

هاری (ویروس شناسی و پاتوژنز)



Mehdi Fazlalipour, PhD in Virology

WHO Collaborating Center for Reference and Research on Rabies,

Pasteur Institute of Iran

تاریخچه بیماری هاری

بیماری هاری از سه هزار سال قبل از میلاد مسیح مورد شناخت انسان بوده است؛ همچنین دیمقراطیس

(Democritus)، طبیب و فیلسوف یونانی، در ۵۰۰ سال قبل از میلاد مسیح بیماری هاری را در سگ شرح داده

است.

مطالعات سیستماتیک در زمینه هاری و ایجاد بیماری تجربی را می توان با نام Zinke در سال ۱۸۰۴ و

Refferschied در سال ۱۸۱۳ آغاز نمود. این دو محقق با تزریق بزاق آلوده سگ توانسته اند بیماری را به

سگ های سالم منتقل نمایند.

در سال ۱۸۱۲ لوئی پاستور نشان داد که مرکز عفونت در اعصاب مرکزی است.



حساسیت میزبانهای متعدد در حیوانات مختلف (کوشتخواران ، علفخواران و خفاشها) اهلی و وحشی
موجب گسترش وسیع بیماری شده و علاوه بر اهمیت بهداشتی و اقتصادی ، مشکلات عمده ای
را در پیشگیری و کنترل بیماری موجب گردیده است .

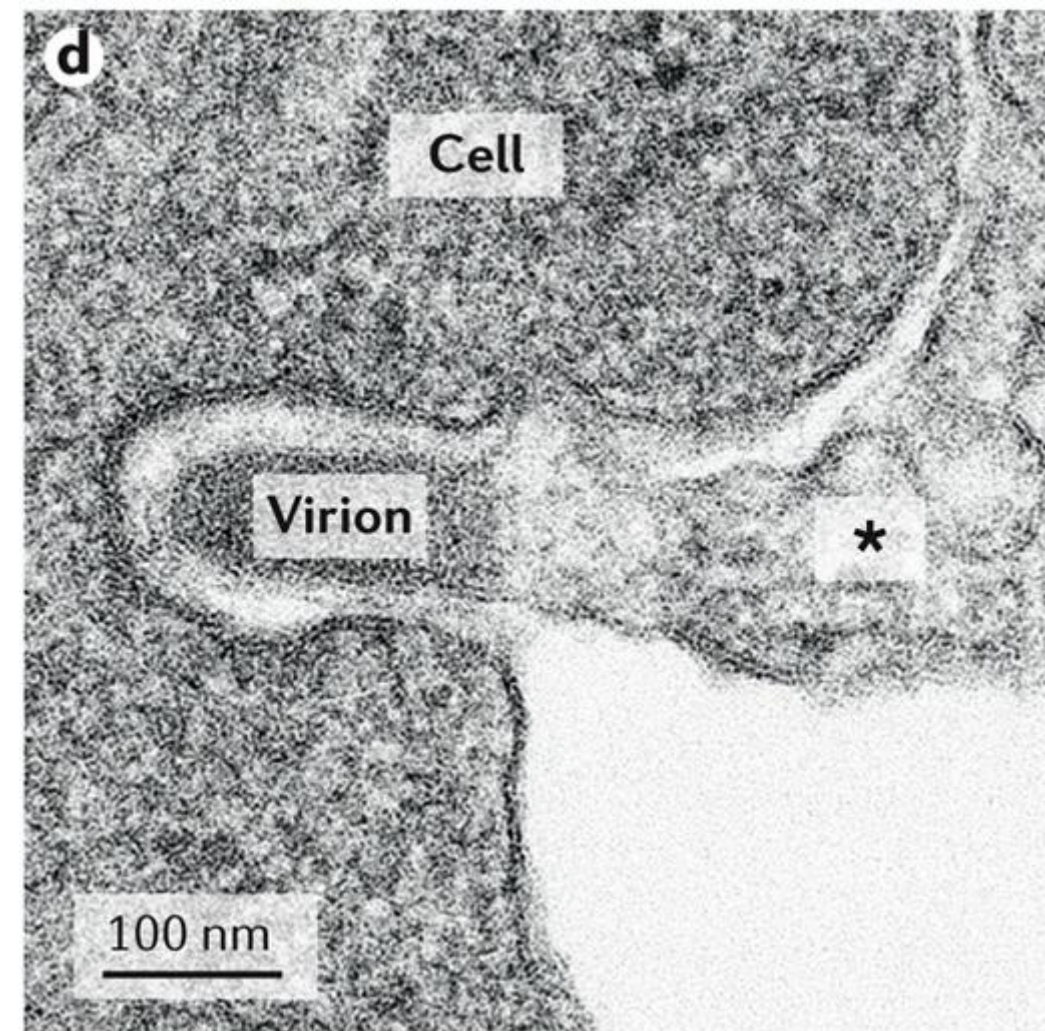
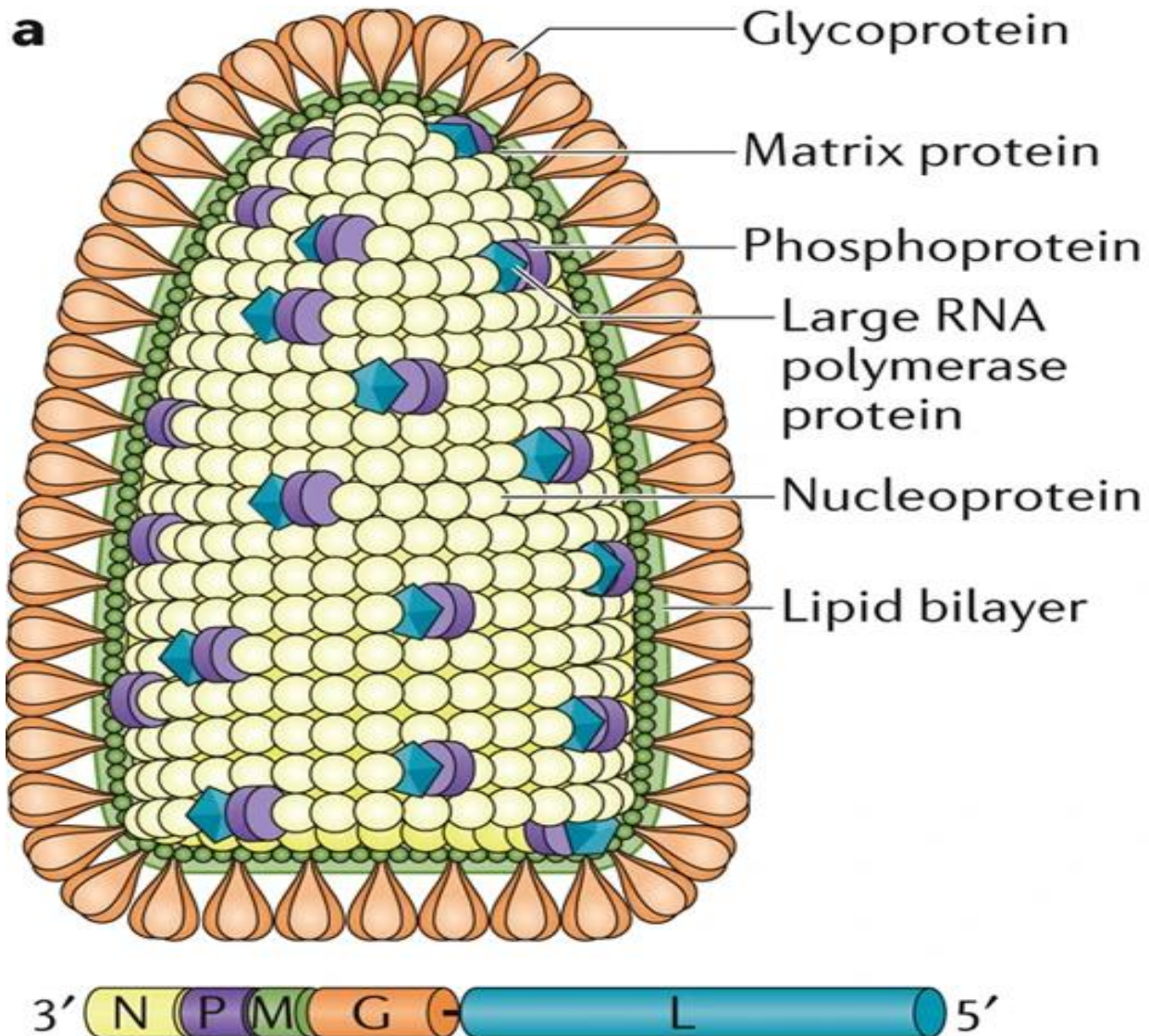


