين كانوا على تماس جسدي مباشر مع مريض مصاب للمراقبة الصارمة. ويجب مراقبة الأعراض التي يمكن أن تظهر لديهم مثل ارتفاع درجة الحرارة، والأعراض الأخرى خلال مدة الحضانة. يجب أخذ حرارة الجسم مرتين يومياً، ويجب إجراء العزل في حال ارتفاع درجة الحرارة أكثر من ١٠١ فهرنهايت (٣٨,٣ مئوية). يجب أن تستمر المراقبة لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل من تاريخ آخر تعرض. يجب حرق الجثث أو دفنها ضمن مادة كتيمة مع محاولة التعامل معها بالحدود الدنيا. يلخص الجدول رقم (١١-١) معلومات السلامة البيولوجية الخاصة بفيروسات الحمى النزفية.

التهديد

تسبب الحمى النزفية نسبة عالية من الإراضية والوفيات. وبعضها يتضاعف بشكل جيد في المزارع الخلوية مما يسمح باستخدامها كسلاح. ويمكن للفيروسات الخيطية أن تكون مناسبة لتكون أحد أدوات الحرب البيولوجية وذلك لأنها معدية جداً، فتاكة، وتستطيع أن تكون مستقرة خلال الانتقال الرذاذي. وقد اعتبرت الفيروسات الخيطية خطرة جداً عند استخدامها كسلاح في الحرب البيولوجية، وذلك بسبب عدم وجود وسائل وقاية لحماية المستخدم. إن استخدام الإرهابيين للأسلحة الانتحارية في أماكن أخرى، يطمئنا قليلاً على استبعاد الفيروسات الخيطية من استخدامها كسلاح بيولوجي. ورغم الصعوبة التقنية التي يواجهها الإرهابيون في إنتاج

كميات كبيرة من هذه الفيروسات، إلا أن إنتاج كميات صغيرة من الفيروسات سيكون مناسباً بالنسبة إلى للإرهابيين ويمكن إنجاز ذلك في مكان صغير بحجم كراج يتسع لسيارتين مع بعض التعديلات البسيطة.^٧

الجدول رقم (١١-١). الوقاية من فيروسات الحمى النزفية.

متطلبات التثبيط	عوامل إزالة التلوث	متطلبات الحماية الشخصية
التسخين إلى درجة حرارة ٢١٢ فهرنهايت (١٠٠ إيتانول ٧٠٪)	المطهرات الشائعة	تتم الحماية التنفسية عن طريق قناع NIOSH N95 مناسب أو أية وسيلة أفضل.
مئوية) لأكثر من ١٠ دقائق	المحاليل ناقصة الكلور التجارية مثل	ارتداء القفازات والملابس الواقية (تحكم عند المعصم). وهذا هو الحد الأدنى من تدابير الوقاية.
Ph منخفض	مواد مبيضة ١٪	قد تكون البدلة ذات الضغط الإيجابي مناسبة أكثر خلال تدبير الحمى النزفية، إلا أن منظمة
الأشعة فوق البنفسجية	مذيبات الدهون المنظفات	الصحة العالمية لم تطلبها من العاملين في المناطق الموبوءة.
أشعة غاما		غسل اليدين، باستخدام العوامل المضادة للجراثيم، بعد نزع القفازات.
		الالتزام بالاحتياطات الوقائية تجاه المفرزات.
		إزالة تلوث الأشياء الملوثة قبل التخلص منها.
		التخلص من الأشياء الملوثة بواسطة التعقيم بالبخار، بالحرق، أو التطهير الكيميائي

المصدر: الأكاديمية الأمريكية لجراحي العظام، ستوارت، نيكسون المرشد في إصابات أسلحة الإصابات الكبيرة. الناشر جونز وبارتل، بوسطن ٢٠٠٣.

يجب أن يعتبر تشخيص العديد من حالات الحمى النزفية حادثاً إرهابياً بيولوجياً. أما في حال تشخيص حالة واحدة فيجب الاشتباه بشدة بأنها حالة إرهابية ما لم يثبت أن المريض قد كان على تماس مع قرود تم استيرادها من الخارج أو أن المصاب

قد سافر إلى منطقة خطيرة حديثاً. تتوزع متلازمة الحمى النزفية جغرافياً بشكل محدود وتمتاز بفترة حضانة أقل من ثلاثة أسابيع. وفي حال تم توثيق الحمى النزفية لدى مريض ولم يكن لديه قصة سفر قريب لمنطقة خطيرة أو تعرض معروف، عندها يجب اعتبار ذلك حادثة إرهابية بيولوجية.

فيروسات الحمى النزفية الخاصة

Specific Hemorrhagic Fever Viruses

Old World Arenavirus الرملية القديم العالم

يرجع أصل هذه الكلمة Arenavirus إلى أصل لاتيني، ومعناها رملية. تظهر هذه الفيروسات بالمجهر الإلكتروني ذات سطح حبيبي أو رملي، ومن هنا جاء اسمها. تنتشر الفيروسات الرملية بواسطة الجرذان. تقسم الفيروسات الرملية غالباً إلى مجموعتين: فيروسات العالم الحديث الرملية أو مركب تاكاريب tacaribe complex وفيروسات العالم القديم الرملية old world adenavirus أو فيروس التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي / مركب حمى لاسا. وسوف نناقش فيروسات العالم الحديث الرملية بشكل منفصل. يتم اكتشاف فيروسات رملية جديدة كل ١-٣ سنوات وذلك منذ عام ١٩٥٦م. وقد سبب جزء من هذه الأمراض حمى نزفية. وغالباً ما سببت هذه الفيروسات حالات من الحمل المزمن للفيروس عند مضيفها.

الانتشار

ينتقل التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي بواسطة القوارض ويتظاهر كالتهاب سحايا عقيم، التهاب دماغ، أو التهاب سحايا ودماغ meningoencephalitis. عزل هذا الفيروس في عام ١٩٣٣م خلال دراسة لوباء التهاب الدماغ لسانت لويس. ينتقل التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي بواسطة جرذان المنازل المعروفة. قد يحدث عند هذه

الجرذان إصابة مزمنة، تقوم هذه الجرذان بعدها بطرح الفيروس في البول. سجلت حالات إصابة بالتهاب السحايا اللمفاوي المشيمي في الأمريكتين، أوروبا، أستراليا، واليابان. لكن يبقى الكثير من هذه الإبتانات غير مسجل، لأن معظم هذه الإصابات تكون بسيطة أو غير ظاهرة من الناحية السريرية. أظهرت الدراسات المصلية serologic studies (دراسة الأجسام المضادة الموجودة عند الناس) لهذه الفيروسات والتي أجريت في المدن أن معدل وقوع التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي قد يتراوح بين ٢-١٠٪. يصاب البشر عن طريق استنشاق ذرات الرذاذ التي تحوي بول القوارض، براز القارض، أو لعابها. ويمكن أن يصاب البشر أيضاً بالتماس مع سوائل الجسم الملوثة، الدم، أو بالتماس مع أجزاء الجسم لشخص مصاب أو الجرذان المصابة. ويمكن أن يؤدي تناول الطعام الملوث للإصابة. ويمكن أن ينتقل المرض من إنسان لإنسان عن طريق التعامل مع الدم الملوث أو سوائل الجسم الملوثة. أما الحوامل المصابات فيمكن أن ينقلن المرض للأجنة. وعلى الرغم من أن هذا المرض ينجم عن واحدة من عائلة الفيروسات التي تسبب الحمى النزفية، إلا أنها لا تعتبر عاملاً مسبباً للحمى النزفية، ولكنها عامل مسبب لالتهاب السحايا أو التهاب الدماغ.

حمى لاسا: تعتبر حمى لاسا مرضاً فيروسيًا حاداً يشيع في غرب أفريقيا. اكتشف مرض حمى لاسا في عام ١٩٦٩م بعد وفاة ممرضتين في لاسا، نيجيريا.^٨ وتعتبر الفئران التي من جنس الجرذان mastomys المضيف الطبيعي لفيروس لاسا. تتكاثر هذه الجرذان من زمرة القوارض بكثرة ويوجد منها أعداد كبيرة في غرب ووسط وشرق أفريقيا، ويجب نوع واحد على الأقل من هذه الجرذان العيش في منازل البشر. وقد وجدت حمى لاسا في غينيا، ليبيريا، سيراليون، ونيجيريا. وتعتبر مستوطنة endemic في غرب أفريقيا. وبما أن الكثير من القوارض التي تحمل الفيروس تتواجد في مناطق أخرى من أفريقيا، فإن المرض قد يتواجد في مناطق أخرى كثيرة في أفريقيا.

يتراوح عدد الإصابات السنوية في أفريقيا بين ١٠٠-٣٠٠ ألف. ويموت حوالي ٥٠٠٠ شخص من هذا المرض في كل عام.^١ ولسوء الحظ، فإن هذه الأعداد تبقى تقديرية، بسبب أن التقارير في هذه البلدان ليست موحدة ولا يمكن الاعتماد عليها. وقد تبين في بعض مناطق سيراليون وليبيريا، أن حوالي ١٠-١٦٪ من المرضى الذين أدخلوا المشافي كان لديهم حمى لاسا. تحدث العدوى بنفس الطريقة التي تحدث بها العدوى في التهاب الدماغ اللمفاوي المشيمي: عبر استنشاق ذرات الرذاذ التي تحمل بول القوارض، براز القوارض، أو لعابها. وبما أن هذه القوارض تعتبر مصدر طعام لبعض السكان، فقد ينتقل المرض أثناء تحضير القوارض كطعام.

التظاهرات السريرية

تتظاهر الفيروسات الرملية بشكلها النموذجي ببداية تدريجية مآكرة، على عكس البداية الحادة في العوامل الأخرى المسببة للحمى النزفية. وتعتبر الكدمات (تسرب منتشر في الأوعية الشعرية، مثل الوذمة في مناطق متعددة) من الموجودات الشائعة في الفحص السريري، احمرار الوجه، احتقان اللتحة، ثمثات وصدمة.^{١٠١٣} تتراوح مدة الحضانة في التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي lymphocytic choriomeningitis من ٨-١٤ يوماً. وبعد فترة الحضانة يتصف المرض بطورين biphasic disease الطور الأولي، ويستمر إلى حوالي أسبوع، وهو طور غير نوعي إلى حد بعيد، فقد يعاني المريض من بداية مفاجئة لارتفاع في درجة الحرارة، صداع، آلام عضلية، غثيان، وربما إقياء. وأعراض أخرى أقل شيوعاً مثل ألم في الحلق، سعال، آلام مفصلية، ألم في الصدر، ألم في الخصية، والتهاب في الغدد اللعابية. وهكذا فإن الأعراض والعلامات غير نوعية في المراحل الباكرة من المرض وقد تتضمن أيضاً توعكاً ودرجات مختلفة من الإعياء. وبعد عدة أيام من الهدوء، يبدأ الطور الثاني من المرض. وعندها يشكو المريض من أعراض سحائية، مثل الصداع، ارتفاع في درجة الحرارة،

وصلابة في الرقبة أو أعراض التهاب دماغ، بما في ذلك نعاس، تخليط، اضطرابات حسية أو حركية، وشلل. يمكن أن يسبب التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي أيضاً استسقاء في الدماغ hydrocephalus والذي يتطلب إجراء تحويلة بطينية ventricular shunting لتخفيف الضغط داخل الدماغ، إضافة لاختلالات نادرة مثل إلتان النخاع الشوكي myelitis المباشرة (التهاب الحبل الشوكي) والتهاب العضلة القلبية myocarditis. رغم من أن التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي يسبب التهاب السحايا فإنه يسبب أيضاً الإجهاض، عيوباً خلقية، وتخلفاً عقلياً لدى الجنين وذلك عند إصابة الأم. يشفى معظم المرضى الذين يصابون بالتهاب السحايا اللمفاوي المشيمي بشكل تام. ولم تذكر إصابات مزمنة من التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي. وعلى الرغم من ذلك، فعند حدوث إلتانات في الجهاز العصبي، قد تحدث اختلالات متكررة بما في ذلك الأذيات العصبية المؤقتة أو الدائمة. حمى لاسا تبلغ مدة الحضانة في حمى لاسا من ١-٣ أيام. وبعد ذلك يتطور لدى المريض ارتفاع غير نوعي في درجة الحرارة، آلام عضلية، ألم في الحلق، غثيان، إقياء، إسهال، والتهاب ملتحمة. وقد يحدث لدى المريض ألم في البطن، ألم في الصدر، ووذمة في الوجه (اللوحة الملونة ١١-٢ و ١١-٣ تظهر اللوحة ١١-٢ التهاب الملتحمة ووذمة في الوجه المرافقة لحمى لاسا، وتظهر اللوحة ١١-٣ طبيياً يأخذ مسحة من عين مريض مصاب بحمى لاسا من أجل إجراء الفحوص عليها في سيراليون). يصعب التشخيص السريري لحمى لاسا لأن أعراضها متنوعة وغير نوعية. ويعتبر التهاب الحلق مع البقع البيضاء على اللوزتين من المظاهر الهامة المميزة للإصابة بحمى لاسا. تختلف حمى لاسا في مظاهرها السريرية قليلاً فقط عن فيروسات العالم الجديد الرملية. تسبب حمى لاسا غالباً أعراضاً عصبية أقل وتغيرات غير متناسبة في مكونات الكريات البيضاء. كما تسبب أيضاً اضطرابات نزفية أقل من فيروسات الحمى النزفية الأخرى. وتسبب حمى لاسا وذمة أكثر من أي

فيروس حمى نزفية آخر. يتطلب الشفاء عادة عشرة أيام. يعتبر حدوث وذمة لدى المريض، اعتلال دماغ، تسرع في التنفس، انخفاض في ضغط الدم، أو أي مظاهر نزفية، دليل سوء إنذار.^{١٤} ويموت حوالي ١٥ - ٢٠٪ من مرضى حمى لاسا الذين يدخلون المشفى بسبب إصابتهم. وأعلى ما تكون نسبة الوفيات في النساء الحوامل.^{١٥} خاصة في الثلث الأخير من الحمل كما يموت حوالي ٩٥٪ من الأجنة المصابة في الرحم، ويعد الإجهاض العفوي اختلاطاً خطيراً لحمى لاسا. إن الاختلاط الأكثر شيوعاً لحمى لاسا على المدى البعيد هو الصمم. ويحدث ذلك في حوالي ٣٣٪ من المرضى، ويعود جزء من السمع عند حوالي ٥٠٪ من هؤلاء المرضى بعد شهر-٣ أشهر. وقد يحدث ضياع للشعر وفقدان التناسق خلال فترة الشفاء.

التشخيص

يصعب التمييز بين حمى لاسا والملاريا الشديدة، الإلتانات، الحمى الصفراء، ومتلازمات الحمى النزفية الأخرى. وغالباً ما تشخص حمى لاسا بكشف أضداد IgG و IgM بإجراء الاختبارات المصلية ELISA وتعتبر العينات المخبرية شديدة العدوى ولذلك يجب اتخاذ أقصى درجات الحذر أثناء التعامل معها. يمكن إجراء زرع الفيروس في المزارع الخلوية خلال ٧-١٠ أيام. كما يمكن كشف الفيروس أيضاً عن طريق تفاعل سلسلة البلمرة- ترانس كربتاز الارتدادي (RT-PCR). ويجب التعامل مع الزروع الفيروسية على المستوى الرابع من السلامة البيولوجية المخبرية، كون هذا المرض معدياً إلى حد ما.