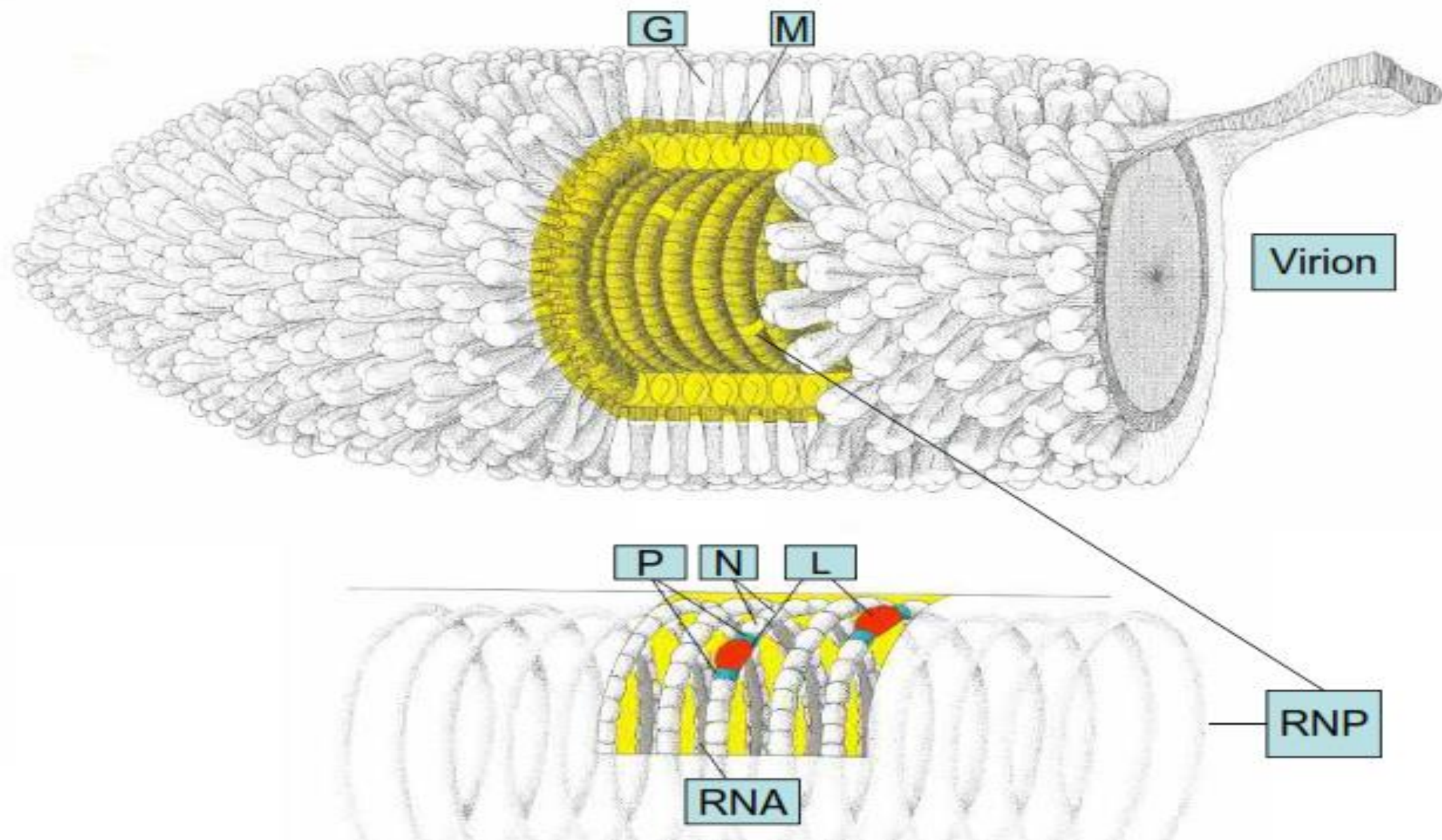
اهمیت بیماری هاری

✱ **میزان کشندگی بالا (۱۰۰٪) به طوری که پس از ظهور علائم بالینی چه در انسان و چه در حیوان، قابل درمان نبوده و بیمار محکوم به مرگ خواهد بود.**

✱ **افزایش روند موارد حیوان گزیدگی در انسان، به طوری که به ناچار سالانه مبالغ زیادی صرف خرید سرم و واکسن ضدهاری جهت درمان پیشگیری آسیب دیدگان می شود.**

✱ **تلفات دام و خسارتهای اقتصادی ناشی از این بیماری که در دام ها ایجاد می شود.**





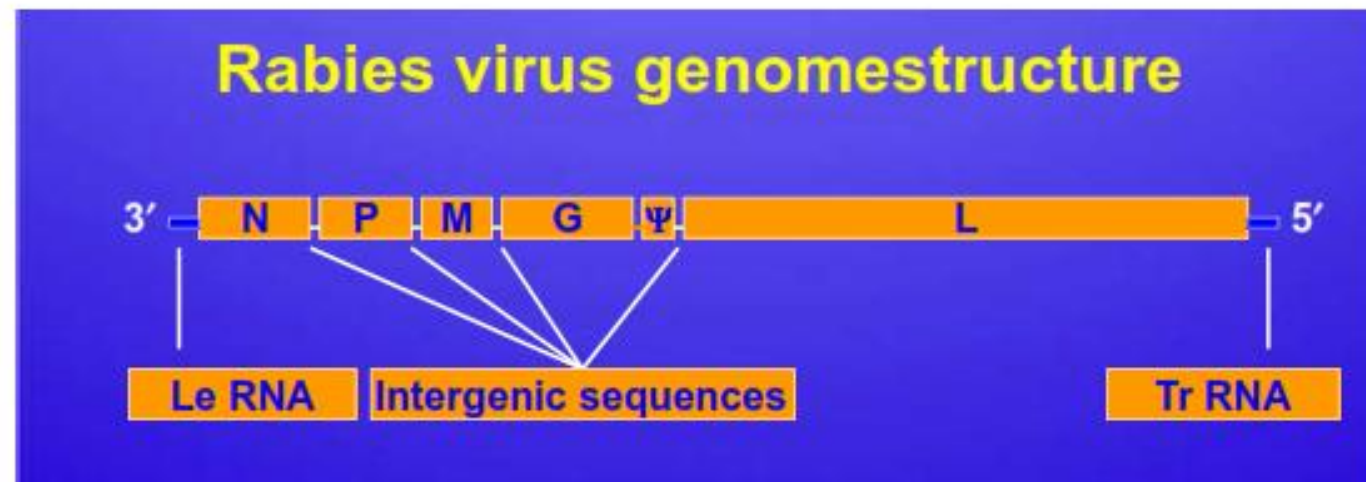


FIG. 2.2 Organization of the rabies virus genome. The nucleoprotein (N), phosphoprotein (P), matrix protein (M), glycoprotein (G), and large RNA-polymerase protein (L) genes are separated by intergenic di- and penta-nucleotide sequences and the long pseudogene (ψ) sequence and are flanked by the leader (Le) RNA and trailer (Tr) RNA sequences at the 3' and 5' ends, respectively.



- N: Nucleoprotein (associated with RNA)
- P: Phosphoprotein (associated with ribonucleoprotein)
- G: Glycoprotein (spikes)
- M: Matrix (assembly)
- L: RNA polymerase enzyme

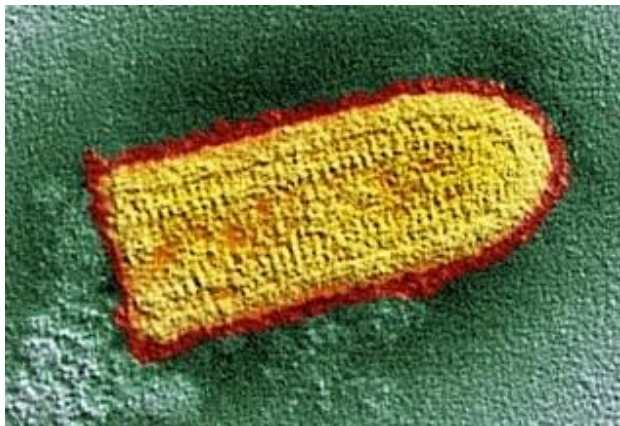
Taxonomy

- **Order:** *Mononegavirales*
- **Family:** *Rhabdoviridae*
- **Genus:** *Lyssavirus* **Species**
- **(16):** *Rabies virus*
(*prototype species*)

Structure

- Enveloped "**bullet shaped**" particle
- Negative single-stranded RNA virus
- Glycoproteins on the surface
- The virus has a lipid membrane