المعالجة

لقد أثبت الريبافيرين فعالية ضد الكثير من الفيروسات الرملية في الأوساط المخبرية. أجريت دراسة على الريبافيرين في إطار معالجة حمى لاسا لدى البشر وقد ثبت أنه علاج فعال، في حال تم البدء باستخدامه في الأيام الستة الأولى للمرض.^{١٦،١٧}

يمكن أن يتحمل المرضى الريبافيرين ويبقى التأثير الجانبي الوحيد والمقبول في المرضى المصابين هو فقر دم انحلالي بسيط وعكوس reversible hemolytic anemia. الجرعة الأولية للريبافيرين هي ٣٠ مغ/ كغ تسرب وريدياً في محلول ملحي خلال نصف ساعة أو ٢ غرام فمويًا. ويجب أن يعطى الريبافيرين لمدة عشرة أيام. يحسن تفريغ الرحم uterine evacuation من فرص النجاة لدى الحوامل المصابات بحمى لاسا. ويستطب ذلك بسبب الاحتمال الكبير لموت جنين هؤلاء المصابات.

الوقاية

يكتسب المصابون مناعة من حدوث إصابة جديدة، ولكن لا تعرف المدة التي سوف تستمر فيها هذه المناعة. ينصح باستخدام الريبافيرين كوقاية بعد التعرض لحمى لاسا في حال ارتفاع خمائر الأسبارتات أمينو ترانسفيراز لأكثر من ١٥٠ وحدة دولية/ ميللتر. تتوفر معلومات قليلة حول فعالية الريبافيرين في مثل هذه الحالة.

السلامة البيولوجية

إن الدلائل على انتشار حمى لاسا عبر الرذاذ محدودة، إلا أن الانتقال الرذاذي ساهم في جائحة حمى لاسا في المشافي. وقد حدث الانتقال داخل المشافي عندما كانت إجراءات السيطرة على الإبتان غير كافية، حيث حصل تطور تقليدي للإصابة بحمى لاسا لدى الطاقم الطبي داخل المشافي الذي يقدم الرعاية إلى المصابين بذلك العامل شديد العدوى والمميت، كما وصف في المقطع التالي: في ٢٥ كانون الثاني من عام ١٩٦٩م، لاحظت ممرضة في الـ ٤٥ من العمر جرحاً صغيراً في إصبعها بعد أن قامت بتنظيف بعض المفرزات من فم أول مريض مصاب بحمى لاسا. وعلى الرغم من أنها قامت بتنظيف إصبعها بالمطهرات على الفور، إلا أنها بدأت تعاني في الثالث من شباط من عرواءات، صداع، وآلام شديدة في الظهر والطرفين السفليين، ألم في الحلق، غثيان، وارتفاع في درجة الحرارة ١٠٢ فهرنهايت. وبعد أربعة أيام،

تطور لديها احمرار في البلعوم وألم في العقد اللمفاوية الرقبية. وفي العاشر من شباط، تطور لديها طفح انتشر من الوجه إلى الرقبة، الذراعين، الجذع، والفخذين. وكانت تعاني من التهاب وتقرحات في الحلق، تنفس صاخب، سعال، ألم في الصدر، وارتفاع في درجة الحرارة ١٠٤.٨ فهرنهايت. ومع الأيام أصبحت الأعراض أسوأ. وفي الثاني عشر من شباط، حدث عند المريضة ورم في الوجه، تسرع وضعف في ضربات القلب. وماتت المريضة في الثالث عشر من شباط، أي بعد ١١ يوم من بداية إصابتها. وقد أظهرت نتائج تشريح الجثة تجمع سوائل واسوداد في الرئتين وكبد متضخم وشاحب، ضخامة في القلب، الطحال، الكليتين، ونضوب الكريات اللمفاوية.^{١٨} إن احتياطات السلامة البيولوجية لحمى لاسا والتهاب السحايا المشيمي اللمفاوي هي نفس الاحتياطات المتخذة في حالة فيروسات الحمى النزفية الأخرى (انظر الجدول رقم ١١-١). يجب تعقيم كل الأشياء التي كانت على تماس مع مفرزات المريض، القشع، والدم بمحلول هيبوكلوريت الصوديوم ٠.٥٪ أو فينول بتركيز ٠.٥٪ مع مواد منظفة. أما طرق التعقيم البديلة فتشمل جهاز تعقيم الأوتوكليف autoclaving، الحرق، والغلي. يحدث تعطيل المصول بالتسخين إلى درجة حرارة ١٤٠ فهرنهايت (٦٠ مئوية) ولمدة ساعة. يجب تعقيم أدوات المختبرات التي تستخدم في تحاليل الدم كما ذكر سابقاً. كما يجب أن تجرى الفحوص المخبرية في أوساط معزولة بشكل جيد. وفي حال عدم توفر مثل هذه الأماكن المعزولة، يجب حفظ هذه العينات على أن يكون التعامل معها في الحدود الدنيا وعلى أن يقوم بذلك فنيون أصحاب خبرة مع استخدام قفازات ومعدات السلامة البيولوجية. يجب تحديد ومراقبة كل الذين كانوا على تماس مباشر مع المريض لمدة ثلاثة أسابيع. عن طريق قياس درجة الحرارة لهؤلاء المرضى مرتين يومياً على الأقل. وفي حال ارتفاع درجة حرارة هؤلاء المرضى لأكثر من ١٠١ فهرنهايت (٣٨ مئوية)، يجب عزل هؤلاء المرضى في المشفى حسب الإمكانيات الموجودة. يلخص

الجدول رقم (١١-٢) المعلومات العامة عن حمى لاسا والتهاب الدماغ المشيمي اللمفاوي.

الجدول رقم (١١-٢). ملخص عن حمى لاسا والتهاب السحايا المشيمي اللمفاوي.

المعالجة المتوفرة	نسبة الوفيات	المكان	مدة الحضانة	المرض	الفيروس
تمت دراسة الريبافيرين من أجل هذا المرض لكنه لا يستخدم بالعادة.	أقل من ١٪	كل العالم	٨-١٤ يوماً	التهاب الدماغ المشيمي اللمفاوي	فيروس التهاب الدماغ المشيمي اللمفاوي
يجب إعطاء الريبافيرين وريدياً في حال ارتفاع خمائر ترانس أميناز Glutamic-oxaloacetic transaminase أكثر من ١٥٠ وحدة دولية / ميللتر، يتوفر اللقاح، لكنه تجريبي.	١٥٪	غرب أفريقيا	٥-١٦ يوماً	حمى لاسا النزفية	لاسا

فيروسات العالم الجديد الرملية New World Arenaviruses

تسمى الفيروسات التي تنتمي لهذه المجموعة والتي يمكن أن تسبب إصابات بشرية مركبات تاكاريب الفيروسية لجنوب أمريكا أيضاً.^{١٩} وتشمل هذه المجموعة الفيروسات التالية:

- فيروس غواناريتو: ويسبب الحمى النزفية الفنزويلية Guanarito virus

- فيروس جونين: ويسبب الحمى النزفية الأرجنتينية Junin virus

- فيروس ماتشوبو: ويسبب الحمى النزفية البوليفية Machupo virus

- فيروس أرويو الماء الأبيض لشمال أمريكا^{٢٠} North America Whitewater

Arroyo virus

الانتشار

كما لوحظ، تنتشر فيروسات العالم القديم والحديث الرملية بواسطة الفئران والجرذان.

التظاهرات السريرية

تسبب فيروسات العالم الجديد الرملية درجة أقل من الوذمة ودرجات متفاوتة من النمشات، الفرغريات purpura، الكدمات، التبيغ hyperemia (احتقان الدم في أعضاء الجسم)، ونزف من الأغشية المخاطية. أما النزوف البسيطة، والتي تتظاهر بشكل نموذجي من اللثة، نزوف معدية معوية، أو نزف دموي من أماكن وخز الإبر، فتشاهد في حوالي ١٣٪ من مرضى الحمى النزفية الأرجنتينية وحوالي ٥٠٪ من مرضى الحمى النزفية الفنزويلية.^{٢١،٢٢} تعتبر الحمى النزفية الأرجنتينية الأكثر شيوعاً والأكثر توثيقاً من بين الفيروسات الرملية في جنوب أمريكا. تتظاهر الحمى النزفية الأرجنتينية بشكلها نموذجي بعد ٦-١٤ يوماً من التعرض للعدوى، لكن تتراوح مدة الحضانة من ٤-٢١ يوماً. تكون بداية المرض تدريجية بارتفاع الحرارة الاعتيادي، عرواءات، نقص شهية، آلام عضلية، والتوعك العام. ويتطور المرض خلال أيام إلى إعياء، ارتعاش، صداع، ألم بطني، خوف من الضياء، إقياء، وإسهال. لا يحدث لدى المريض عادة ألم في الحلق، أو احتقان في الأنف، أو سعال. وقد يظهر الفحص احمرار الوجه والجزء العلوي من الجسم. وقد يبدي فحص الفم توذماً وتبيغاً في اللثة والبلعوم الفموي. ومن الأعراض الشائعة، كدمات في البلعوم الفموي، وجود حويصلات صغيرة على الحنك، وضخامة العقد اللمفاوية الرقبية. وقد يحدث لدى المريض التهاب

ملتحمة العين. يتطور لدى المريض خلال أسبوع من بداية الأعراض والعلامات الأولية مرض عصبي. قد يتطور لدى المريض اعتلال عصبي جهازي مركزي واسع، بما في ذلك رنج، دوار، وضعف المنعكسات الوترية، وفرط في الإحساس hyperesthesia. يتحسن حوالي ٧٥٪ من المرضى خلال الأسبوع الثاني من المرض. في حين أن ٢٥٪ من المرضى يظهر لديهم نزوف، ترقى الاعتلال العصبي المركزي الجهازي، وصدمة. ومن الشائع حدوث الإنتانات الجرثومية، خاصة ذات الرئة. وتترافق الحالات ذات الإنذار السيئ مع سبات، نزف شديد، اختلاجات، وشح البول. وتتراوح نسبة الوفيات من ١٥-٣٠٪.

التشخيص

لا تتوفر الفحوص المخبرية التشخيصية المناسبة من أجل الكشف على هذا الفيروس. وفي العينات السريرية، إما أن نجد تراكيز منخفضة من الفيروس أو أن يكون عزله صعباً بالطرق العادية. تبذل حالياً جهود من أجل دراسة إمكانية الكشف النوعي عن مولدات الضد التابعة للفيروس في الدم أو الأنسجة، أو كشف وجود IgM نوعي في مصل المريض، أو اختبارات تشخيصية بعد الوفاة (الكيمياء النسيجية المناعية) immunohistochemistry تضاف إلى عزل الفيروس واستخدام اختبار RT-PCR من أجل تشخيص الإصابة بهذه الفيروسات. يجب إرسال تقارير عن الحالات المشتبه بها إلى مراكز الصحة المحلية أو إلى مراكز مكافحة الأمراض فرع الأمراضيات الخاصة، قسم الأمراض الفيروسية والريكتسية- انظر إلى موقع هذا الكتاب من أجل مزيد من التفاصيل.

المعالجة

أنقصت المعالجة بالمصل المناعي، والريبافيرين، أو بكليهما نسبة الوفيات إلى ١٪.^{٢٣،٢٤} كما خفضت المعالجة بمصول المرضى في فترة النقاهة (مصل المرضى الذين نجوا

حديثاً من الإصابة) نسبة الوفيات الناجمة عن الفيروسات الرملية في أمريكا الجنوبية، لكنها ليست متوفرة في الولايات المتحدة الأمريكية.^{٢٥} وقد ترافق استعمال هذه المصول أيضاً مع تأخر بدء الأمراض العصبية.^{٢٦،٢٧}

الوقاية

لقد تم إثبات فعالية وسلامة لقاح الحمى النزفية الأرجنتينية في المناطق الموبوءة. وقد كان هذا اللقاح فعالاً أيضاً في حماية القروء من التعرض لرذاذ الحمى النزفية البوليفية.^{٢٨} تتضمن إجراءات الوقاية من إنتانات الفيروسات الرملية مكافحة القوارض حول المناطق السكنية. وتجنب التماس المباشر مع القوارض، ومفرزاتها، ومحتويات مساكنها.

السلامة البيولوجية

رغم توثيق انتقال المرض من شخص إلى شخص في بعض فيروسات العالم الجديد، إلا أن هذا النوع من الانتقال يبقى نادراً. قد يحدث الانتقال في المشافي نتيجة التماس المباشر مع دم المرضى المصابين، بولهم، أو مفرزاتهم. ولذلك يجب اتخاذ التدابير الوقائية النظامية عند معالجة أي مريض يشبه بإصابته بإنتانات الفيروسات الرملية. كما يجب أخذ تدابير وقائية خاصة تشمل تجنب التماس مع المرضى أو التعرض لمفرزاتهم، أو للرذاذ المنقول بالهواء وذلك عند التعامل مع مريض لديه أعراض سريرية شديدة. ترافق الحمى النزفية البوليفية بانتقال ثانوي من شخص لآخر بالإضافة للانتقال داخل المشافي. ويحدث ذلك بعدة طرق، فقد يحدث الانتقال من شخص لآخر نتيجة التماس المباشر مع الدم أو سوائل الجسم الأخرى التي تحوي جسيمات الفيروس. كما تم توثيق انتقال العدوى عبر الهواء. إضافة إلى أن التماس مع التجهيزات الملوثة والأشياء الأخرى قد يؤدي لانتقال العدوى. تبدو الحمى النزفية البوليفية الأقل احتمالاً للانتقال، إلا أن هذه الفيروسات قد يتم إفرازها في السائل المنوي بعد الشفاء.

وقد يؤدي ذلك إلى إصابة الشريك.^{٢٩} سوف يتم تلخيص الحماية الشخصية والبيولوجية الخاصة بكل فيروس من فيروسات العالم الجديد الرملية في الأقسام اللاحقة. كما سيتم تلخيص المعلومات العامة عن الفيروسات الرملية في الجدول رقم (١١-٣).

الجدول رقم (١١-٣). ملخص عن فيروسات العالم الجديد الرملية.

الفيروس	المرض	مدة الحضانة	المكان	نسبة الوفيات	المعالجة المتوفرة
جونين	الحمى النزفية الأرجنتينية	٧-١٤ يوماً	الأرجنتين	١٥-٣٠٪	مصول مرضى النقاهاة هي المعالجة المعتمدة. الريبافيرين الوريدي فعال. اللقاح متوفر.
ماتشوبو	الحمى النزفية البوليفية	٧-١٤ يوماً	بوليفيا (مقاطعة بيني)	٢٥٪	لا توجد معالجة معتمدة. الريبافيرين الوريدي فعال ويجب استخدامه. قد يوفر لقاح جونين حماية مشتركة.
غواناريتو	الحمى النزفية الفنزويلية	٧-١٤ يوماً	فنزويلا (ولاية بورتوغيزا)	٤٠٪	لا توجد معالجة معتمدة. الريبافيرين الوريدي فعال ويجب استخدامه.
سايبا	الحمى النزفية البرازيلية	غير معروفة	البرازيل (ولاية ساو باولو)	٠.٥٪	لا توجد معالجة معتمدة. الريبافيرين الوريدي فعال ويجب استخدامه.

فيروسات بنيا: الكونغو- القرم Bunyaviruses: Congo-Crimean

فيروس الحمى النزفية

سميت فيروسات البنيا بهذا الاسم بعد عزل الفيروس في منطقة بنيام ويرا في أوغندا. تنتشر كل عناصر هذه المجموعة من الفيروسات في المفصليات. والفيروسات التي سيتم مناقشتها في هذا الفصل هي فيروس حمى الكونغو - القرم النزفية وفيروس حمى الوادي المتصدع. ينتقل فيروس حمى الكونغو- القرم النزفية بواسطة القراد ويتسبب بنوع شديد الأمراض من الإصابة التي تبرز من خلال الانتقال الرذاذي.