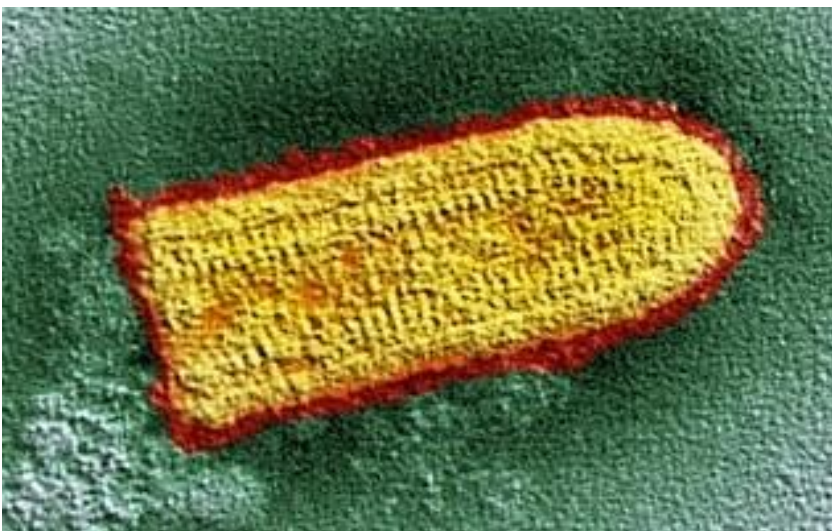
Dimensions: 75 x 180 nm

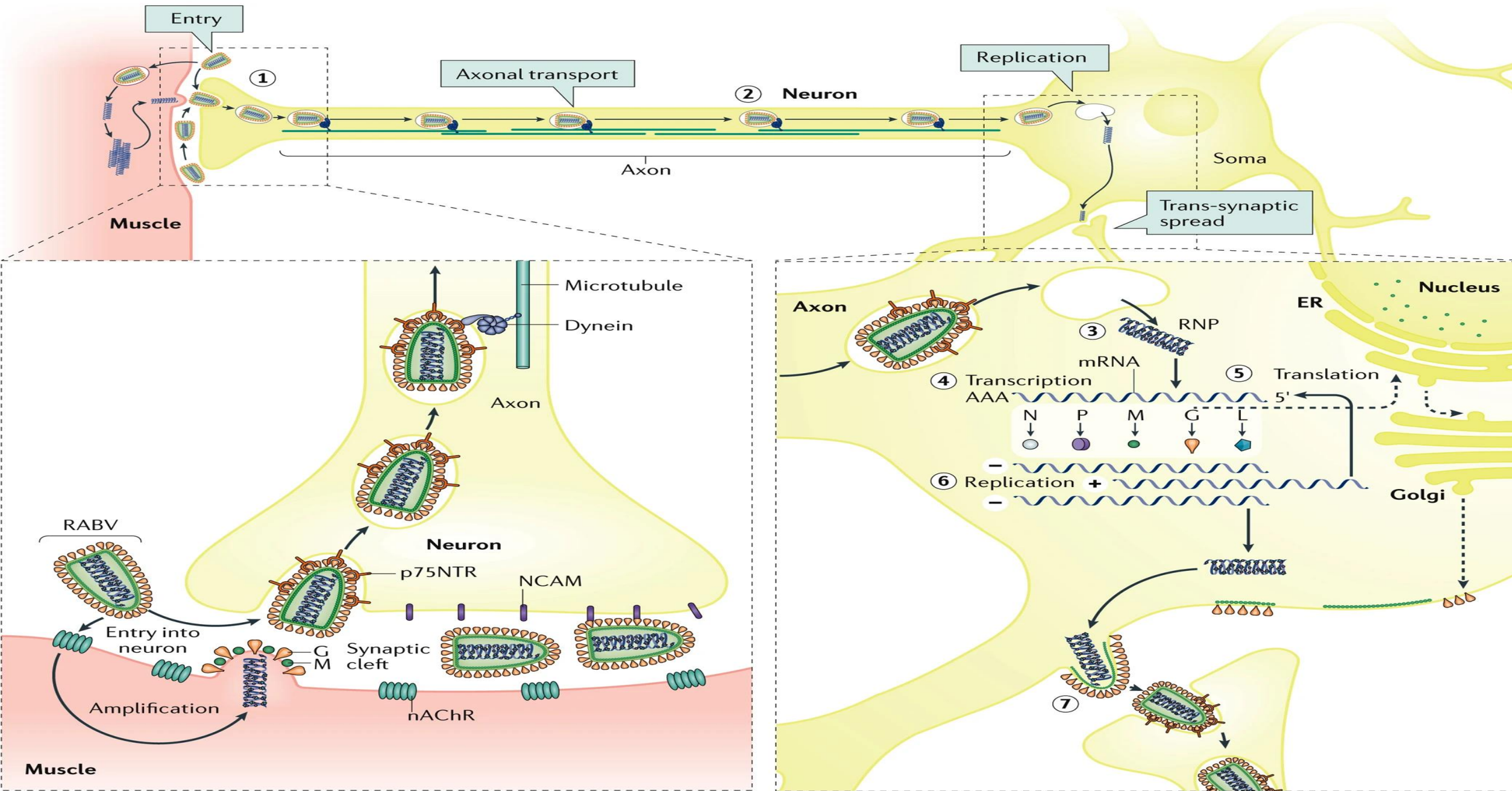


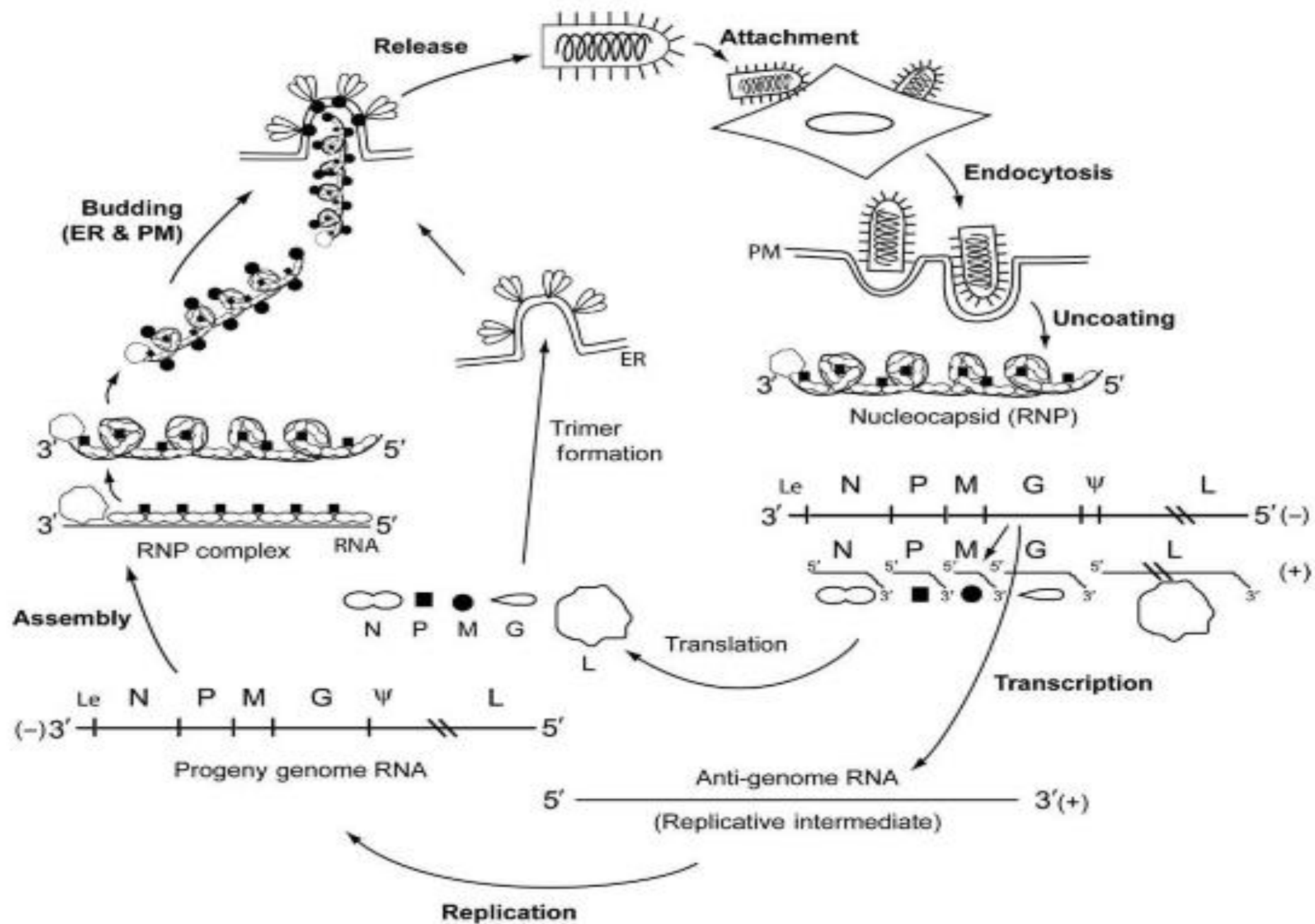
خانواده رابدو ویریده

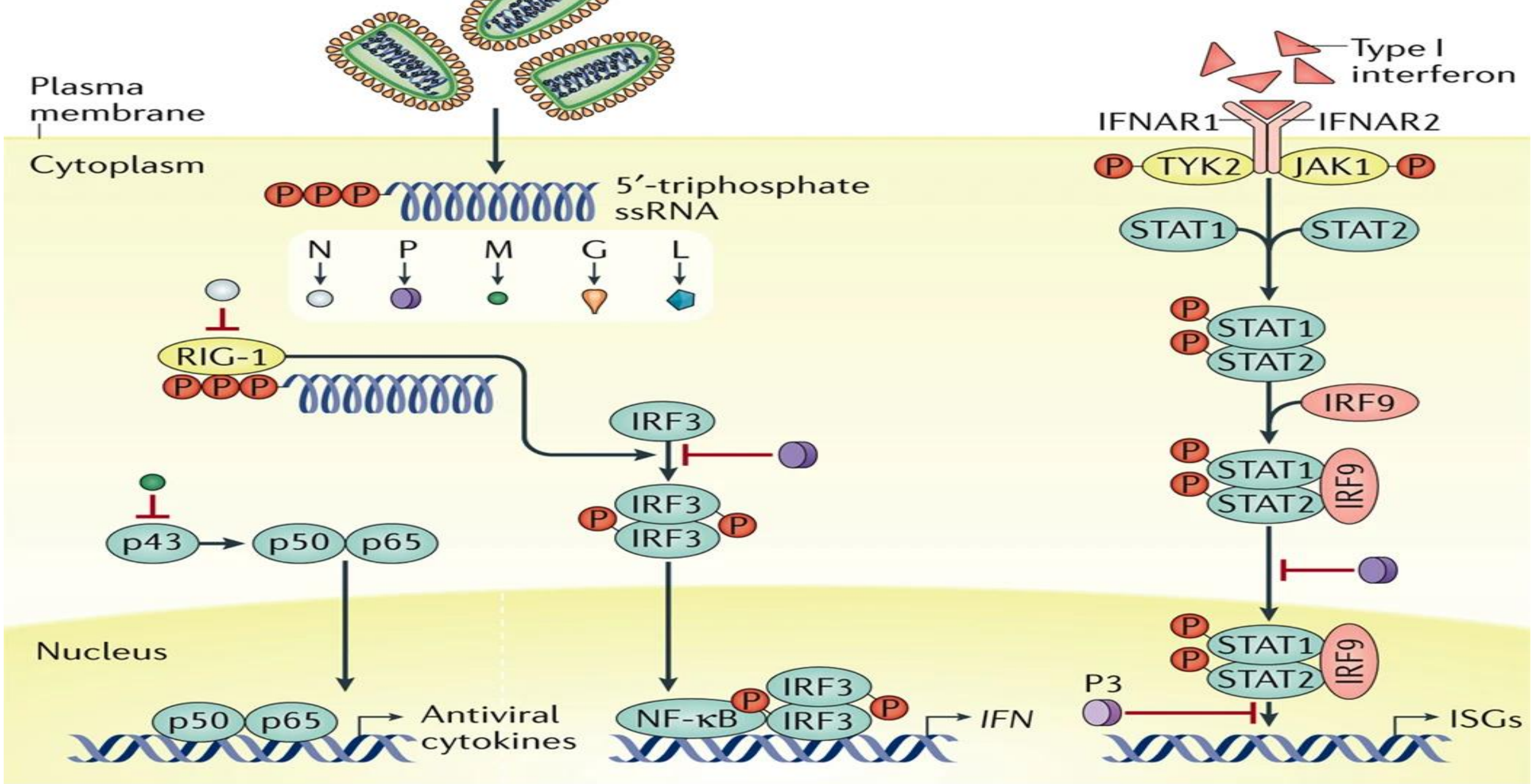
- مورفولوژی: گلوله ای شکل و ۳۰۰-۴۰۰
گلیکوپروتئین در سطح ویرون

- بیش از ۲۰۰ ویروس را شامل میشود.
- **مونوس** ریشه لاتین دلالت بر تک رشته ای بودن ژنوم
- **رابدو** کلمه لاتین که دلالت بر گلوله ای شکل بودن ویروس دارد.











پایداری ویروس

- **Sensitive** to ethanol 70% , phenol, formalin, ether, trypsin, beta – propiolactone, and other detergents.
- **Intolerance** of pH changes less than 3 and more than 11.
- The virus is rapidly destroyed in the environment out of host.
- **Sensitive** to sunlight and dry environmental conditions.

طبقه بندی لیسا ویروس ها

- پیشتر از این، عقیده بر این بود که تنها یک ویروس میتواند باعث بیماری هاری شود ولی با شناخت ویروس های دیگر از قبیل ویروس **موکولا** و ویروس **لاگوس** اصطلاح ویروس های مرتبط با هاری مطرح گردید.
- براساس آخرین طبقه بندی کمیته ICTV، به **۱۶ گونه یا ژنوتیپ** (براساس تفاوت ژنتیکی ژنوم و الگوی آنتی ژنیکی که در واکنش با آنتی بادی های مونوکلونال نشان میدهند)، تقسیم شده اند ولی به احتمال زیاد بیشتر از این است.