التاريخ

تم رصد فيروس حمى الكونغو- القرم النزفية للمرة الأولى في منطقة القرم بواسطة العلماء الروس في عامي ١٩٤٤م و١٩٤٥م. في ذلك الوقت، تم استخدام متبرعين من البشر لتحديد قدرة الفيروس على المرور عبر الفلاتر وفيما إذا كان الفيروس ينتقل عبر عضات القراد. لكن لم تحتفظ التجارب المخبرية على هذا العامل وبالتالي ففي عام ١٩٥٦م، تم عزل فيروس الكونغو لأول مرة في أفريقيا من دم مريض لديه ارتفاع في درجة الحرارة في زائير. وفي عام ١٩٦٧م، لوحظ أنه لا يمكن التمييز بين فيروسي القرم والكونغو وتمت تسمية المرض فيروس حمى الكونغو- القرم النزفية.

الانتشار

تنتشر حمى الكونغو - القرم النزفية في مناطق موبوءة واسعة مع جائحات متفرقة تنتقل بواسطة القراد. كما حدثت وبشكل متكرر جائحات تركزت في المشافي وقد تميزت جائحات المشافي بنسبة عالية من الإصابات المميتة بين موظفي الرعاية الصحية.^{٣٠،٣١} لقد حدث تفشي الإصابة بحمى الكونغو - القرم النزفية في أفريقيا،

آسيا، وأوروبا. كما لوحظت جائحات من المرض في باكستان ترافقت مع معدل وفيات عالٍ وإمكانية انتقال المرض من شخص إلى شخص آخر.^{٣٢}

التظاهرات السريرية

يتسبب فيروس حمى الكونغو-القرم النزفية بالشكل الأشد من الحمى النزفية من بين كل فيروسات الحمى النزفية. ينتقل الإبتان عادة للإنسان عن طريق عضات القراد. وتبلغ مدة الحضانة من ٢-٧ أيام. يبدأ المرض بشكل مفاجئ، ويتضمن ارتفاعاً في درجة الحرارة، عرواءات، آلاماً عضلية، صداعاً، إقياءاً. وقد يشكو المريض من ألم شرسوفي وألم قطني. يتطور لدى المريض نزف في اليوم الـ ٣-٥ تقريباً. وقد يتظاهر النزف على شكل نمشات نزفية أو كدمات في الجلد. يستمر حدوث النزوف على شكل نزف من الأغشية المخاطية، رعاف، إقياءات دموية، بيلة دموية، وبراز أسود. وقد يلاحظ لدى المريض احتقان في الملتحمة وتوهج في الوجه. وفي الحالات المميتة، تحدث الوفاة بسبب النزوف الشديدة في حوالي اليوم ٧-٩ من بداية المرض.

التشخيص

قد يتم إثبات التشخيص في المختبر بإجراء تلقيح دم المريض داخل دماغ فأر صغير. وسيموت الفأر المصاب خلال أسبوع. يمكن تحديد الفيروس باستخدام مضاد مصلي خاص معروف لفيروس الكونغو بإجراء اختبار التآلق المناعي للأجسام المضادة. يتوفر اختبار ELISA واختبار RT-PCR في مركز مكافحة الأمراض فرع الأمراض الخاصة، قسم الأمراض الفيروسية والريكتسية.

الوقاية

لا يوجد لقاح متوفر للاستخدام البشري في الولايات المتحدة الأمريكية.

السلامة البيولوجية

إن تدابير السلامة البيولوجية الخاصة بحمى الكونغو- القرم النزفية هي نفس تدابير فيروسات الحمى النزفية الأخرى، كما ذكر في الجدول رقم ١١-١. يلخص الجدول رقم (١١-٤) معلومات عامة عن حمى الكونغو- القرم النزفية.

الجدول رقم (١١-٤). ماخص عن حمى الكونغو- القرم النزفية.

الفيروس	المرض	مدة الحضانة	المكان	نسبة الوفيات	المعالجة المتوفرة
فيروس حمى الكونغو-	حمى الكونغو-	٣-١٢ يوماً	أفريقيا، آسيا، البلقان، وروسيا	٣٠٪	لا توجد معالجة معتمدة.
القرم النزفية	القرم النزفية				الريبافيرين الوريدي فعال في حيوانات التجارب. تقترح التجارب السريرية أن الريبافيرين قد يكون مفيداً.

فيروسات بنيا: حمى الوادي المتصدع Bunyaviruses: Rift Valley Fever

فيروس حمى الوادي المتصدع أو (RVF)، هو أحد أنواع فيروسات بنيا الذي ينتقل بواسطة البعوض. ينتقل الفيروس من الحيوانات إلى البشر عن طريق العضات أو التعرض إلى أنسجة الحيوانات المصابة. قد تكتسب أنواع كثيرة من البعوض الفيروس عندما تتغذى من حيوانات مصابة، وتستطيع أنثى البعوض المصابة نقل الفيروس إلى أبنائها عبر البيوض. مما يوفر آلية طويلة الأمد للحفاظ على الفيروس في الطبيعة، كما يمكن أن تبقى هذه البيوض على قيد الحياة لعدة سنوات في الظروف الجافة. يعتبر البشر معرضين بشدة للإصابة بفيروس حمى الوادي المتصدع حيث يمكن أن يصابوا بسهولة

بالبعوض أو عبر الرذاذ. كما أن الإنسان قد يكون مصدراً لإصابة البعوض بالفيروس الأمر الذي قد ينقل المرض إلى منطقة أخرى غير مصابة.

التاريخ

وُصف المرض للمرة الأولى في منطقة الوادي المتصدع في كينيا في أوائل الثلاثينيات من القرن الماضي، وفي الوقت الحالي يستوطن المرض في مناطق محدودة من خلال معظم مناطق جنوب الصحراء الأفريقية الكبرى.^{٣٣-٣٤} يحدث الانتشار الوبائي للمرض في شكل نموذجي على دورات من ٥ إلى ٢٠ عاماً.^{٣٥} حدثت جائحات من المرض في جنوب الصحراء الكبرى وشمال أفريقيا. في عامي ١٩٩٧م-١٩٩٨م، حدثت جائحة كبيرة في كينيا والصومال. وفي نهاية السبعينيات من القرن الماضي حدثت جائحة كبيرة من المرض في عام ١٩٨٧م في مصر والسنگال وموريتانيا. في عام ٢٠٠٠م سجلت بعض الحالات في المملكة العربية السعودية واليمن. وقبل حدوث هذه الجائحة، كان المرض محصوراً في أفريقيا (مصر، كينيا، تنزانيا، جنوب أفريقيا). ورغم ادعاء بعض العلماء الغربيين في السبعينيات من القرن التاسع عشر أنهم وجدوا أن مخزن هذا الفيروس هو القوارض البرية في مصر، إلا أن علماء جنوب أفريقيا يعتبرون أن مخزن الفيروس غير معروف بعد. أدت الجائحة التي حدثت في مصر عام ١٩٧٧م إلى إصابة ٢٥-٥٠٪ من الأغنام والماشية. كما أصيب ٢٠٠٠٠٠ من السكان بالمرض، وتم إثبات ١٨ ألف حالة سريرية، مع وجود ٥٩٨ حالة وفاة بسبب الحمى النزفية. في عام ١٩٨٧م، حدثت جائحة المرض في موريتانيا بعد افتتاح سد دياما مما نتج عنه أكثر من ٢٠٠ حالة وفاة. وفي عام ١٩٩٧م أدت جائحة المرض في كينيا والصومال إلى نفوق الكثير من الحيوانات المحلية بالإضافة إلى وفاة أكثر من ٣٠٠ شخص. وفي أيلول من عام ٢٠٠٠م، تجاوز المرض حدود القارة الأفريقية إلى السعودية واليمن وذلك للمرة الأولى. ومنذ ذلك التاريخ، تم تسجيل ٨٨٤ حالة إصابة و١٢٤ حالة وفاة في المملكة

العربية السعودية. إضافة إلى ٣٢١ حالة إصابة و٣٢ حالة وفاة في اليمن. وفي اثنين من التقارير الحديثة، درس علماء ناسا تغيرات الطقس وتأثيراتها اللاحقة في الأوبئة في اثنين من فيروسات الحمى النزفية الشائعة في أفريقيا: حمى الوادي المتصدع وإيبولا. والمرضين غير متماثلين - يصيب إيبولا فقط الناس في الغابات الاستوائية، في حين أن حمى الوادي المتصدع تكون قاتلة للماشية وأحياناً البشر في المناطق شبه الصحراوية. لكن كليهما قابل للانتشار عندما تتوفر الظروف المناخية المناسبة - هذه الظروف التي يمكن مراقبتها بالأقمار الصناعية قبل حدوثها بأشهر. يرتبط انتشار حمى الوادي المتصدع بهطول الأمطار الغزيرة الاستثنائية في المناطق الأفريقية شبه الصحراوية، حيث تكثر الفيضانات التي توفر الظروف الملائمة لتكاثر البعوض الذي يقوم بنقل الفيروس، ينتقل الفيروس إلى الماشية أولاً وفي كثير من الحالات إلى البشر أيضاً. وبالرغم من أن الدراسات حول حمى الوادي المتصدع كانت قاطعة، إلا أن الدراسات حول إيبولا كانت محدودة بسبب حدوث عدد قليل من جائحات المرض في العشرين عاماً الماضية.

الانتشار

يمكن أن يصاب العديد من الحيوانات بحمى الوادي المتصدع، وقد تكون الإصابات شديدة في الكثير من الحيوانات المحلية مثل الماشية، الأغنام، والماعز. ويبدو أن الأغنام أكثر عرضة للإصابة من الماشية، أما الماعز فهو الأقل عرضة للإصابة. تؤثر أعمار الحيوانات المصابة أيضاً بشدة الإصابة، فقد يموت أكثر من ٩٠٪ من الحملان التي تصاب بحمى الوادي المتصدع، بينما يموت ١٠٪ من الأغنام المصابة المتقدمة بالعمر. كما أن معدل الإجهاض بين الحيوانات الحوامل يكون عالياً جداً، فقد تكون موجة الإجهاض غير المفصرة بين الماشية إشارة إلى بدء الوباء. يمكن أن تنتقل حمى الوادي المتصدع للإنسان عبر لدغات البعوض أو بسبب التعامل مع الدم، السوائل، أو أعضاء الحيوانات المصابة. وقد أدى استنشاق الرذاذ إلى إصابات بين عمال

المختبرات. وقد تكون بعض الحشرات الأخرى التي تتغذى على الدم، مثل ذباب الرمل وأنواع من البعوض، ناقلة للمرض. وقد يحدث انتقال المرض من شرب حليب الحيوانات غير المغلي، لكن لا يبدو أن تناول لحوم الحيوانات المصابة سبب شائع لانتقال المرض.

التظاهرات السريرية

يعتقد أن فيروس حمى الوادي المتصدع ينتقل بعد حدوث الإصابة من الجلد إلى العقد اللمفاوية المصرفة، حيث يتم تناسخ الفيروس. ومن ثم ينتشر عبر الجسم. حيث تصاب الكريات الحمراء والكبد بالفيروس. تتراوح مدة الحضانة من ٢-٦ أيام. ولا يبدي بعض المرضى أية أعراض. بينما يظهر مرضى آخرون أعراضاً تشبه أعراض الأنفلونزا بما في ذلك من بداية مفاجئة لارتفاع في درجة الحرارة أكثر من ١٠١ فهرنهايت (٣٨ درجة مئوية) لمدة أكثر من ٤٨ ساعة، صداع، ضعف، غثيان، آلام عضلية، آلام في الظهر، آلام بطنية، وخوف من الضياء. تستمر الأعراض من ٢-٧ أيام، ثم يبدأ الشفاء بعدها. ورغم أن معظم مرضى حمى الوادي المتصدع تحدث لديهم إصابات بسيطة نسبياً، إلا أن نسبة قليلة من مرضى حمى الوادي المتصدع تتطور لديهم إصابات شديدة الخطورة. وتتطور لدى بعض المرضى صلابة نقرة وإقياءات. وفي هذه الحالة، قد يشبه بالتهاب السحايا. ويصل معدل الوفيات في حمى الوادي المتصدع ١٪.

المرض العيني: يعتبر التهاب الشبكية من أكثر الإصابات العينية المترافقة مع حمى الوادي المتصدع. تتطور الإصابة البصرية في ٠,٥ - ٢٪ من مرضى حمى الوادي المتصدع. ويبدأ المرض عادة بعد ١-٣ أسابيع من بدء الأعراض الأولية، حيث تتظاهر الإصابة بألم موضع وتشوش أو فقدان في الرؤية. وكتيجة لذلك، فإن ١ - ١٠٪ من

مرضى الإصابة البصرية قد يفقدون الرؤيا بشكل دائم، بينما من غير الشائع حدوث حالات وفاة في الإصابات العينية.

التهاب السحايا والدماغ: يستطيع الفيروس عبور الحاجز الوعائي الدماغى أيضاً وإصابة الجهاز العصبي المركزي، مسبباً التهاب السحايا والدماغ. تبدأ أعراض التهاب السحايا والدماغ بعد حوالي ١-٣ أسابيع من بداية أعراض المرض الأولية. وتتضمن هذه الأعراض عادة صداعاً شديداً، دواراً، اختلاجات، و/ أو سبات. يحدث التهاب السحايا والدماغ في أقل من ١٪ من مرضى حمى الوادي المتصدع. ولا تعتبر الوفاة شائعة لدى مرضى التهاب السحايا والدماغ.

حمى الوادي المتصدع النزفية: يمكن أن تتظاهر حمى الوادي المتصدع بحمى نزفية وذلك في ١٪ من المرضى. حيث يظهر لدى المريض بعد ٢-٤ أيام منذ بداية المرض، دلائل على مرض كبدي شديد. يمكن أن يتطور لدى المريض نزف من اللثة، يرقان، براز أسود، براز مدمى hematochezia، فرطريات، وربما يحدث لدى المريض إقياءات دموية. وفي الحالات المميتة، تحدث النزوف وتنخر كبدي ووهط وعائي، ومن ثم تحدث الصدمة والموت. ويبلغ معدل الوفيات في حمى الوادي المتصدع النزفية حوالي ٥٠٪.

التشخيص

هنالك العديد من الطرق التشخيصية لحمى الوادي المتصدع، ومنها اختبار الأجسام المضادة، مثل ELISA، والتي يمكن أن تظهر وجود أجسام مضادة للغلوبولين المناعي الخاصة بالفيروس. كما يمكن تحديد نوع الفيروس بالذات في فترة المرض التي يصل فيها الفيروس إلى الدم (طور تسمم الدم الفيروسي viremia من المرض) عبر إكثار الفيروس في المزارع الخلوية أو في حيوانات التجربة. كما يمكن كشف

الفيروس عن طريق اختبار كشف مولدات ضد الفيروس الخاصة بالفيروس أو عن طريق اختبار RT-PCR الذي يكشف المورثات الفيروسية.

المعالجة

تعتبر معظم حالات حمى الوادي المتصدع بسيطة ولا تحتاج لمعالجة نوعية. أما الحالات الأكثر شدة، فمن المناسب إعطاء المعالجات الداعمة. لا تتوفر معالجة للإصابة بفيروس حمى الوادي المتصدع. وقد لوحظ أن مضاد للفيروسات الريبافيرين تمكن من إيقاف نمو فيروس حمى الوادي المتصدع في حيوانات التجربة، ولكن لم يتم تقييم هذا العقار لدى البشر.

الوقاية

لقد تم تطوير لقاح للاستخدام البشري، ولكن لم يتم ترخيصه بعد كما أنه غير متوفر تجارياً. وقد استُخدم هذا الفيروس لحماية البيطريين وموظفي المختبرات والذين على خطورة عالية للتعرض إلى حمى الوادي المتصدع. تتضمن الطرق الأخرى للسيطرة على المرض مكافحة البعوض ووقاية الإنسان من لدغاته. وتعتبر مكافحة البعوض طريقة مناسبة وفعالة خلال جائحات المرض وذلك عندما يمكن الوصول إلى أماكن تواجدته.

السلامة البيولوجية

بما أن العديد من أنواع البعوض هي نواقل محتملة لفيروس حمى الوادي المتصدع، يبقى هناك إمكانية لحدوث جائحات من المرض في مناطق استيطان هذه الحشرات والذي يترافق بحدوث جائحات لدى البشر. يجب الإعلان عن احتياطات عامة عند استقبال مريض يشبه بإصابته بحمى الوادي المتصدع أو أنه تم تأكيد إصابته بالمرض فعلاً. ولا توجد حالات موثقة لانتقال حمى الوادي المتصدع من شخص إلى آخر.^{٣٦} ومع ذلك، فإن التماس مع دم المريض المصاب وسوائل الجسم الأخرى - لا

سيما في مراحل المرض الأخيرة، والتي تتظاهر بالإقياء أو النزوف - يمكن أن يؤدي لانتقال الإنتان. لقد تم توثيق انتقال المرض عبر الهواء خلال العمل على المزارع الفيروسية أو العمل على العينات المخبرية التي تحتوي على الفيروس بين العاملين في المختبرات.^{٣٧} وبالتالي فإن فني المختبرات يواجهون خطر انتقال المرض إليهم عبر استنشاق رذاذ الفيروس الذي قد ينتشر من العينات. لذلك يجب التعامل بحذر مع العينات المأخوذة من أجل تشخيص حالات بشرية أو حيوانية يشبه بإصابتها بحمى الوادي المتصدع ويجب أن يقوم بذلك أشخاص مدربون وبوجود مختبرات مجهزة بشكل مناسب. يبقى الفيروس حياً لمدة أكثر من أربعة أشهر في محلول قلوي أو متعادل مع وجود بروتينات مثل مصل الدم وبدرجة حرارة ٣٩ فهرنهايت (٢ مئوية). وفي حال حفظ الفيروس في درجة حرارة أقل من ٣٢ فهرنهايت (٠ مئوية) فإنه يبقى فعالاً لمدة ثماني سنوات. يتجاوز نصف عمر فيروس حمى الوادي المتصدع في الرذاذ ٧٧ دقيقة عند درجة حرارة ٧٧ فهرنهايت (٢٥ مئوية) مع نسبة رطوبة ٣٠٪، لذلك فإن هذا الفيروس يعتبر مناسباً جداً من أجل التهديدات البيولوجية الإرهابية. يتعطل الفيروس في المذيبات الدسمة، المنظفات، وفي الأوساط منخفضة الـ PH. يجب غسل السطوح الملوثة لإزالة الكميات الكبيرة من المواد العضوية وتعقيمها باستخدام محاليل قوية من هيبوكلوريت الصوديوم أو الكالسيوم؛ ويجب أن يتجاوز مستوى الكورين المتبقي ٥٠٠٠ ppm. تعتبر المحاليل ذات الـ PH ٦.٢ (مثل حمض الأسيتيك أو حمض الخليك) أو أقل فعالة أيضاً. إن معلومات السلامة الحيوية لحمى الوادي المتصدع هي نفسها كما في بقية فيروسات الحمى النزفية الأخرى، وقد تم سردها في الجدول رقم ١١-١.

التهديد

مع توفر هذا الفيروس، لا يوجد مجال للشك أن حمى الوادي المتصدع يشكل إرهاباً بيولوجياً محتملاً، إلا أن معدل الوفيات المنخفض في هذا المرض يثير جدلاً حول

استخدامه. بينما معدل الوفيات المرتفع في الحمى النزفية قد يجعل سلالة معينة من الفيروس أكثر جذباً للإرهابيين. يلخص الجدول رقم (١١-٥) معلومات عامة عن حمى الوادي المتصدع.

الجدول رقم (١١-٥). ملخص عن حمى الوادي المتصدع.

الفيروس	المرض	مدة الحضانة	المكان	نسبة الوفيات	المعالجة المتوفرة
فيروس حمى الوادي المتصدع	حمى الوادي المتصدع	٢-٥ أيام	جنوب الصحراء الكبرى أفريقيا	١٪ عموماً حوالي ٥٠٪ في الحمى النزفية	لا توجد معالجة معتمدة. الريبافيرين الوريدي فعال في حيوانات التجارب. تقترح التجارب السريرية أن الريبافيرين قد يكون مفيداً. يوجد لقاح تجريبي لكن يشك في توفره.

الفيروسات الخيطية: إيبولا وماربورغ Filoviruses: Ebola and Marburg

تأتي تسمية الفيروسات الخيطية من الشكل الخيطي للفيروس. وينتمي كل من فيروس إيبولا وماربورغ لهذه المجموعة. تعتبر حمى إيبولا النزفية مرضاً إنسانياً حاداً ويمكن القول إنها من أخطر الأمراض التي عرفها الإنسان. يمكن أن تنتقل بالدم، منتجاته، المفرزات، وبالرذاذ.^{٣٨} وهي مرض مميت بشدة (تتجاوز نسبة الوفيات ٥٠٪) يسلك نهجاً سريعاً. وهناك فيروس خيطي آخر يرتبط به بشدة هو، ماربورغ، والذي يشترك مع إيبولا بالكثير من الخصائص. ويسبب نسبة وفيات تصل لـ ٩٠-٥٠٪ في المرضى ذوي الإصابات الشديدة. وقد تم ذكر فيروس إيبولا بشكل ملحوظ في الأدب

الشعبي وفي العديد من الكتب والأفلام (مثل الجائحة). وقد قامت طائفة أوم شينريكيو بزيارة زائير في عام ١٩٨٢م من أجل جمع فيروس إيبولا.^{٣٩}

التاريخ

تم التعرف على فيروس ماربورغ في ماربورغ بألمانيا في العام ١٩٦٧م، حيث أصيب عدد من العاملين في المختبرات في ألمانيا ويوغسلافيا من الذين كانوا يتعاملون مع أنسجة القرود الخضراء بالحمى النزفية وماتوا. وقد رافق هذه الجائحة ٣١ حالة إصابة وسبع حالات وفاة. ومنذ ذلك الوقت حدث في ماربورغ عدة حوادث متقطعة من الحمى النزفية.^{٤٠} أما فيروس إيبولا فقد تم التعرف عليه لأول مرة في عام ١٩٧٦م في السودان وزائير (تسمى حالياً جمهورية الكونغو الديمقراطية). وفي زائير، سجلت ٣١٨ حالة إصابة، أدت إلى وفاة ٢٨٠ حالة خلال شهرين. وقد تم توثيق أكثر من ١١٠٠ حالة نجم عنها أكثر من ٨٠ حالة وفاة وذلك منذ اكتشاف فيروس إيبولا.

الانتشار

تشاهد حمى إيبولا النزفية في مناطق الغابات الاستوائية في أفريقيا. وبالرغم من سمعتها السيئة كونها مرضاً مميتاً بشدة، إلا أن هذه الحمى تبقى غامضة في كثير من النواحي. لقد تم التعرف على فيروس إيبولا في عام ١٩٧٦م بعد جائحة مرض حموي، نزي مميت بشدة على طول نهر إيبولا في زائير.^{٤١} ومنذ ذلك الوقت استمرت الجائحات المتكررة للمرض، وقد حدثت هذه الجائحات في مناطق معزولة من أفريقيا الوسطى. وبالرغم من أن الجائحة الأولى المعروفة كانت قد حدثت في السودان في العام ١٩٧٦م، لا يزال العلماء غير قادرين على تحديد طريقة انتقال الفيروس أو تحديد الحيوان المضيف له. أدت جائحة المرض في كيكويت، في زائير، في عام ١٩٩٥م إلى حدوث ٣١٧ إصابة مثبتة ونسبة وفيات ٨١٪.^{٤٢-٤٤} حدثت أكثر من ٦٠٪ من هذه الإصابات بين صفوف العاملين في الرعاية الصحية من الذين يقومون برعاية المرضى

المصابين. أما في أوغندا، فقد تسببت جائحة المرض في حدوث أكثر من ١٥٠ حالة وفاة، مع نفس النسبة السابقة لتوزع الإصابات بين العاملين في الرعاية الصحية. وهذا يعني بأن أي استعمال إرهابي للفيروس سيطال على الأرجح حياة العديد من العاملين في الرعاية الصحية. إن أحد أكثر المناطق خصوبة بالنسبة لفيروس إيبولا هي منطقة الحدود بين كينيا وأوغندا في منطقة جبل إلغون. وقد أصيب زوار كهف يقع في قمة جبل إلغون بحمى ماربورغ، بينما تم عزل فيروس إيبولا من القردة في أوغندا، على بعد ٦٠ ميلاً.^{٤٣-٤٤} يحمل ٢-٧٪ من سكان أفريقيا الوسطى أجساماً مضادة لفيروسات إيبولا أو ماربورغ. وقد أظهرت الدراسات أن حوالي ١٠٪ من كل القرود الآسيوية والأفريقية تحمل أجساماً مضادة لفيروس إيبولا (اللوحة الملونة ١١-٤ تظهر قرود الماكايو الفلبينية في مركز البحوث العلمية للخصوبة في مزرعة تربية في ولاية لاغوانا جنوب مانيلا. طلبت الحكومة التخلص من جميع القرود وعددها ٦٤٠ قروداً في هذه المنشأة بعد أن تم اكتشاف فيروس إيبولا في المنطقة). لا يعرف المخزن الطبيعي لفيروس إيبولا. وقد تم فحص الخفافيش، القردة، العناكب، والقراد، لكن لا تتوفر أجوبة محددة. وتشير العوامل العامة إلى أن المخازن الطبيعية لفيروس إيبولا هي جزء من الريف الأفريقي. وبما أن الفيروس له نفس الخصائص الإمبراضية في الرئيسات والإنسان، فإنه من غير المناسب القول بأن القردة هي المخزن الطبيعي. وهناك تكهنات بأن المفصليات المتعايشة مع القرود هي المخزن الطبيعي للفيروس. لقد تم تحديد أربعة أنماط فرعية من حمى إيبولا: ريستون، زائير، السودان، وساحل العاج. وعلى الرغم من أن سلالات إيبولا في زائير والسودان لا تنتقل عادة عبر الرذاذ بين البشر، إلا أن سلالة ريستون تنتقل بسهولة عن طريق جزيئات الرذاذ الصغيرة بين القرود وكذلك من القرود إلى الإنسان. يمكن أن يحصل انتشار ثانوي في كلا المرضين وذلك بالتماس مع المريض المصاب أو التماس مع الدم، المفرزات، أو فضلات شخص مصاب. ويمكن

لفيروس ماربورغ أن يبقى في السائل المنوي لمدة ٣-٤ أشهر بعد المرض. وقد وثقت في ألمانيا حالات انتقال لحمى ماربورغ عبر الاتصال الجنسي.^{٤٥} ويبدو أن منطقة توطن فيروس ماربورغ Marburg هي في وسط وشرق أفريقيا. ولا يعرف المخزن الطبيعي لماربورغ، لكنه قد يكون في زيمبابوي.

التظاهرات السريرية

يتسبب فيروس إيبولا بالحمى النزفية عند الرئيسات وعند البشر. ومع ذلك، فإننا لا نعرف سوى القليل عن كيفية حدوث الإصابة. وقد أعاقت بعض الحقائق إجراء الدراسات حول الفيروس ذلك أن الفيروس يحتاج إلى المستوى الرابع من السلامة البيولوجية، كما أنه في الحقيقة لا يوجد فيروس آخر مائل، أقل فتكاً لإجراء الدراسة عليه. يصيب الفيروس القلب، الأوعية الدموية، المعدة، الأمعاء، النسيج اللمفاوية، والكلى ويسبب فشلاً ونزولاً في الأعضاء. يموت المضيف قبل حصول أي استجابة مناعية. وكما هو الحال بالنسبة لفيروس إيبولا، فإن الآلية المحددة التي يسلكها فيروس ماربورغ لإحداث الإصابة غير معروفة. تتراوح مدة الحضانة من ٢-٢١ يوماً. ومعدل مدة الحضانة أثناء الانتقال داخل المشافي هو ٥-٧ أيام. ومعدل مدة الحضانة في الانتقال بالتماس القريب هو ٦-١٢ يوماً. وبعد مدة الحضانة، يتطور لدى المريض ارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة وتوعك مترافق بالمخاط شديداً (اللوحه الملونة ١١-٥ تظهر طفلاً مصاباً بفيروس إيبولا). ويسبب إيبولا بشك نموذجي بحدوث أعراض معدية معوية هامة، تتضمن إسهالاً غير مُدمٍ في أكثر من ٨٠٪ من المرضى وإقياء في أكثر من ٦٠٪ من المرضى. ولاحقاً، يحدث لدى المريض ألم في الحلق، آلام في البطن والصدر، وطفح جلدي. تظهر الفيروسات الخيطية (كل من ماربورغ وإيبولا) طفحاً وصفيماً إلى حد ما، أفضل ما يشاهد في المرضى ذوي البشرة الفاتحة. وتبيغ في شرع الحنك مترافقاً بأعراض تشبه الأنفلونزا ويتبعها، ما بين اليومين ٥-٧، طفح جلدي

حطاطي papules أحمر غير حاك على شكل نتوءات بحجم رأس الدبوس. وأكثر ما يكون الطفح في الصدر والجذع وأقل ما يكون في الأطراف. يتطور هذا الطفح خلال ٢٤ ساعة إلى لطاخات macules نزفية كبيرة وحطاطات. وفي الحالات الشديدة، تحدث نزوف من الأغشية المخاطية، أماكن وخز الإبر، وجميع فتحات الجسم.