۱- ویروس هاری (RABV): این گونه بجز در برخی مناطق خاص مثل **قطب جنوب و استرالیا** و تعداد معدودی کشور، در تمامی نقاط دنیا شیوع دارد.

۲- آراوان ویروس (Aravan Virus): یک مورد انسانی در **قرقیزستان**

۳- لیسایروس خفاش استرالیایی (Australian bat lyssavirus): محدود به **استرالیا و جنوب آسیا**

۴- ویروس داون هیچ (Duvenhage virus): **جنوب آفریقا، زیمبابوه و گینه**

۵- لیسایروس خفاش اروپایی ۱ (European bat lyssavirus-1): در **قاره اروپا**

۶- لیسایروس خفاش اروپایی ۲ (European bat lyssavirus-2): **هلند - سوئیس و فنلاند**

۷- ویروس ایرکوت (Irkut virus): یک مورد انسانی در **روسیه**

۸- ویروس خجند (khujaand virus): یک مورد انسانی در **تاجیکستان**

۹- ویروس خفاش لاگوس (Lagos bat virus): **آفریقا مثل آفریقای مرکزی - اتیوپی -**

نیجریه - سنگال - آفریقای جنوبی



۱۰- ویروس موکولا (Mokola virus): آفریقا مثل **آفریقای مرکزی - اتیوپی** -

کامرون - نیجریه و آفریقای جنوبی مخزن نامعلوم

۱۱- ویروس خفاش شیمونی (Shimoni bat virus): **یک مورد از خفاش در کنیا**

۱۲- ویروس West caucasian bat virus:

۱۳- **لیسا ویروس خفاش بوکلوه** Bokeloh bat lyssavirus:

۱۴- **ویروس ایکوما**: Ikoma virus **مخزن نامعلوم**

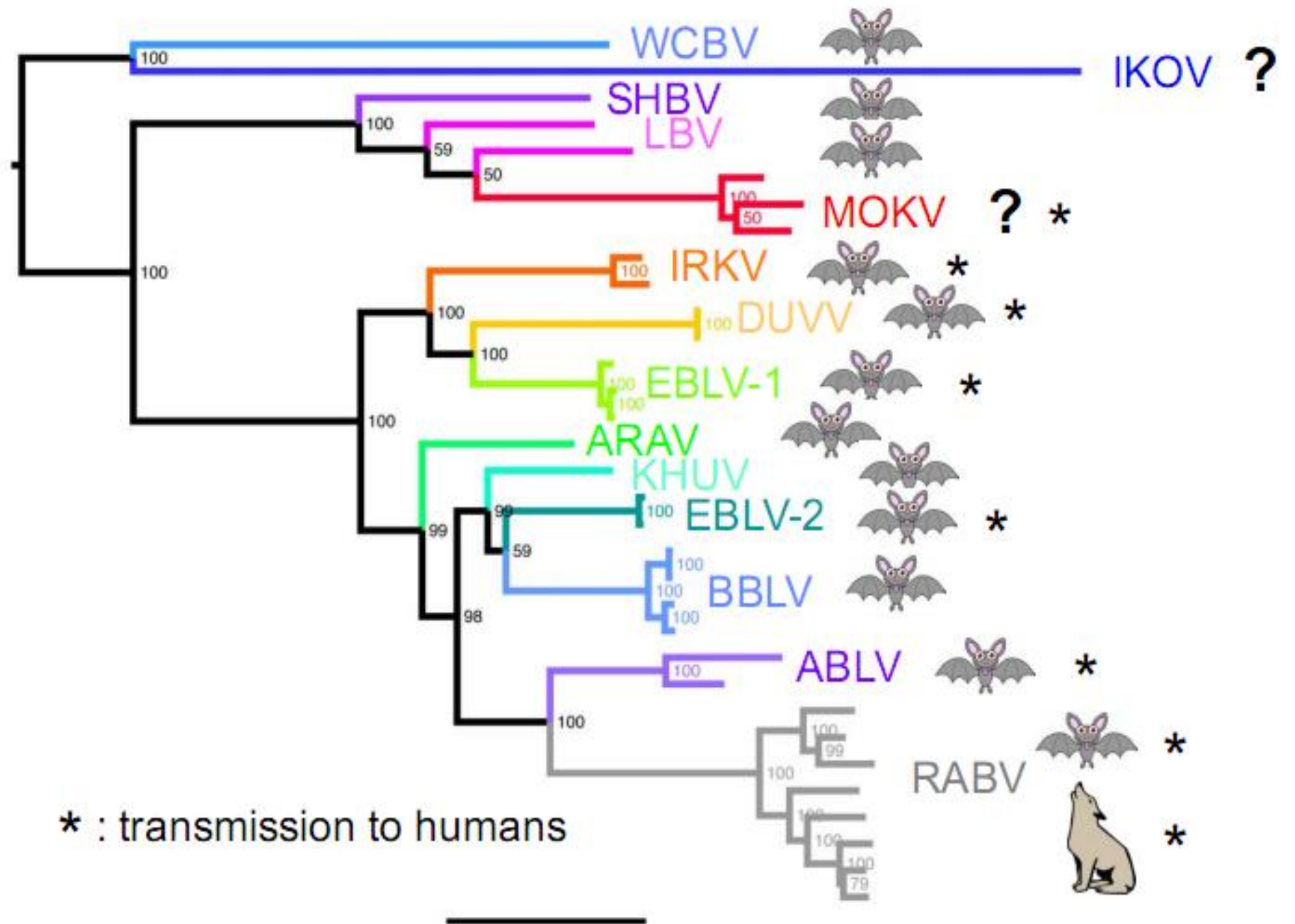
۱۵- Taiwanese bat virus

۱۶- Bat gonorrhea virus in **Seri-Lanka**

۱۷- Lleida bat virus in **Spain**

۱۸- Kotalahti bat lyssavirus in **Finland**

۱۹- Matlo bat lyssavirus in **South Africa**



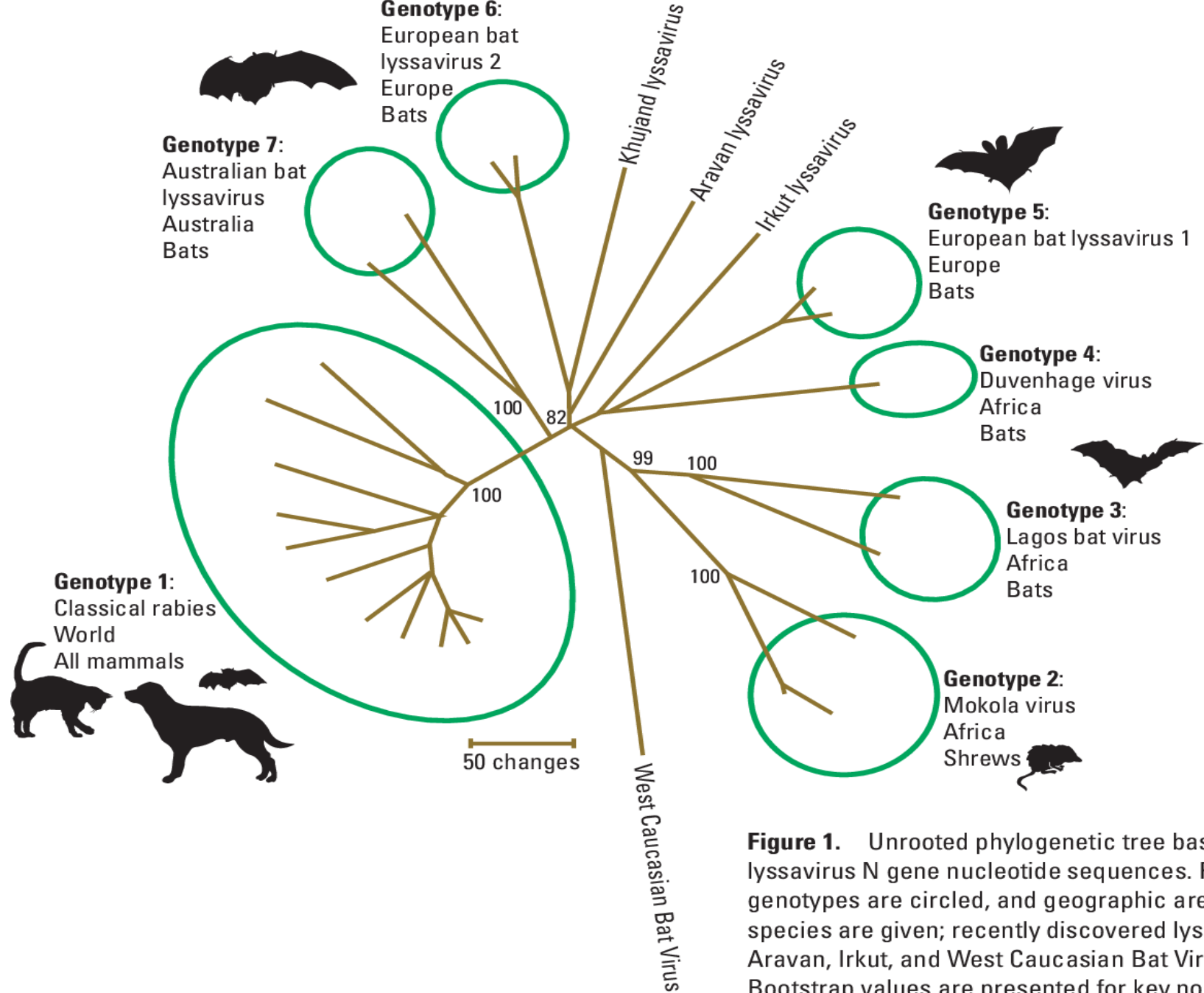
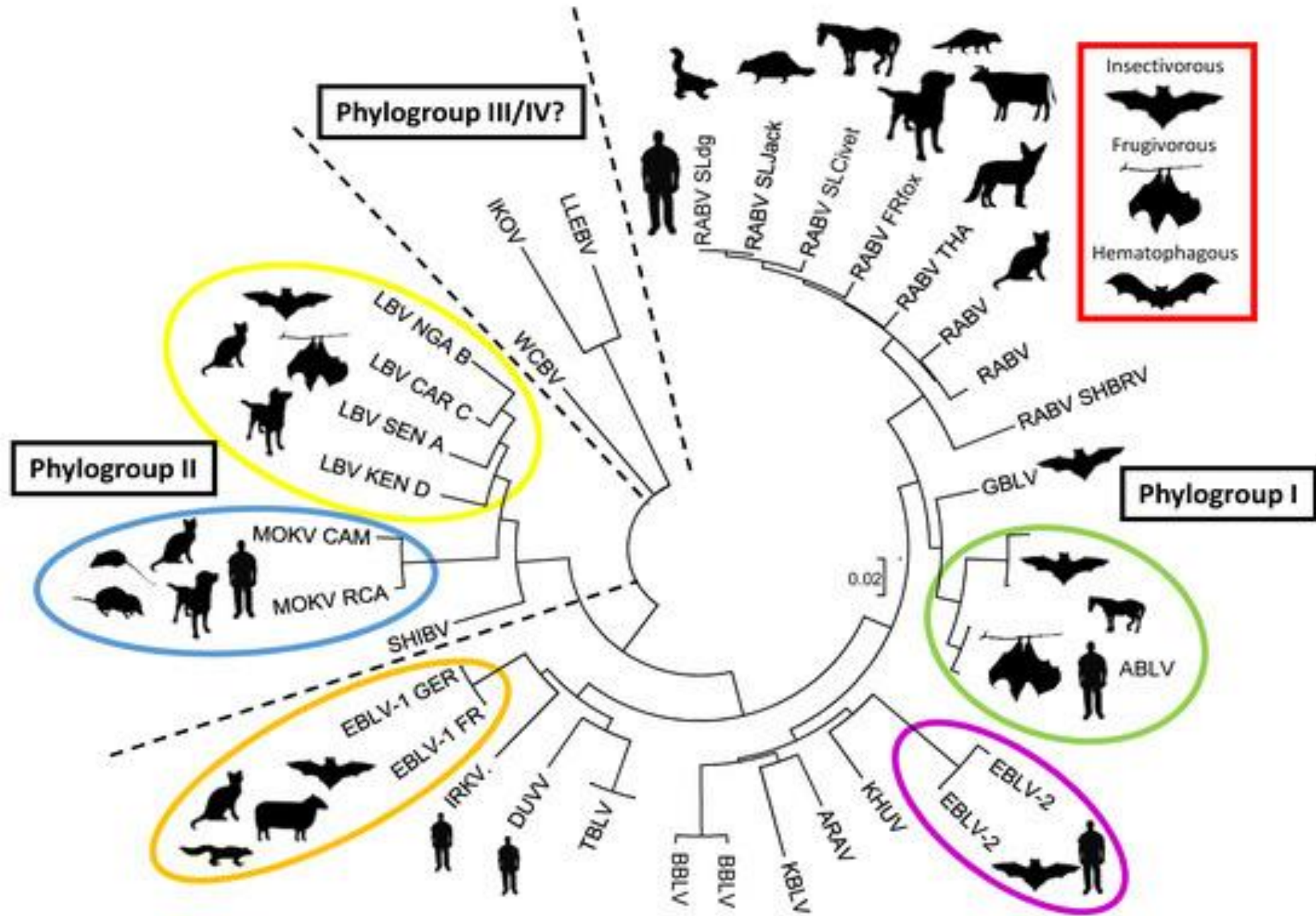


Figure 1. Unrooted phylogenetic tree based on lyssavirus N gene nucleotide sequences. Previous genotypes are circled, and geographic area and species are given; recently discovered lyssaviruses (Aravan, Irkut, and West Caucasian Bat Virus) are not circled. Bootstrap values are presented for key nodes, branch lengths are drawn to scale (Modified from Kuznetsov et al., 2004).