إيبولا: يسبب إيبولا بشكل نموذجي أعراضاً معدية معوية هامة، وتتضمن إسهالاً غير مدمٍ في حوالي ٨٠٪ من المرضى وغثياناً وإقياءاً في ٦٠٪ من المرضى. ويحدث ألم الحلق في ٦٦٪ من المرضى. ويتطور المرض في طورين، مع شفاء واضح بعد حوالي سبعة أيام. ويتحسن القليل من المرضى تدريجياً خلال الأسابيع الـ ٦ التالية مع آثار متأخرة متكررة. أما غالبية المرضى فيستمر المرض لديهم بالتطور نحو الأسوأ. يفقد دم المريض بشكل نموذجي قابليته للتخثر، ويبدأ المريض بالنزف من أماكن وخز الإبر وأماكن الحقن ومن المعدة، الأمعاء، والأعضاء الداخلية الأخرى. يتطور عند حوالي ٣٨٪ من المرضى إلى نزف من بعض أماكن الجسم. وقد يحدث لدى بعض النساء نزف غزير من الرحم menometrorrhagia. أما المرضى الذين هم على درجة خطيرة كبيرة من حدوث الوفاة، فيتطور لديهم نزف شديد أو نزف منتشر للجلد، الأغشية المخاطية، السبيل المعدي المعوي، والأعضاء الداخلية. ومع تقدم المرض، قد يحدث لدى المريض يرقان، وذمة رئئة خلالية، وقصور كلوي. قد يحدث عند بعض المرضى فواق hiccups. وبنهاية الأسبوع الأول من الأعراض الحادة، قد ينزف المريض بسهولة من العينين، الأذنين، والأنف. وقد يسبق الوفاة عودة درجة الحرارة لطبيعتها. يمكن أن يؤدي التسرب من الأوعية الشعرية إلى وهط وعائي. وبعض المرضى يحدث لديهم سبات واختلاجات، ويتبعها ضائقة تنفسية وموت. ومن الشائع حدوث التهاب عضلة قلبية، قصور كلوي، والتهاب الدماغ. وتختلف وتيرة هذه الأعراض حسب نوع

سلالة فيروس إيبولا.^{٤٦} وقد كان الألم الصدري من المظاهر البارزة في جائحات فيروس إيبولا في السودان، لكنه لم يكن شائعاً في فيروس إيبولا زائير ومرض ماربورغ.^{٤٧}

ماربورغ: يعاني المريض من ارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة، عرواءات، وتوعك مع انحطاط شديد في الجسم. تستمر الحرارة نموذجياً ٧ أيام. وفي اليوم الخامس، يتطور لدى المريض طفح نمشي يشير لبدء النزف. وهذا الطفح مشابه لطفح إيبولا كما ذكر سابقاً. الأعراض الأخرى تتضمن صداعاً، ألماً عضلياً، التهاب ملتحمة العين conjunctivitis، التهاب المعدة gastritis، والتهاباً كبدياً hepatitis. وقد يحدث لدى المريض قصور كلوي مع وذمة رئوية خلالية. وقد يلاحظ لدى بعض المرضى يرقان، التهاب سحايا، التهاب دماغ، التهاب في الخصية orchitis، والتهاب في الغدة النكفية parotitis. تحدث الوفاة عادة في اليوم الـ ٦-٩ من بدء الأعراض. وخلال اليوم الـ ٧-١٠، يبدأ المرضى الذين سينجون بالشفاء. وقد يستغرق طور الشفاء ٥ أسابيع أو أكثر. وقد يعاني المريض من إعياء، نقص وزن شديد، ونسيان لفترة الطور الحاد من المرض.

التشخيص

يتم إثبات تشخيص هذه الأمراض بواسطة اختبار ELISA IgM. ويمكن استخدام هذا الاختبار للتمييز بين الإصابة الحادة والإصابة السابقة. وقد يفيد الفحص بالمجهر الإلكتروني في التمييز بين الفيروسات الخيطية. ولكن لا يستطيع التمييز بين فيروس إيبولا وفيروس ماربورغ. ويمكن تشخيص فيروس إيبولا بشكل أكيد عن طريق عزل الفيروس من العينات التي يحصل عليها من مرضى متوفين، وعن طريق الفحوص النسجية المناعية، أو تفاعل سلسلة البلمرة في عينات الدم أو الأنسجة. تتضمن الموجودات المخبرية نقص تعداد الخلايا اللمفاوية وزيادة في تعداد المعتدلات. وغالباً ما يحدث نقص تعداد الصفيحات الدموية. ويرتفع أنزيم أسبارتات أمينوترانسفيراز في المصل وقد يكون أعلى من مستوى أنزيم آلانين أمينوترانسفيراز.

المعالجة

لا يوجد علاج نوعي لفيروس إيبولا وماربورغ. وبالفعل، لا تتوفر حالياً معالجة من الإصابة بالفيروسات الخيطية،^{٤٦-٤٩} بما في ذلك الإنترفيرون interferon، مستحضرات الأجسام المضادة، أو أي علاج تجاري مضاد للفيروسات. وقد درس العديد من مثبطات الأدينوزيل هوموسيستين هيدريلاز SAH التي يمكن أن توفر بعض الفعالية من أجل فيروس إيبولا وماربورغ، ومع ذلك، فإن هذه الأدوية لا تزال في طور التطوير الباكر.^{٥٠-٥٢} أوصى الكثير باستعمال مصول المرضى الناجين كمعالجة متوفرة، ففي جائحة المرض في كيكويت في زائير في عام ١٩٩٥م، تلقى ٨ مرضى مصولاً من مرضى ناجين. وقد نجا ٧ من هؤلاء المرضى. ولم يكن هناك دليل واضح على أن هذه المعالجة كانت سبب نجاتهم، لكن بالنتيجة، نقصت نسبة الوفيات في المرضى المصابين بشكل واضح. تم تطوير معالجة جديدة بواسطة مركز البحوث الطبي العسكري الأمريكي، الذي وفر زيادة في أعداد الحيوانات التي حقنت بفيروس إيبولا من أجل إنقاذها والاستفادة من مصولها. وقد سبب هذا العلاج إلى حصار عامل التخثر السابع VIIa.^{٥٣}

الوقاية

لا يوفر التعرض لفيروس إيبولا مناعة ضد إصابة تالية أخرى. وقد أظهر اللقاح في الآونة الأخيرة فعالية ضد فيروس إيبولا في الرئيسات، ومع ذلك، لا يوجد لقاح بشري متوفر حالياً.

السلامة البيولوجية

يصنف فيروس إيبولا على أنه عامل من المستوى الرابع من السلامة البيولوجية بسبب إمراضيته pathogenicity العالية وعدم توفر معالجة ناجعة. ويعتبر فيروس إيبولا شديد العدوى بأعداد قليلة من جسيمات الفيروس المتقلة بالرداذ. ولكنه

حساس لمذيات الدهون، المحاليل التجارية منخفضة الكلور، ومنظفات الفينول. ويمكن القضاء على الفيروس بسهولة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية وأشعة غاما. وقد تم تلخيص معلومات السلامة البيولوجية الخاصة بفيروس إيبولا وماربورغ في الجدول رقم (١١-٦).

الجدول رقم (١١-٦). الحماية من إيبولا وماربورغ.

مطلبات التثبيط	عوامل إزالة التلوث	مطلبات الحماية الشخصية
التسخين إلى درجة حرارة ١٤٠ فهرنهايت (٦٠ إيتانول ٧٠٪)	المطهرات الشائعة	تتم الحماية التنفسية عن طريق قناع NIOSH مناسب أو أية وسيلة أفضل.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	المحاليل ناقصة الكلور التجارية مثل	ارتداء القفازات والملابس الواقية (تحكم عند المعصم). وهذا هو الحد الأدنى من تدابير الوقاية.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	مواد مبيضة ١٪	قد تكون البدلة ذات الضغط الإيجابي مناسبة أكثر خلال تدبير الحمى النزفية، إلا أن منظمة الصحة العالمية لم تطلبها من العاملين في المناطق الموبوءة.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	غلو تارالدهيد ٢٪	غسل اليدين، باستخدام العوامل المضادة للجراثيم، بعد نزع القفازات.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	فورمالين ١٪	الالتزام بالاحتياطات الوقائية تجاه المفرزات.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	حمض البيروكسي ٥٪	إزالة تلوث الأشياء الملوثة قبل التخلص منها.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	مذيات الدهون	التخلص من الأشياء الملوثة بواسطة التعقيم بالبخار، بالحرق، أو التطهير الكيميائي.
٣٠ دقيقة على ٩٩ فهرنهايت (٣٧ مئوية)	المنظفات	

المصدر: الأكاديمية الأمريكية لجراحي العظام، ستوارت، نيكسون المرشد في إصابات أسلحة الإصابات الكبيرة. الناشر جونز وبارتل، بوسطن ٢٠٠٣.

التهديد

أعلن الدكتور كن ألييك، نائب المدير السابق للإعداد البيولوجي، أن العلماء الروس نجحوا في إنتاج فيروس ماربورغ مستقر يمكن إطلاقه كسلاح بيولوجي. ويجب أن يعتبر استخدام هذا الفيروسات بهذه الطريقة على أنه عملية "يوم قيامة" محتملة. وليس هناك ما يضمن القدرة على احتواء الفيروس فيما إذا تم نشره وتعميمه في مدينة حديثة. تعتبر قدرة الفيروس على الاستمرار ضعيفة، إلا أن انتقال الفيروس الكبير جداً يجعل من إمكانية استمراره لا أهمية له. أظهرت بعض المراجع أن الفيروسات الخيطية لا تنتقل عبر الرذاذ، والاستثناء المحتمل هو فيروس إيبولا ريستون. وتشير البيانات المتعلقة بالانتقال الشكلي لفيروس إيبولا وماربورغ بالرذاذ إلى أن هذه الفيروسات بحالة مستقرة وهي معدية بجسيمات صغيرة من الرذاذ.^{٥٣} وهذا يعني أن هذه الفيروسات ستكون قابلة للاستخدام إلى حد بعيد كعامل إرهابي. تنتشر الفيروسات بشكل جيد عبر سوائل الجسم، لاسيما الدم. ويشكل ذلك خطراً إلى حد بعيد للعاملين في الرعاية الصحية، لأن التماس بين شخص وشخص آخر سيؤدي لانتقال هذه الأمراض بشكل سريع. يلخص الجدول رقم (١١-٧) المعلومات العامة عن فيروس إيبولا وماربورغ.

الجدول رقم (١١-٧). ملخص حول إيبولا وماربورغ.

الفيروس	المرض	مدة الحضانة	المكان	نسبة الوفيات	المعالجة المتوفرة
إيبولا	حمى	٣-١٦ يوم	أفريقيا	٢٥-٩٠%	لا تتوفر معالجة معتمدة.
	إيبولا		والفلبين		استخدم المصل عالي التمنيع
	النزفية				بنجاح في أعداد قليلة من البشر في روسيا.
ماربورغ	حمى	٣-١٦ يوم	أفريقيا	٢٥-٩٠%	لا تتوفر معالجة معتمدة. لا تزال
	ماربورغ		والفلبين		المعالجات التجريبية في مرحلة
	النزفية				التطوير.

الفيروسات المصفرة: الحمى الصفراء Flaviviruses: Yellow Fever

يرجع سبب تسمية الفيروسات المصفرة بهذا الاسم إلى الكلمة اللاتينية flavus ، وتعني أصفر. وهذا يشير إلى حقيقة أن هذه الفيروسات هي العائلة الفيروسية التي تضم فيروس الحمى الصفراء. وتتصف الحمى الصفراء بأنها مرض التهابي فيروسي نزفي حاد. وقد اكتشف أنها أول مرض جرثومي يصيب الإنسان بعوامل جرثومية أصغر من أي نوع من الجراثيم المعروفة. إن تاريخ الحمى الصفراء هو جزء من تاريخ العالم الحديث. انتشرت أوبئة الحمى الصفراء في السفن التجارية بين أفريقيا والأمريكتين، وقد أدى هذا الانتقال إلى أمراض استمرت قرناً. وقد اعتُقد أن هذه الفيروسات قد تم تصديرها للعالم الحديث من خلال أوعية وبراميل مخصصة للمياه، حيث وضعت الحشرات المصابة بيوضها فيها. الانتشار: وجدت الحمى الصفراء في غرب ووسط أفريقيا في مناطق السافانا الرطبة. وأحياناً في مناطق أفريقيا المدنية. وهي شائعة في مناطق الغابات. وقد وجدت أيضاً في جنوب ووسط أمريكا في مناطق الغابات. وفي بعض الأحيان شوهدت جائحات المرض بين الخطابين والعاملين في القطاع الزراعي في مناطق الغابات. لا توجد حالات موثقة للحمى الصفراء في آسيا. وقد اعتُقد أن ارتفاع نسبة حمى الضنك dengue (فيروس مصفر آخر) في منطقة آسيا منحها حماية محدودة ضد فيروس الحمى الصفراء. ومن المحتمل أيضاً أن البعوض الموجود في آسيا غير قادر على حمل فيروس الحمى الصفراء بكفاءة. إن الناقلات الاعتيادية للحمى الصفراء هي البعوض. وقد تبين أن الحشرات الناقلة الأخرى مثل الرمل الطائر، بعوض الخيول، والقراد الشائع تنقل الحمى الصفراء أيضاً. ويصاب البعوض عندما يتغذى على القروء المصابة. وعندما يعض البعوض مضيفاً آخر، مثل الإنسان، ينتقل الفيروس من لعاب البعوض إلى المضيف الجديد. وعندما يعود الإنسان المصاب إلى المدن، ينتشر الفيروس في المناطق المدنية. وبسبب دورة حياة البعوض، فإن

حدوث الحمى الصفراء تتشابه في الأشهر الممطرة، حيث ترتفع درجة الحرارة والرطوبة. وفي أفريقيا، ترتفع نسبة حدوث المرض في نهاية الفصول الممطرة.

التظاهرات السريرية

تبلغ فترة حضانة المرض حوالي ٣-٦ أيام. ولا يوجد أعراض نوعية خلال مدة الحضانة. وبعد انتهاء مدة الحضانة، تتميز الحمى النزفية ببداة مفاجئ لارتفاع في درجة الحرارة، بطء قلب تناقضي (علامة فاجيتز faget's sign) وصداع. وفي الحالات الشديدة، يتطور لدى المريض يرقان ونزف. أما الموجودة النموذجية في الحمى الصفراء فهي الإقياءات السوداء (الإقياء الدموي hematemesis). توجد ثلاث مراحل للحمى النزفية: الغزو، الخمود، والمرحلة السمية.

مرحلة الغزو invasion: تستمر فترة الغزو حوالي ٢-٥ أيام وتبدأ بارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة حوالي ١٠٢ إلى ١٠٤ فهرنهايت (٣٩ إلى ٤٠ درجة مئوية). تتضمن الأعراض الأخرى احمرار الوجه، احتقاناً في ملتحمه العين، غثياناً، إقياءاً، ألماً شرسوفياً (ألم في رأس المعدة)، صداعاً، ألماً عضلياً (وخاصة في الرقبة، الظهر، والطرفين السفليين)، إعياءاً، تلملاً، وسرعة التهيج. وتختفي الأعراض في الحالات المتوسطة من الحمى النزفية.

مرحلة الخمود remission: تنخفض درجة الحرارة فجأة ويشعر المريض بوضع أفضل خلال مرحلة الخمود. وفي هذه المرحلة، يعيد الفيروس استنساخ نفسه مرة أخرى. وقد تستمر هذه المرحلة من عدة ساعات إلى عدة أيام.

المرحلة السمية intoxication: يعود ارتفاع درجة الحرارة ويطء ضربات القلب إلى الظهور مرة أخرى خلال المرحلة السمية. تستمر هذه المرحلة حوالي ٣-٩ أيام. وتتصف هذه المرحلة بأعراض مميزة: يرقان، إقياءات دموية، وقصور كلوي. وتتضمن الأعراض الأخرى للحمى النزفية: نزف الأغشية المخاطية، ثمثات،

كدمات، خمولاً، وتخليطاً ذهنياً. وقد يحدث لدى المريض براز أسود، رعاف، نزف رحمي غير منتظم metrorrhagia، إقياءات دموية، تجفاف، صدمة، انخفاض في درجة الحرارة، نقص سكر، وفواق مستمر. وفي المراحل النهائية، قد يسبب المرض اختلاجات، سبات، وموت أيضاً. تبلغ نسبة الوفيات في الحمى النزفية حوالي ١٠٪. وقد تصل في الأوبئة إلى ٥٠٪.

التشخيص

إن الحالات البسيطة من الحمى النزفية ليست نوعية بالشكل الكافي وبالتالي لا يمكن تمييزها عن حالات متعددة أخرى. أما الحالات الشديدة فيمكن أن تلتبس مع أمراض أخرى والتي يمكن أن تسبب أيضاً يرقاناً، ومنها التهاب الكبد الفيروسي، الملاريا، الحمى التيفية، حمى Q، فيروسات الحمى النزفية الأخرى، التيفوس، وغيرها. تتضمن الاختبارات التشخيصية للحمى النزفية اختبار الأجسام المضادة، اختبار مولد الضد، وعزل الفيروس وفحصه. ويتضمن اختبار الأجسام المضادة اختبار تثبيط التراص الدموي، تثبيت المتممة، وتعطيل الأجسام المضادة، والذي يظهر بعد سبعة أيام على بدء الأعراض. يمكن لاختبار تفاعل التآلق المناعي غير المباشر أن يكشف الأجسام المضادة عند ظهورها. ويمكن لاختبار ELISA أن يكشف مولدات الضد، حتى في العينات التي تم التعامل معها بشكل سيئ أو الملوثة. يكشف اختبار RT-PCR مورثات الفيروس في المصل. كما يمكن لنتائج الفحوص المخبرية أن تُظهر نقصاً في الكريات البيضاء ونقصاً في الصفائح الدموية. قد يتناول زمن التخثر، مع زيادة زمن البروثرومين وبعض مظاهر اعتلال التخثر داخل الأوعية المنتشر وذلك في الحالات الشديدة. ويقل في الحالات الشديدة اضطراب عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين ك، ويحدث اضطراب وظيفة الصفائح، وقد يعكس ارتفاع البيليروبين البسيط وجود نخر كبدي حاد.

المعالجة

إن معالجة الحمى النزفية داعمة عموماً. يجب مراقبة السوائل بشكل حذر للحفاظ على حجم دموي كاف. وقد يكون نقل الدم ضرورياً.

الوقاية

كما ذكر، قد يوفر التعرض السابق للمرض أو الإصابة بحمى الضنك بعض الحماية من الإصابة بالحمى النزفية. وبشكل مشابه، توفر الإصابة بحمى فيروس ويسلسبرون وفيروس زيكا القردة بعض الحماية من الإصابة بالحمى الصفراء. يؤمن لقاح ١٧ د / 17D الحماية من الإصابة لحوالي عشر سنوات. ويتصف هذا اللقاح بقلّة التأثيرات الجانبية، وتتضمن الصداع، آلاماً عضلية، وأعراضاً بسيطة أخرى. ويعتبر هذا اللقاح مناسباً للفئات التالية من المرضى:

- الرضع أقل من ستة أشهر (الرضع لديهم احتمال كبير لحدوث التهاب دماغ فيروسي)
- النساء الحوامل (يمكن لفيروس اللقاح الحي أن يعبر المشيمة)
- المرضى الذين لديهم فرط حساسية من البيض (تمت زراعة الفيروس في البيض)
- المرضى بنقص المناعة (يوجد زيادة خطورة حدوث التأثيرات الجانبية)

السلامة البيولوجية

لا توجد حالات تثبت إمكانية انتقال الفيروسات المصفرة من إنسان إلى إنسان أو انتشار هذه الفيروسات داخل المشافي. وبالرغم من ذلك، فقد وثقت حالات إصابة بالفيروس بين موظفي المختبرات أثناء القيام بزراعة الفيروس. وكان من الواضح أن هذه الإصابات نجمت عن استنشاق الرذاذ الناجم عن أوساط الزرع^٤ وقد تم تلخيص معلومات السلامة البيولوجية للحمى النزفية في الجدول رقم ١١-٨.

الجدول رقم (١١-٨). الحماية ضد الحمى الصفراء.

متطلبات التثبيت	عوامل إزالة التلوث	متطلبات الحماية الشخصية
التسخين إلى درجة حرارة ٢١٢ فهرنهايت (١٠٠ مئوية) لأكثر من ١٠ دقائق	المطهرات الشائعة إيتانول ٧٠٪ المحاليل ناقصة الكلور	تتم الحماية التنفسية عن طريق قناع NIOSH N95 مناسب أو أية وسيلة أفضل لو كان هناك احتمال وجود رذاذ.
التجارية مثل مواد مبيضة ١٪ غلو تارالدهيد ٢٪	ارتداء القفازات والملابس الواقية (تحكم عند المعصم). وهذا هو الحد الأدنى من تدابير الوقاية. غسل اليدين، باستخدام العوامل المضادة للجراثيم، بعد نزع القفازات.	
	الالتزام بالاحتياطات الوقائية تجاه المفرزات. إزالة تلوث الأشياء الملوثة قبل التخلص منها. التخلص من الأشياء الملوثة بواسطة التعقيم بالبخار، بالحرق، أو التطهير الكيميائي.	

المصدر: الأكاديمية الأمريكية لجراحي العظام، ستيوارت، نيكسون المرشد في إصابات أسلحة الإصابات الكبيرة. الناشر جونز وبارتل، بوسطن ٢٠٠٣.

التهديد

كما هو الحال بالنسبة لحمى الوادي المتصدع، أصبح خطر الإصابة بالفيروسات المصفرة الموجودة في الطبيعة قائماً بشكل نظري وذلك بعد إصابة المفصليات المحلية الناقلة للمرض بسبب حادث إرهابي. يلخص الجدول رقم (١١-٩) المعلومات العامة عن الحمى الصفراء والفيروسات المصفرة الأخرى، والتي سيتم مناقشتها لاحقاً.

الجدول رقم (١١-٩). ملخص عن الفيروسات المصفرة.

الفيروس	المرض	مدة الحضانة	المكان	نسبة الوفيات	المعالجة المتوفرة
الحمى الصفراء	الحمى الصفراء	٦-٣ أيام	أفريقيا وأمريكا الجنوبية	٥-٢٠٪	لا تتوفر معالجة معتمدة. يتوفر لقاح ممتاز
حمى الضنك	حمى الضنك النزفية/ متلازمة الصدمة الضنكية	٣-١٦ يوماً	في جميع مناطق العالم الاستوائية وشبه الاستوائية	١٪	لا تتوفر معالجة معتمدة. معالجة نقص السوائل أساسية جداً بسبب وجود التسرب الوعائي الشديد.
فيروس مرض غابات كياسنور	مرض غابات كياسنور	٣-٨ أيام	الهند (ولاية ميسوري)	٥٪	لا تتوفر معالجة معتمدة. أنتجت الهند لقاحاً
فيروس حمى أومسك النزفية	حمى أومسك النزفية	٣-٩ أيام	غرب سيبيريا	٥-١٠٪	لا تتوفر معالجة معتمدة.
فيروس غرب النيل	فيروس غرب النيل	٥-١٥ يوماً	يتنشر حول العالم	أقل من ١٪	لا تتوفر معالجة معتمدة.

الفيروسات المصفرة: حمى الضنك Dengue Falviruses:

نوع آخر من الفيروسات المصفرة تسبب حمى الضنك. وهناك أربعة أنماط من

حمى الضنك.

التاريخ

وصفت حمى الضنك النزفية ومتلازمة الضنك النزفية dengue shock

(syndromw (DDS لأول مرة في عام ١٩٤٥ في جنوب شرق آسيا. وقد انتشرت حمى

الضنك النزفية من جنوب شرق آسيا إلى الأمريكتين، الصين، والشرق الأوسط.

الانتشار

تعد حمى الضنك أكثر إنتانات الفيروسات المصفرة شيوعاً في البشر. وبالفعل، يصل معدل الإنتان في بعض أجزاء من جنوب غرب آسيا، إلى ١٠-٢٠٪ من السكان.^{٥٥} وهناك ما يقرب من ١٠٠ مليون إصابة من حمى الضنك سنوياً. يعتبر المرض واسع الانتشار ويحدث في كل المناطق الاستوائية التي يوجد فيها البعوض المصري المزعج. وتحدث حمى الضنك على مدار العام، مع زيادة ملحوظة في الفصول الممطرة. ظهرت حمى الضنك بشكل نادر في الولايات المتحدة منذ أربعينيات القرن الماضي.^{٥٦} لكنها لا تزال تشكل تهديداً، لأن البعوض الناقل لحمى الضنك ينتشر بكثرة في الولايات المتحدة الأمريكية، لا سيما في الولايات المحاذية لخليج المكسيك.

التظاهرات السريرية

تتميز حمى الضنك بأربع تظاهرات غير نوعية وهي: مرض حموي، حمى الضنك النموذجية، حمى الضنك النزفية، ومتلازمة الصدمة الضنكية. ويوجد العديد من متلازمات حمى الضنك الأخرى. وبالرغم من أن بعض علماء الأوبئة اعتبروا من وجهة نظرهم أن حمى الضنك تضم أربعة أمراض منفصلة، إلا أن الطبيب يرى مرضاً واحداً بأربعة مظاهر مختلفة. ولأن هناك أربعة أنماط من حمى الضنك، فقد تحدث العديد من الإنتانات المتتالية.^{٥٧} تعتبر حمى الضنك المترافقة بأعراض شائعة إلى حد بعيد في النوبة الأولى والثانية منه. بينما تميل الإنتانات اللاحقة لأن تكون بسيطة أو غير عرضية.

تتراوح مدة الحضانة في حمى الضنك من ٢-١٤ يوماً. ولا يشكو المريض عادة من أعراض في مدة الحضانة. وبعد مدة الحضانة، قد يتطور لدى المريض مرض حموي بسيط لا يمكن تمييزه أو مرض حموي شديد وحمى نزفية مميّته. خلال هذا الوقت، قد يتطور لدى المريض أيضاً تحول مصلي seroconversion (تطور أجسام مضادة في الدم).

الداء الحموي غير النوعي يبدأ المرض فجأة بارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة وعروءات، صداع، ألم في الظهر، نقص شهية، وغثيان.^{٥٨} وغالباً ما يتذكر المريض اللحظة الأولى التي بدأت فيها الأعراض.^{٥٩} بما في ذلك ارتفاع درجة الحرارة، توعك، وطفح حطاطي واضح يشبه إلى حد بعيد الطفح الذي يظهر في الأمراض الأقل فتكاً. وقد لا يطلب هؤلاء المرضى المشورة الطبية أبداً. حمى الضنك التقليدية تبدو على شكل مرض شديد وقد يظهر المريض عاجزاً. ويتطور ارتفاع شديد في درجة الحرارة وعروءات. وقد يسبق ارتفاع الحرارة تبقع أحمر معمم في الجلد. وفي هذا الوقت، قد يعاني المريض من صداع شديد أمام وخلف المقلة، آلام عضلية معممة (وبشكل خاص أسفل الظهر، الذراعين، والساقين)، آلام مفصلية arthralgia (لاسيما في الكتفين والركبتين)، ضعف شديد، ونقص شهية. أما الموجودات السريرية فتتضمن أيضاً احتقاناً في الوجه، ألماً في الحلق، سعالاً، التهاب ملتحمة العين، ونبضاً بطيئاً لا يتناسب مع الارتفاع الحاصل في درجة الحرارة. تتوقف الحرارة في اليوم ٣-٥ ويتوافق ذلك بطفح حطاطي معمم، يشبه طفح الحصبة في الجذع. ويتنشر هذا الطفح للوجه والأطراف وقد يكون حارقاً أو حاكاً بشدة. وغالباً ما يعف الطفح عن الأخصمين والراحتين. وقد يحدث توسف في الجلد خلال فترة الشفاء. قد يحدث النزف في الوقت الذي تنخفض فيه الحرارة. وفي الحالات البسيطة، قد يكون النزف عبارة عن نمشات، فرفريات، نزف من اللثة والأنف، نزف مهبلي، ونزف من السبيل المعدي المعوي. وقد يحدث لدى مرضى حمى الضنك التقليدية نزف معدي معوي مهدد للحياة.^{٦٠} يكون المرض أبسط في الأطفال الأصغر عمراً.^{٦١} لاسيما حديثي الولادة، ومع ذلك فإن حمى الضنك تتفاوت في شدتها وقد تكون مميتة. وقد تم توثيق حدوث الاختلاج الحروري لدى الأطفال المصابين بهذا المرض.^{٦٢} ويشاهد ارتفاع الحرارة غير المترافق مع تسرع

القلب بشكل أكثر تكراراً لدى الأطفال أكثر من الكهول. وتحدث النقاهاة في الأطفال عادة بدون اختلاطات.

حمى الضنك النزفية ومتلازمة الضنك النزفية

وهما الشكلاان الأكثر شدة من حمى الضنك ، وقد وصفا لأول مرة في أوائل الخمسينيات. بالتعريف ، تتوافق حمى الضنك النزفية بارتفاع في درجة الحرارة ونقص في تعداد الصفيحات الدموية وتكثف في الدم.^{٦٣} وقد أضيف لمتلازمة الضنك النزفية هبوط في ضغط الدم وصدمة شديدة. كما هو الحال في حمى الضنك التقليدية ، تبدأ حمى الضنك النزفية بارتفاع في درجة الحرارة. ويبدو المرض في حالة مشابهة لحمى الضنك التقليدية حتى اليوم ٢-٥ ، حيث تبدأ الأعراض الأكثر شدة بالظهور. قد يشكو مرضى حمى الضنك النزفية من ألم في الربع العلوي الأيمن من البطن وألم بطني معمم. وقد يظهر التصوير بالأشعة الصوتية sonography تجمع للسوائل في البريتوان ، مما قد يشير لوجود التهاب مرارة لاحصوي acalculous cholecystitis. يمكن أن تكون المظاهر النزفية بسيطة أو تطغى على الحالة السريرية لهؤلاء المرضى. وتحدث المظاهر النزفية الكبرى في حوالي ١٠ - ٢٥٪ من المرضى المصابين. وفي الحالات الأبسط ، تكون هذه الأعراض عبارة عن نمشات ، فرفريات ، نزف من اللثة أو من الأنف ، نزف مهبلي ، ونزف معدي معوي. وقد تحدث كدمات ، انصباب في الجنب ، وهبوط في ضغط الدم ، (اللوحة الملونة ١١-٦ أ وب تظهر اللوحة " أ " صورة صدر شعاعية مع انصباب جنب واضح ، وتظهر الصورة " ب " صوراً شعاعية بفواصل أربعة أيام لطفل صغير مصاب. لاحظ انصباب الجنب الواسع والناجم عن تسرب البلازما). قد يحدث تسرب البلازما الكتلي إلى الحيز الخلالي والمصلي خلال ١٢ - ٤٨ ساعة. وخلال هذه الفترة يحدث لدى المريض أكثر الأعراض خطورة وأكثرها فتكاً. قد يؤدي تسرب البلازما إلى وذمة ، تكثف في الدم ، ونقص في ألبومين الدم hypoalbuminemia.^{٦٤،٦٥}

يمكن أن تتطور متلازمة الصدمة الضنكية لدى مرضى حمى الضنك النزفية أيضاً. وتحدث متلازمة الصدمة الضنكية عندما يتطور لدى المريض قصور دوراني، بما في ذلك نقص في ضغط النبض (الأقل من ٢٠ ملمز)، هبوط في ضغط الدم، أو صدمة. وقد يتطور القصور الدوراني إلى الموت خلال ١٢ إلى ٢٤ ساعة. وقد تكون فترة الصدمة قصيرة وقد تتكرر. وفي حال تكررت الصدمة لدى المريض، فإن الإنذار يكون سيئاً.^{٦٦} لقد وصفت منظمة الصحة العالمية العلامات المندرة لمتلازمة الصدمة الضنكية:

سريرياً

- ألم بطن شديد.
- إقياءات لفترة طويلة أو إقياءات كتلية.
- تغير مفاجئ من ارتفاع في درجة الحرارة إلى نقص في درجة الحرارة، في وقت حدوث الإغماء.
- تبدل في مستوى الوعي (بما في ذلك التهيج والحمول).

- الصدمة.

مخبرياً

- ارتفاع تدريجي بالهيماتوكريت.
- انخفاض تدريجي في تعداد الصفيحات الدموية.