تقسیم بندی ژنوتیپ یک لیسا ویروس ها (ویروس هاری)

تمامی ویروس های هاری شناخته شده به **۷ دودمان عمده یا Lineage** تقسیم میشوند.

۱- **جهانی Cosmopolitan** بطور وسیعی در اغلب مناطق جهان پراکنده است .

شامل چند **Clade**: اروپا، خاومیان، آسیا و آسیای مرکزی

۲- **آفریقا ۲**: شیوع بطور گسترده در آفریقا

۳- **آفریقا ۳**: این دودمان شامل ویروس های که در خدنگ وجود دارد و در آفریقای جنوبی بوتسوانا و زیمبابوه مشاهده می شود.

۴- **قطبی / شبه قطبی**: پراکندگی در قطب و مناطق قطبی و افغانستان، نپال، ایران، کره، پاکستان و مغولستان

۵- **سريلانکا**: محدود به سريلانکا و جنوب هند

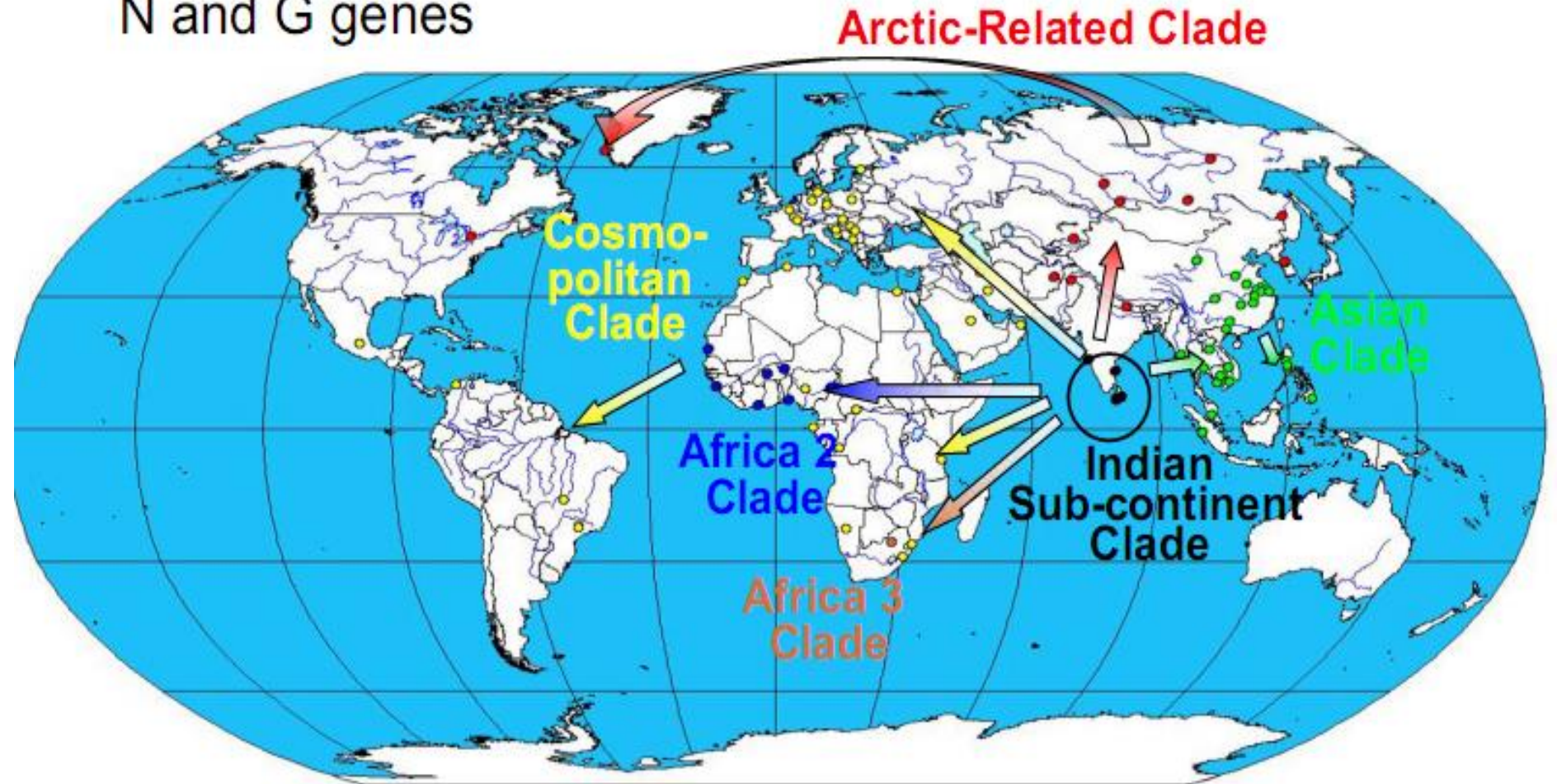
۶- **آسیا**: در اغلب کشور های آسیا و جنوب شرق آسیا

۷- **بومی آمریکا**: محدود به کشور های آمریکا

واریانت غالب **Cosmopolitan** می باشد که در کنار آن تعداد کمی واریانت های **قطبی و مشابه قطبی** می باشد.

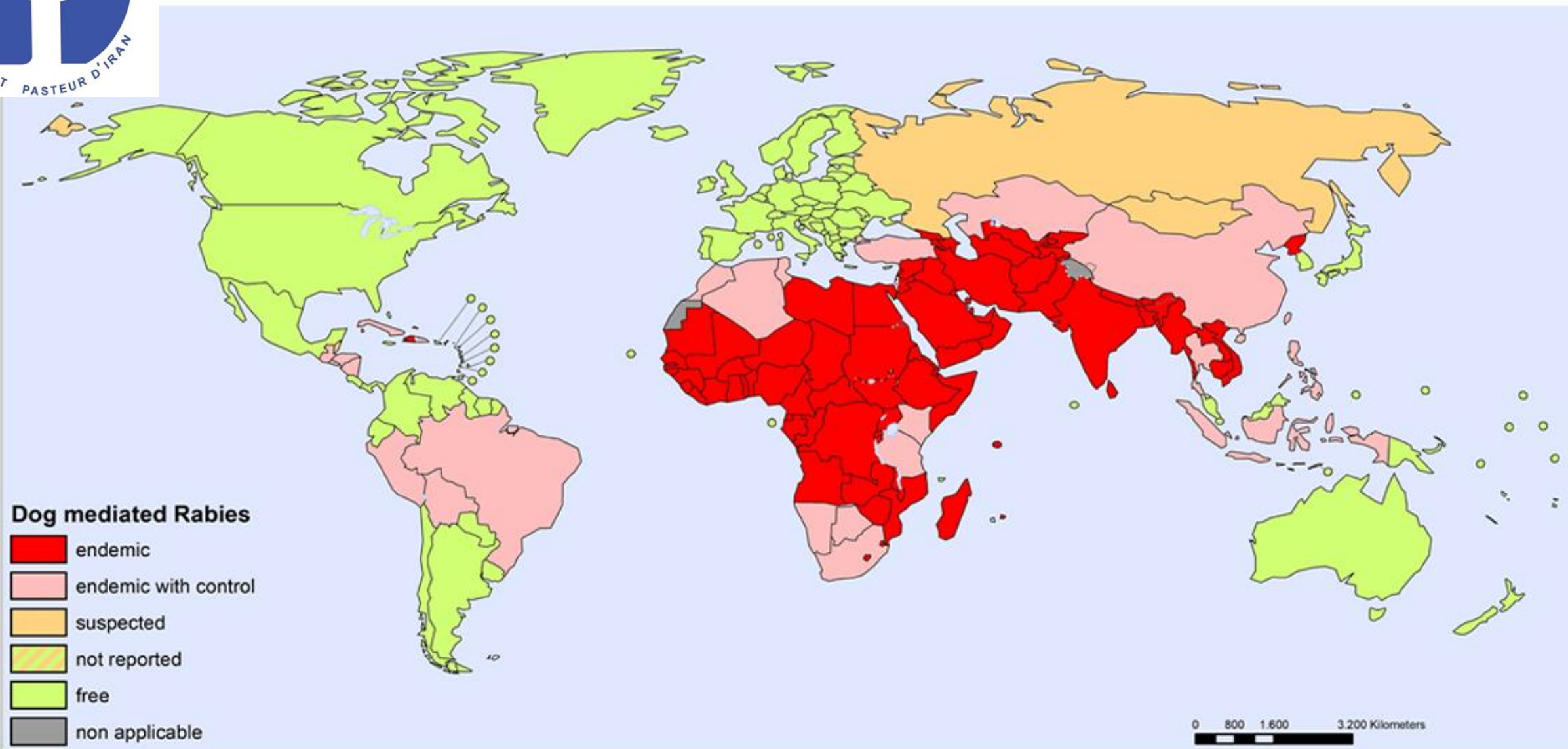
RABV: spatial dynamics in the world

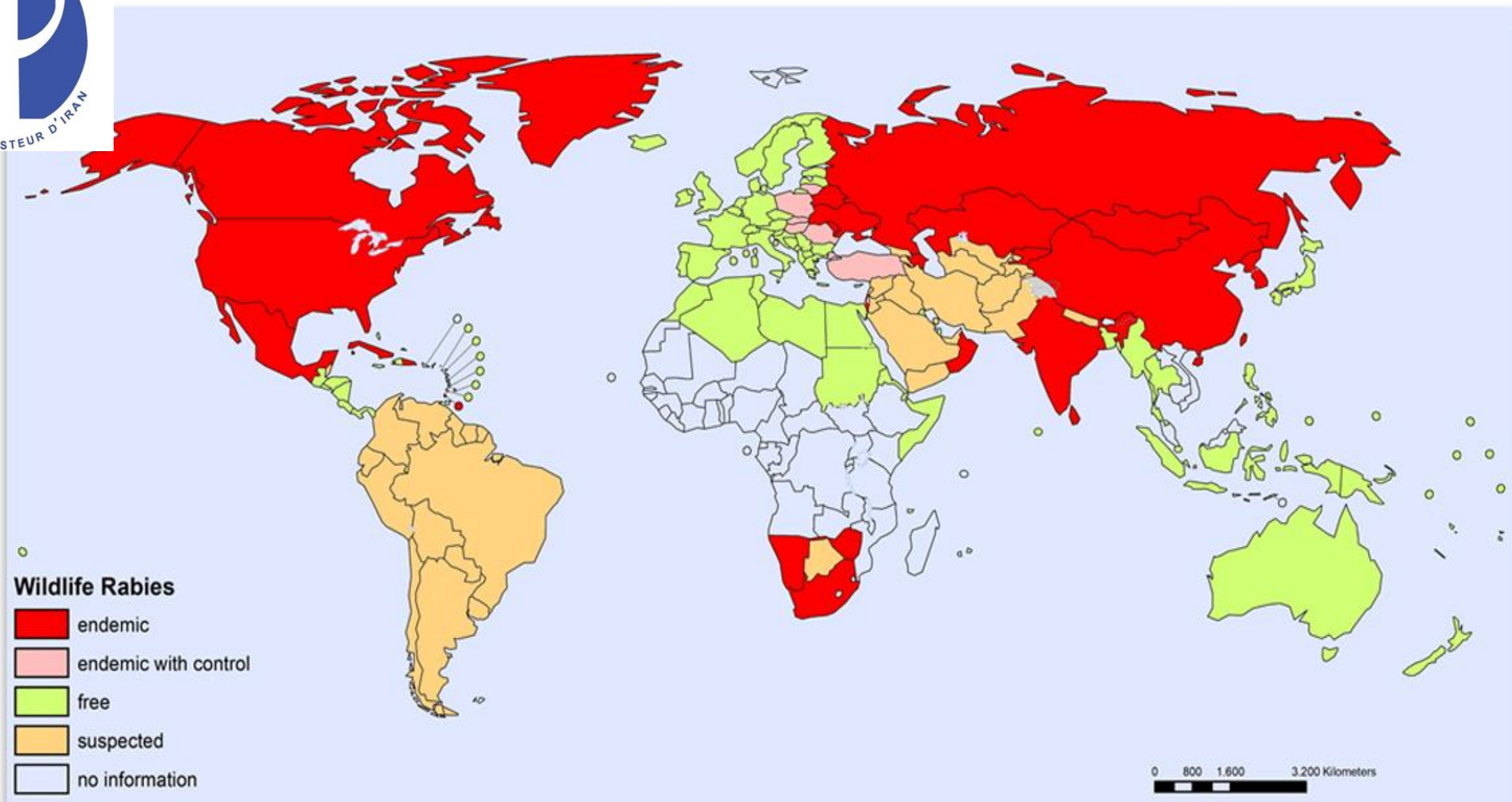
N and G genes



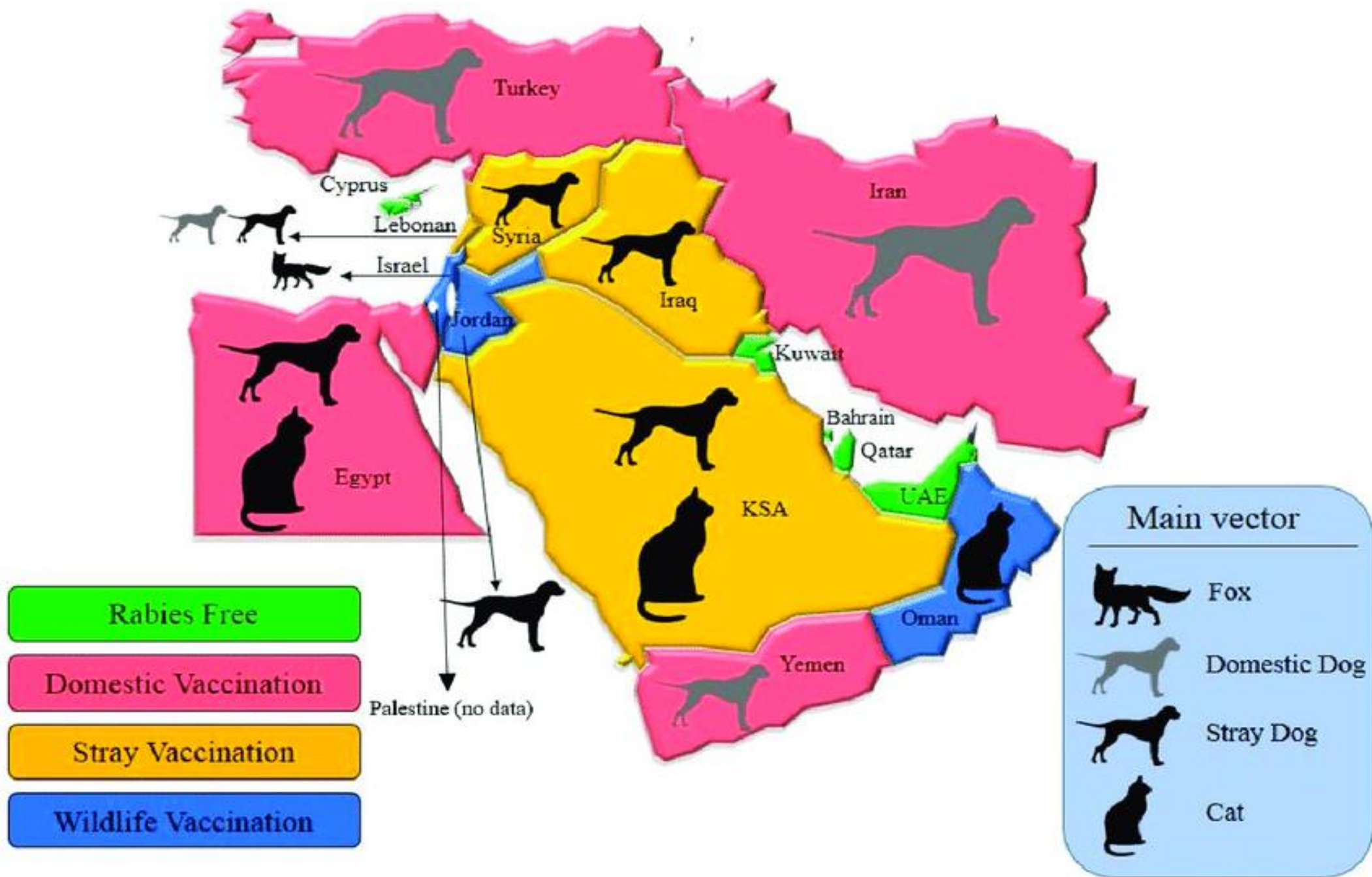
One common ancestor that originated
within the past 1500 years

(Bourhy et al., J. Gen. Virol. 2008)









- Absent
- Suspected
- Confirmed
- Unknown



راه های سرایت بیماری هاری به حیوان و انسان

گاز گرفتن : اصلی ترین راه سرایت بیماری، گاز گرفتن به وسیله حیوان هار است.