التشخيص

تشخص حمى الضنك سريرياً. ويكون البدء المفاجئ للآلام العضلية مشابهاً للآلام العضلية التي تشاهد في الأنفلونزا. ويشابه الطفح الجلدي ذلك الطفح الذي يحدث في الحصبة الألمانية، الحصبة، وانسمام الدم بالسحائيات meningococemia. ويكون الصداع، وانحطاط الجسم، وبطء القلب التناقضي مشابهاً لما يحدث في الحمى

التيفية وتشابه العرواءات التي تسبق هذا الإنتان، العرواءات التي تشاهد في الملاريا. يمكن إجراء زرع فيروس حمى الضنك في أوساط خلايا البعوض. ويمكن تشخيص الإصابة بحمى الضنك بالاختبارات المصلية أو باختبار ELISA IgM بعد حوالي خمسة أيام من المرض. تمتلك جميع الفيروسات المصفرة، بما فيها فيروس الحمى الصفراء، فيروس التهاب الدماغ الياباني، فيروس التهاب الدماغ لسانت لويس، فيروس غرب النيل، فيروس التهاب دماغ وادي مورري، فيروس مرض غابات كيسانور، وفيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد كلها تمتلك غلاًفاً بروتينياً مشتركاً وتفاعلاً تصاليفياً في الاختبارات المصلية. مما يجعل التشخيص الجازم للإصابة بالفيروسات المصفرة أمراً صعباً بالاختبارات المصلية. ويمكن تحديد النمط المصلي باستخدام أجسام مضادة ذات نمط مصلي محدد. وقد يدل نقص تعداد الصفيحات الدموية، وارتفاع الهيماتوكريت، على حدوث حمى الضنك النزفية وربما متلازمة الصدمة الضنكية. قد يكون اختبار الرباط الضاغط مفيداً في التشخيص (اللوحة الملونة ١١-٧) وتظهر إيجابية اختبار الرباط الضاغط). ويجب ملاحظة أن هذا الاختبار ليس نوعياً لحمى الضنك. ويكون إيجابياً في أكثر من ٥٠٪ من مرضى حمى الضنك النزفية.

الطريقة

يتم نفخ كم جهاز قياس ضغط الدم إلى مستوى ضغط الدم الوسطى (متوسط الضغط الانقباضي والانساطي) في طرف المريض لمدة خمس دقائق أو حتى يصبح الاختبار إيجابياً تفسير النتائج: يكون الاختبار إيجابياً عند ظهور ثلاث نمشات أو أكثر في ١ سم^٢ أو عشرين نمشة في الإنش المربع، فقد لا يكون الاختبار إيجابياً لو كان المريض في حالة صدمة شديدة

المعالجة

لا تتوفر معالجة فعالة لحمى الضنك. ولا يوفر الريبافيرين أية فعالية ضد الفيروسات المصفرة. ومع ذلك، لا يحتاج معظم المرضى للعلاج داخل المشفى.^{٦٧} تعتبر المعالجة بشكل كامل معالجة داعمة وتتضمن تعويض الحجم والمعالجة العرضية. يعتمد إنذار حمى الضنك النزفية ومتلازمة الصدمة الضنكية على تشخيص ومعالجة الصدمة الباكر. وقد يتطلب تسرب البلازما الكبير إلى الحيز الخلاقي والمصلي، تعويض كبير للسوائل يعادل النقص الحاصل. وبشكل عام، يعطى ١٠-٢٠ مل/كغ من السوائل تسريباً سريعاً كل ٣٠ - ٦٠ دقيقة وذلك اعتماداً على العلامات الحيوية. وتعتبر هذه الجرعة مناسبة تماماً للأطفال وكذلك للكهول. ويجب اعتبار المريض في حالة صحية حرجة إذا احتاج لأكثر من ٦٠ مل/كغ تسريباً سريعاً ولم ينجح ذلك في تحسين الحالة الحرجة للمريض أو في حال استمرت هذه الحالة بالتدهور. وفي حال استمرار خسارة البلازما فقد يحتاج المريض لإعطائه المحاليل الغروانية بدلاً من المحاليل البلورية. يجب مراقبة العلامات الحيوية والتناج البولي للمرضى الذين هم في حالة حرجة في كل ساعة على الأقل. ويجب مراقبة هيماتوكريت الدم كل ساعتين إلى أربع ساعات. وفي حال نقص الهيماتوكريت لدى بعض المرضى فقد يستفيد هؤلاء من نقل الدم، في حال توفره. وقد يؤدي إعطاء السوائل لمرضى الحالات الحرجة إلى تطور قصور قلب احتقاني حاد لديهم، ذلك أن هذه السوائل التي تعطى للحفاظ على ضغط الدم تبدأ بالتجمع بعد ٢٤-٤٨ ساعة. ولذلك يجب إنقاص السوائل الوريدية عند استقرار العلامات الحيوية للمريض وبفواصل زمنية كل ساعة إلى ساعتين وذلك لتجنب حدوث الزيادة في حجم السوائل hypervolemia وقصور القلب الاحتقاني الحاد. وبالرغم من كل هذه الاحتياطات، فقد يحتاج بعض المرضى للمدرات البولية ومعالجة هجومية أكثر في تدبير قصور القلب الاحتقاني. يجب تجنب الأسبرين ومضادات

الالتهاب غير الستيروئيدية وذلك لأنها تزيد احتمال حدوث الاختلاطات النزفية. وقد نُصح بإعطاء الستيروئيدات لكن لا يوجد فائدة مثبتة لها.

الوقاية

إن تدابير الحماية الشخصية التي تتخذ لتجنب عضات البعوض وتدابير الصحة العامة التي تتخذ للقضاء على مناطق تكاثر البعوض هي الإجراء الوحيد المتوفر حالياً للوقاية من حمى الضنك. ولم يثبت أية فعالية للريبافيرين في الوقاية من الفيروسات المصفرة. يوجد هناك لقاح في طور التطوير.^{٦٨،٦٩}

السلامة البيولوجية

تولد الإصابة بفيروس حمى الضنك مناعة نوعية مدى الحياة لذلك النوع من الإصابة. وهناك مناعة متصالبة تستمر من ٢-١٢ شهراً، ويمكن من الناحية النظرية أن يصاب الأفراد بالأنماط المصلية الأربعة لحمى الضنك. بما أن الإصابة بحمى الضنك تحدث بشكل طبيعي، فإن انتقال حمى الضنك يحتاج للبعوض كناقل. وليس من الضروري إجراء العزل للمرضى المصابين بحمى الضنك. وبالرغم من ذلك، ولأن التشخيص قد يختلط مع الحمات النزفية الأخرى، يجب معالجة هؤلاء المرضى مع إجراءات عزل صارمة إلى أن يتم إثبات التشخيص. يلخص الجدول رقم (١١-١٠) معلومات السلامة البيولوجية الخاصة بحمى الضنك.

الجدول رقم (١١ - ١٠). الحماية من حمى الضنك.

متطلبات الحماية الشخصية	عوامل إزالة التلوث	متطلبات التثبيت
NIOSH N95 تتم الحماية التنفسية عن طريق قناع مناسب أو أية وسيلة أفضل.	المطهرات الشائعة إيتانول ٧٠٪	التسخين إلى درجة حرارة ٢١٢ فهرنهايت (١٠٠)
ارتداء القفازات والملابس الواقية (تحكم عند المعصم).	مواد مبيضة ١٪	مئوية) لأكثر من ١٠ دقائق
غسل اليدين، باستخدام العوامل المضادة للجراثيم، بعد نزع القفازات.	غلو تارالدهيد ٢٪	Ph منخفض
الالتزام بالاحتياطات الوقائية تجاه المفترسات.		
إزالة تلوث الأشياء الملوثة قبل التخلص منها.		
التخلص من الأشياء الملوثة بواسطة التعقيم بالبخار، بالحرق، أو التطهير الكيميائي.		

المصدر: الأكاديمية الأمريكية لجراحي العظام، ستوارت، نيكسون المرشد في إصابات أسلحة الإصابات الكبيرة. الناشر جونز وبارتل، بوسطن ٢٠٠٣.

التهديد

لقد استُبعدت حمى الضنك كسلاح إرهابي من قبل فريق عمل مركز مكافحة الأمراض المسؤول عن الدفاع المدني البيولوجي، ذلك لأن حمى الضنك لا تنتقل عن طريق جزيئات الرذاذ الصغيرة، ونادراً ما تسبب حمى الضنك الأولية حمى نزفية فيروسية.^{٧٠} قد يكون ذلك تفاعلاً مفرطاً، فالمرض يستوطن في أجزاء كبيرة من العالم والتي لا تتعاطف دائماً مع الولايات المتحدة الأمريكية. ولأن البعوض الناقل لحمى الضنك ينتشر على شكل واسع ومتفرق في الولايات المتحدة، فإن حادثاً إرهابياً بيولوجياً بحمى الضنك، قد يشكل خطراً مستمراً، عندما يحدث في المكان والفصل المناسبين. لقد استخدمت الحشرات المصابة كناقل للمرض وبنسبة نجاح متوسطة من قبل وحدة الجيش الياباني ٧٣١ وذلك في الحرب العالمية الثانية. كما أنه من الممكن

الحصول على حمى الضنك بسهولة ونشرها بسهولة نسبية وذلك من خلال التقنيات المتوفرة منذ العام ١٩٤٤م. وبما أن حمى الضنك شائعة جداً في العديد من الأماكن حول العالم وقد تم توثيقها في الولايات المتحدة، فإن حدوث إصابة وحيدة يجب أن يزيد الشك بوجود حادث إرهابي بيولوجي فقط عند حدوث هذه الإصابة في ظروف لا تتناسب مع المرض. وفي حال كان المريض قد سافر مؤخراً إلى تكساس، لويزيانا، أو إلى الحدود الجنوبية للولايات المتحدة الأمريكية، فمن المحتمل جداً أن تكون الإصابة طبيعية. وفي حال حدوث العديد من الإصابات بحمى الضنك في منطقة صغيرة فعلى الممارس أن يشك بقوة بعمل إرهابي بيولوجي.

فيروسات هانتا Hantaviruses

تتتمي فيروسات هانتا إلى عائلة فيروسات البنيا. وقد قسمت هذه الفيروسات إلى فيروسات هانتا العالم القديم (مثل فيروس هانتان hantaan الكوري النموذجي)، وفيروسات هانتا العالم الجديد. تحمل القوارض كلا النوعين. وينتشر في العالم الكثير من فيروسات هانتا، مسببة متلازمتين أساسيتين: حمى نزفية مع متلازمة كلوية ومتلازمة فيروس هانتا الرئوية.

التاريخ

أكدت التقارير الحديثة من الأرجنتين خطورة الانتقال الثانوي لمتلازمة فيروس هانتا الرئوية واستشهدت بـ ١٥ حالة أدت إلى ٨ حالات وفاة.^{٧١} وفي الجنوب الغربي من الولايات المتحدة، كان فيروس سن تومبري، وهو فيروس غير مكتشف سابقاً من فيروسات هانتا، كان سبباً في جائحة متلازمة فيروس هانتا الرئوية hantavirus pulmonary syndrome المميتة بشدة وذلك في العام ١٩٩٣م.

الانتشار

حدثت أوبئة وإصابات فردية وتراقت بالعديد من الأمراض نتيجة فيروس هانتا منذ عام ١٩٣٠م وذلك في اسكندنافيا والجزء الشمالي الغربي من آسيا. وقد تم توثيق أول حالة عزل لفيروس هانتا في كوريا الجنوبية في عام ١٩٧٨م. وقد أصيب آلاف الجنود بفيروس هانتا خلال الحرب الكورية. وفي الولايات المتحدة تم عزل فيروسات هانتا من القوارض. ولم يتم توثيق حالات حادة من المرض في نصف الكرة الأرضية الغربي حتى عام ١٩٩٣م.

التظاهرات السريرية

تبلغ فترة حضانة الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية حوالي أسبوعان. وبعد مدة الحضانة، تتراوح شدة المرض من مرض بسيط جداً إلى مرض شديد، وتترافق معظم الحالات الشديدة بقصور كلوي. ويمكن لفيروس هانتا أن يسبب طفحاً وصفيماً مع اندفاع جلدي نمشي حول العنق وفي المثلث الإبطي الأمامي والخلفي، الذراعين، وفي الجذع. وغالباً ما يشاهد احمرار في الرأس يشبه حروق الشمس، وكذلك في الرقبة، أعلى الصدر، والظهر. وقد يترافق ذلك بوذمة في الوجه. وقد يحدث نزف شديد في مخاطية الفم وفي ملتحمة العين. يبدأ المرض عادة بصداع، توعك، ألم عضلي، وارتفاع في درجة الحرارة. وتتطور الأعراض لإقياء، آلام في البطن، وآلام أسفل الظهر. ويظهر طفح جلدي حول الجذع والوجه يختفي بالضغط عليه. وقد تشاهد نمشات في الطفح والحنك أيضاً. تستمر فترة الترفع الحاروري ٣-٧ أيام. وفي نهاية هذه الفترة، يتطور لدى الكثير من المرضى انخفاض في الضغط الشرياني وصدمة. وقد تترافق فترة الترفع الحاروري باعتلال تخثري منتشر داخل الأوعية وزيادة الميل للنزف. ويحدث القصور الكلوي وشح البول في نسبة تصل لـ ٧٠٪ من المرضى. وقد يحتاج هؤلاء المرضى إلى الغسيل الكلوي. بعد فترة الترفع الحاروري، قد يحدث لدى المريض

إدرار بولي duresis غزير (زيادة كمية البول المطروحة). يمكن أن تؤدي خسارة السوائل إلى انخفاض في الضغط الشرياني مهدد للحياة واضطرابات في شوارد الدم. وتتضمن الاختلاطات الإضافية وذمة الرئة، حوادث وعائية دماغية، نزفاً، وحماساً. وتبلغ إجمالي نسبة الوفيات في هذا المرض حوالي ٥ - ٧٪، لكن هذه النسبة كانت ١٥٪ خلال الحرب الكورية. تنتج الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية عن أربع سلالات من فيروس هانتا. ينتج المرض الأكثر شدة عن فيروس هانتان، وقد انتشر هذا الفيروس عبر الشرق الأقصى، وغرب روسيا، وكذلك يترافق فيروس دوبرافا مع حالات شديدة من المرض، وقد شوهد هذا الفيروس أيضاً في دول البلقان. يترافق فيروس سيؤول بحالات بسيطة من المرض، والذي كان قد انتشر حول العالم. كما تترافق الحالات الأخف من المرض مع فيروس بومالا، الذي وجد في اسكندنافيا، غرب روسيا، وأوروبا. تنتشر الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية بواسطة الرذاذ الناجم عن روث القوارض المصابة. ويصل المرض إلى معدلات الذروة عندما تكون كثافة القوارض وتكاثرها في أوجه، ويكون ذلك في تشرين الثاني وكانون الأول. يمكن أن يحدث حتى ١٠٠٠٠٠ إصابة طبيعية من الإصابة بالحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية في كل عام. ويحدث معظمها في الصين.

التشخيص

يمكن تشخيص الإثنتان الناجمة عن فيروس هانتا وفيروس الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية عن طريق الزرع، كشف IgM ب ELISA، معايرة الأجسام المضادة بالفلورويسين المناعي (التألق المناعي)، أو بواسطة المعايرة المناعية الشعاعية. تنجم الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية عن فيروس هانتا والذي يصعب زرعه ومن المتوقع أن تصبح تقنية تفاعل سلسلة البلمرة متوفرة في وقت قريب من أجل هذه

الفيروسات. وتتضمن الموجودات المخبرية زيادة تعداد الكريات البيضاء، نقص الصفيحات الدموية، وبيلة بروتينية.

المعالجة

لقد عولجت إبتانات فيروس هانتا بالريبافيرين بشكليته الوريدي والعموي بنجاح. ولذلك، يوصى بالريبافيرين كمعالجة محتملة للفيروسات الرملية وفيروسات البنيا الأخرى. ويكون الريبافيرين أكثر فعالية في حال البدء به في مرحلة باكراً من المرض. يجب إعطاء الريبافيرين لمرضى الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية. إن جرعة التحميل الموصى بها هي ٣٣ مغ/كغ، تتبع بجرعة ١٦ مغ/كغ كل ٦ ساعات ولمدة ٤ أيام، وبعد ذلك ٨ مغ/كغ كل ثماني ساعات ولمدة ٣ أيام.^{٧٢،٧٣} إن المعالجات الأخرى داعمة عموماً. من المهم تجنب إعطاء السوائل الوريدية غير الحكيم لتجنب حدوث وذمة الرئة. ومن المناسب إعطاء السوائل الغروانية ونقل الدم لعلاج الصدمة النزفية. وكذلك رافعات الضغط من أجل علاج انخفاض الضغط الشرياني. وقد يكون الغسيل الكلوي منقذاً للحياة في الحمى النزفية المترافقة بمتلازمة كلوية.

الوقاية

قد يكون الريبافيرين مناسباً من أجل الوقاية بعد التعرض للإصابة. ومع ذلك لا توجد دراسات منظمة بهذا الشأن. وقد تم تطوير لقاح الحمى النزفية المترافقة مع المتلازمة الكلوية والناجمة عن فيروس هانتان، لكن لا يتوفر هذا اللقاح تجارياً. وفي حال انتشار الفيروس بواسطة القوارض، يجب العمل على الحد من أعداد هذه القوارض وتجنب التماس معها. وفي حال راجع المرضى المصابون بهذا المرض قسم الطوارئ بعد مضي وقت على إصابتهم، فمن غير المحتمل أن تكون إجراءات إزالة التلوث أو العزل ذات فائدة. وكما هو الحال دائماً، فمن المناسب عزل المريض المصاب بالحمى النزفية إلى أن يتم تحديد نوع الفيروس.

السلامة البيولوجية

تم تلخيص معلومات السلامة الحيوية لفيروس هانتا في الجدول رقم (١١-١١). إن معلومات السلامة البيولوجية الخاصة بفيروس الحمى النزفية المترافقة بالمتلازمة الكلوية هي نفس معلومات السلامة البيولوجية الخاصة بفيروسات هانتا الأخرى. يلخص الجدول رقم (١١-١٢). معلومات عامة عن فيروسات هانتا.

الجدول رقم (١١-١١). الحماية من فيروسات هانتا.

متطلبات التثبيط	عوامل إزالة التلوث	متطلبات الحماية الشخصية
التسخين إلى درجة حرارة ٢١٢ فهرنهايت (١٠٠ °C) لمدة ١٠ دقائق	مواد مبيضة ١٪ حمض البيروكسي ١٪ فورمالديهايد أكسيد الإيثيلين	تتم الحماية التنفسية عن طريق قناع NIOSH N95 مناسب أو أية وسيلة أفضل. ارتداء القفازات والملابس الواقية (ترتبط عند المعصم).
الأشعة فوق البنفسجية	التشعيع	غسل اليدين، باستخدام العوامل المضادة للجراثيم، بعد نزع القفازات. الالتزام بالاحتياطات الوقائية تجاه المفزرات. إزالة تلوث الأشياء الملوثة قبل التخلص منها. التخلص من الأشياء الملوثة بواسطة التعقيم بالبخار، بالحرق، أو التطهير الكيميائي.

المصدر: الأكاديمية الأمريكية لجراحي العظام، ستوارت، نيكسون المرشد في إصابات أسلحة الإصابات الكبيرة. الناشر جونز وبارتلت، بوسطن ٢٠٠٣.

الجدول رقم (١١-١٢). ملخص عن فيروسات هانتا.

المعالجة المتوفرة	نسبة الوفيات	المكان	مدة الحضانة	المرض	الفيروس
تعتبر المعالجة الداعمة بما فيها الغسيل الكلوي أمراً هاماً. قد يكون الريبافيرين الوريدي مفيداً.	٥ -	كل العالم	٩-٣٥	الحمى النزفية	هانتان
لا تتوفر معالجة معتمدة. العلاجات التجريبية كلها إما ثانوية وإما غير فعالة.	١٥٪	الأمريكتين	يوماً	مع المتلازمة الكلوية	دوبرافا، إلخ
المعالجة الداعمة في وحدة العناية المشددة لها أهمية خاصة.	٤٠٪	الأمريكتين	٧-٢٨	المتلازمة الرئوية لفيروس هانتا	سن نومبري لاغونا نيغرا أنديس إلخ

التهديد

لا تعتبر السلالات الآسيوية من فيروسات هانتا سلاحاً بيولوجياً محتملاً في الوقت الراهن. ولكن دائماً هناك احتمال لإعادة هندسة مورثات هذه العوامل.

الخلاصة

يعتبر العزل الوقائي إجراءً أساسياً عند التعامل مع مرض يمتلك إمراضية عالية مثل الحمى النزفية الفيروسيّة. يلخص الجدول رقم (١١-١٣) الحالات التي يجب فيها إجراء العزل الاحتياطي للحمى النزفية الفيروسيّة.

الجدول رقم (١١-١٣). الخطوط العامة في العزل الاحتياطي في حالات الحمى النزفية الفيروسيّة.

■ أي مريض يأتي بارتفاع في درجة الحرارة والعلامات النزفية التالية، بغض النظر عن وجود قصة تماس مع حالة مشتبهة:

- نزف من اللثة
- نزف من الأنف
- احمرار في العين
- نزف في الجلد
- دم في البراز أو براز أسود
- إقياءات دموية / أو

■ أي شخص حي أو ميت ولديه:

- قصة تماس مع مريض مشتبه بالإصابة بالحمى النزفية / و
- قصة ارتفاع في درجة الحرارة، مع/بدون علامات نزفية / أو

■ أي شخص ميت أو حي مع قصة ارتفاع في درجة الحرارة مع ثلاثة من الأعراض التالية:

- صداع
- إقياء
- فقدان الشهية
- إسهال
- ضعف أو تعب شديد
- ألم بطني
- آلام عضلية أو مفصلية معممة
- صعوبة في البلع
- صعوبة في التنفس
- فواق / أو

■ أي وفاة غير مفسرة في منطقة مشتبهة بالحمى النزفية

مأخوذ من: هندرسون دي أي، إنجليسي تي في، بارتلت جي جي، الجمرّة الخبيثة كسلاح بيولوجي: إدارة

الصحة العامة والطبية. جاما 405-2391: (18) 287; 2002.

المراجع

1. Alibek K, Handelman S: *Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World, Told From the Inside by the Man Who Ran It*. New York, NY, Random House, 1999.
2. Anonymous: Chemical and biological weapons: Possession and programs, past and present. Center for Nonproliferation Studies, November 2000, <http://cns.miis.edu/research/cbw/possess.htm> (accessed July 29, 2002).
3. Anonymous: A History of biological warfare. US Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, <http://www.au.af.mil/au/awc/awcgate/usamriid/bw-hist.htm> (accessed July 29, 2002).
4. Anonymous: Country overviews North Korea: Biologic. Nuclear Threat Initiative, April 2003, http://www.nti.org/e_research/profiles/NK/Biological (accessed June 7, 2003).
5. Kortpeter MG, Parer GW: Potential biological weapons threats. *Emerg Infect Dis* 1999;5:523-527.
6. Peters CJ: Are hemorrhagic fever viruses practical agents for biological terrorism? in Scheld WM, Graig WA, Hughes JM (eds): *Emerging Infections*, ed 4. Washington, DC, ASM Press, 2000.
7. Peters CJ: Are hemorrhagic fever viruses practical agents for biological terrorism? in Scheld WM, Graig WA, Hughes JM (eds): *Emerging Infections*, ed 4. Washington, DC, ASM Press, 2000.
8. Frame JD, Baldwin JM Jr, Gocke DJ, Troup JM: Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg* 1970;19(4):670-676.
9. McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES: A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987;155(3):437-444.
10. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al: Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1): S1-S7.
11. Harrison LH, Halsey NA, McKee KT Jr, et al: Clinical case definitions for Argentine hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1091-1094.
12. de Manzione N, Salas RA, Paredes H, et al: Venezuelan hemorrhagic fever: Clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26(2):308-313.
13. Vainrub B, Salas R: Latin American hemorrhagic fever. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8(1):47-59.
14. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987;155(3):445-455.
15. Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, McCormick JB: A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *BMJ* 1988;297(6648): 584-587.

16. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: Lassa fever: Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314(1):20-26.
17. Huggins JW: Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989;11(suppl 4):S750-S761.
18. Unknown: Lassa fever: Pathology and pathogenesis. McMaster University, <http://www.science.mcmaster.ca/Biology/Virology/18/Sixnin.htm> (accessed June 8, 2003).
19. Doyle TJ, Bryan RT, Peters CJ: Viral hemorrhagic fevers and hantavirus infections in the Americas. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12(1):95-110.
20. Anonymous: Fatal illnesses associated with a new world arenavirus—California, 1999-2000. *Morb Mortal Wkly Rcp* 2000;49(31):709-711.
21. Harrison LH, Halsey NA, McKee KT Jr, et al: Clinical case definitions for Argentine hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1091-1094.
22. de Manzione N, Salas RA, Paredes H, et al: Venezuelan hemorrhagic fever: Clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26(2):308-313.
23. Peters CJ, Buchmeier MJ, Rollin PE, Ksiazek TG: Arenaviruses, in Fields B, Knipe D, Howely P (eds): *Fields Virology*, ed 3. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1996, pp 1521-1551.
24. Enria D, Bowen MD, Mills JN, Shieh W, Bausch DG, Peters CJ: Arenavirus infections, in Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. New York, NY, WB Saunders, 1999, pp 1191-1212.
25. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: Medical and public health management. *JAMA* 2002;287(18):2391-2405.
26. Enria DA, Briggiler AM, Fernandez NJ, Levis SC, Maiztegui JI: Importance of dose of neutralising antibodies in treatment of Argentine haemorrhagic fever with immune plasma. *Lancet* 1984;2(8397):255-256.
27. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ: Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet* 1979;2(8154):1216-1217.
28. Jahrling PB: Viral hemorrhagic fevers, in Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (eds): *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Falls Church, VA, Office of the Surgeon General, Department of the Army, United States of America, 1997, pp 591-602.
29. Enria D, Bowen MD, Mills JN, Shieh W, Bausch DG, Peters CJ: Arenavirus infections, in Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. New York, NY, WB Saunders, 1999, pp 1191-1212.
30. Isaacson M: Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1707-1712.
31. Weber D, Rutala W: Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):446-456.

32. Anonymous: Outbreak news. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:1-9
33. Daubney R, Hudson JR, Garnham PC: Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: An undescribed viral disease of sheep, cattle, and man from East Africa. *J Pathol Bacteriol* 1931;34:545-579.
34. Findlay GM: Rift Valley fever or enzootic hepatitis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1931;25:229-262.
35. Davies FG, Linthicum KJ, James AD: Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bull World Health Organ* 1985;63:941-943.
36. Jouan A, Coulibaly I, Adam F, et al: Analytical study of a Rift Valley fever epidemic. *Res Virol* 1989;140:175-186.
37. Smithbum KC, Mahaffy AF, Haddow AJ, et al: Rift Valley fever, accidental infections among laboratory workers. *J Immunol* 1949;62:213-227.
38. Jaax N, Jahrling P, Geisbert T, et al: Transmission of Ebola virus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. *Lancet* 1995;356:1669-1671.
39. Anonymous: A case study on the Aum Shinrikyo. Senate Government Affairs Permanent Subcommittee on Investigations, October 31, 1995, http://www.fas.org/irp/congress/1995_rpt/aum/part08.htm (accessed June 8, 2003).
40. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: Medical and public health management. *JAMA* 2002;287(18):2391-2405.
41. Kahn AS, Tshioko FK, Heymann DL, et al: The reemergence of Ebola hemorrhagic fever: Democratic Republic of the Congo, 1995. *Journal of Infect Dis* 1999;179(suppl 1): S76-S86.
42. Amblard J, Obiang P, Edzang S, Prehaud C, Bouloy M, Guenno BL: Identification of the Ebola virus in Gabon in 1994. *Lancet* 1997;349(9046): 181-182.
43. Le Guenno B, Formenty P, Boesch C: Ebola virus outbreaks in the Ivory Coast and Liberia, 1994-1995. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;235:77-84.
44. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, et al: Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: Epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S65-S75.
45. Anonymous: Facts on Ebola. Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.net/~gildrnew/fil/filo12.html> (accessed June 7, 2003).
46. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al: Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S1-S7.
47. Sanchez A, Peters C, Zaki S, Rollin PE: Filovirus infections, in Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds). *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. New York, NY, WB Saunders, 1999, pp 1240-1252.
48. Jahrling PB, Geisbert TW, Geisbert JB, et al: Evaluation of immune globulin and recombinant interferon-2b for treatment of experimental Ebola virus infections. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S224-S234.

49. Mitchell SW, McCormick JB: Physicochemical inactivation of Lassa, Ebola, and Marburg viruses and effect on clinical laboratory analyses. *J Clin Microbiol* 1984;20(3): 486-489.
50. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, et al: Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S18-S23.
51. Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin: A broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989;11(suppl 4):S750-S761.
52. Huggins J, Zhang Shen-Xi, Bray M: Antiviral drug therapy of filovirus infections: S-Adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus in vitro and in a lethal mouse mode. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S240-S247.
53. Peters CJ, LeDuc JW: An introduction to Ebola: The virus and the disease. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):ix-xvi.
54. Banerjee K, Gupta NP, Goverdhan MK: Viral infections in laboratory personnel. *Indian J Med Res* 1979;69:363-373.
55. Mayers DL: Exotic virus infections of military significance. *Derm Clin* 1999;17:29.
56. Fauci AS: Infectious diseases: Considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001;32:675-685.
57. Halstead SB: Pathogenesis of dengue: Challenges to molecular biology. *Science* 1988;239:476.
58. Geisbet TW, et al: Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus mon. *Lancet* 2003; 362(9400):1953-1958.
59. Sabin AB: Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1952;1:30.
60. Isturiz RE, Gubler DJ, del Castillo JB: Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:121.
61. Sumarmo HW, Wulur H, Jahja E, et al: Encephalopathy associated with dengue infection. *Lancet* 1978;1:449-450.
62. Isturiz RE, Gubler DJ, del Castillo JB: Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:121.
63. Anonymous: Regional guidelines on dengue/DHF prevention and control. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1982.
64. Anonymous: Technical guide for diagnosis, treatment, surveillance, prevention, and control of dengue hemorrhagic fever. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1982.
65. Halsted SB: Dengue: Hematologic aspects. *Semin Hematol* 1982;19:116-131.
66. Halstead SB: Dengue hemorrhagic fever: A public health problem and a field for research. *Bull WHO* 1980;58:1-21.
67. Isturiz RE, Gubler DJ, del Castillo JB: Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:121.
68. Patt HA, Feigin RD: Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: A pediatric perspective. *Pediatrics* 2002;109:685-692.

69. Brandt WE: Development of dengue and Japanese encephalitis vaccines. *J Infect Dis* 1990;162:577-583.
70. Bhamarapavati N, Yoksan S, Chayanitayothin T, et al: Immunization with a live attenuated dengue-2 virus candidate vaccine (16681-PDK 53): Clinical immunological and biological responses in adult volunteers. *Bull WHO* 1987;65:189-195.
71. Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS: Patients infected with high hazard viruses. *Arch Virol Suppl* 1996;11:141-168.
72. McGovern TW, Christopher GW, Eitzen EM Jr: Cutaneous Manifestations of Biological Warfare and Related Threat Agents. *Arch Dermatol* 1999;135:311-322.
73. Huggins JW: Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1980;11(suppl 4):S750-S761.
74. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119-1127.