پنجه کشیدن : پنجه آغشته به بزاق حاوی ویروس به ویژه در **گره** و گربه سانان که عادت به لیس زدن پنجه های خود دارند نیز ایجاد بیماری می کند.

پوست : از طریق پوست سالم ، سرایت پذیر نیست؛ ولی از راه کوچکترین **خراش یا زخم** در پوست ، این بیماری منتقل می شود.

نسوج مخاطی: انسان و حیوان های به ظاهر سالم که در اواخر دوره نهفتگی بیماری هستند و هنوز علائم بالینی هاری در آن ها ظاهر نشده است، از **طریق لیسیدن لب، چشم و بینی** افراد و کودکانی که با آن ها بازی می کنند بیماری هاری را انتقال می دهند .

دستگاه گوارش: انتقال از این راه بعید است ؛ به هر حال باید از **خوردن گوشت** و فرآورده های دام های مبتلا به هاری خودداری کرد.



راه های سرایت بیماری هاری به حیوان و انسان

تنفس: آلودگی از طریق تنفس به ویژه در **غارهای محل زندگی خفاش های آلوده**

جفت: انتقال هاری از طریق جفت نیز بعید نیست.

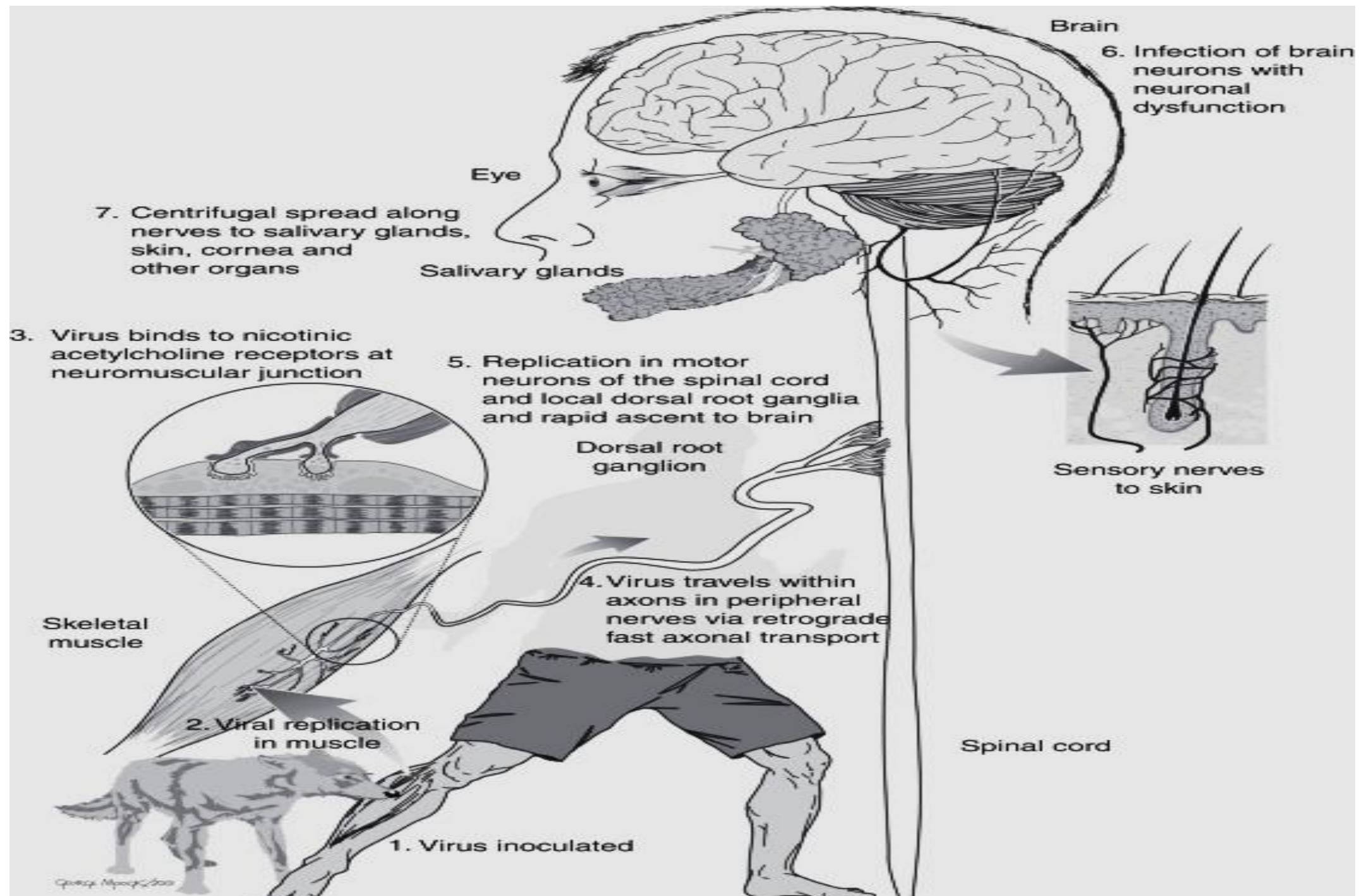
وسایل آلوده: ویروس هاری **بسیار حساس** است و در مقابل نور و خشکی به سرعت از بین می رود؛ لذا هاری از طریق وسایل آلوده فقط در موارد استثنایی منتقل می شود.

انسان به انسان:

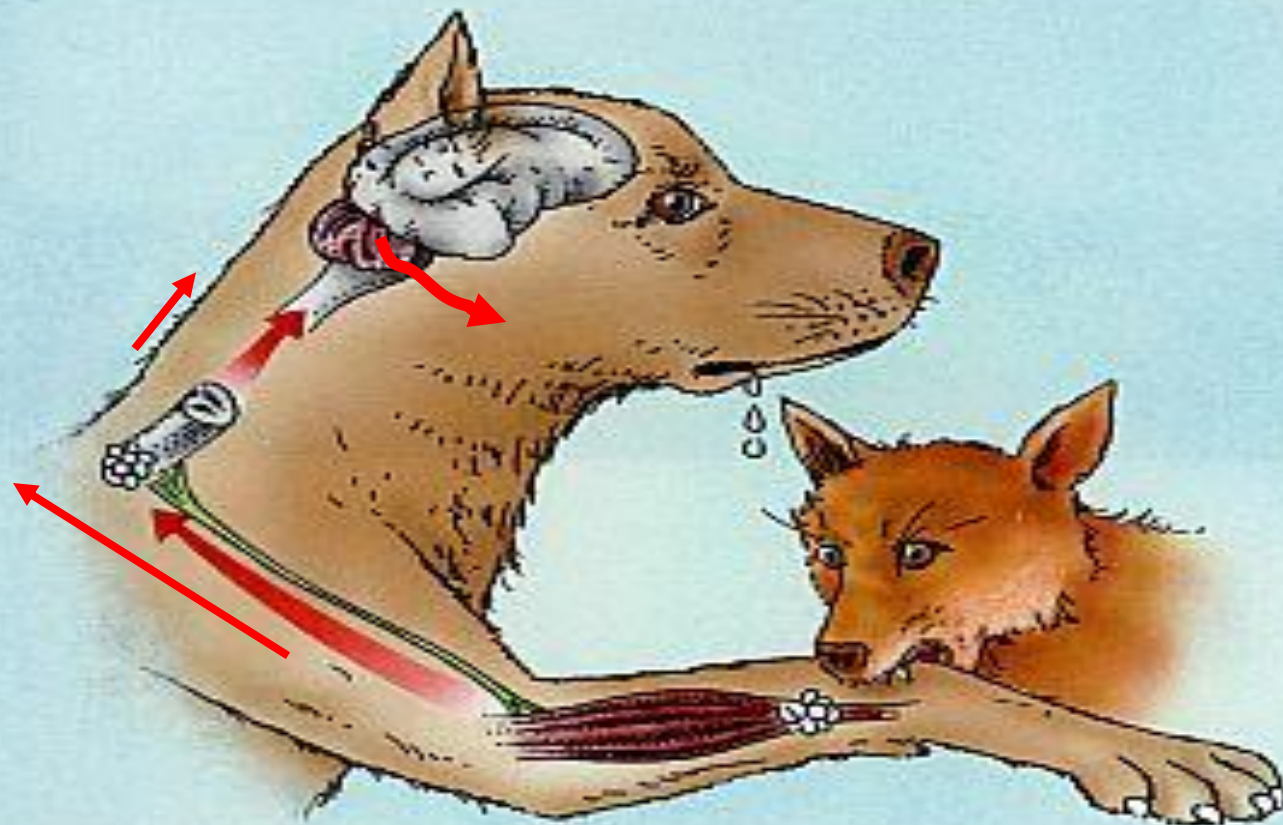
الف) تا به حال موارد معدودی از طریق **پیوند اعضا** در دنیا گزارش شده است.

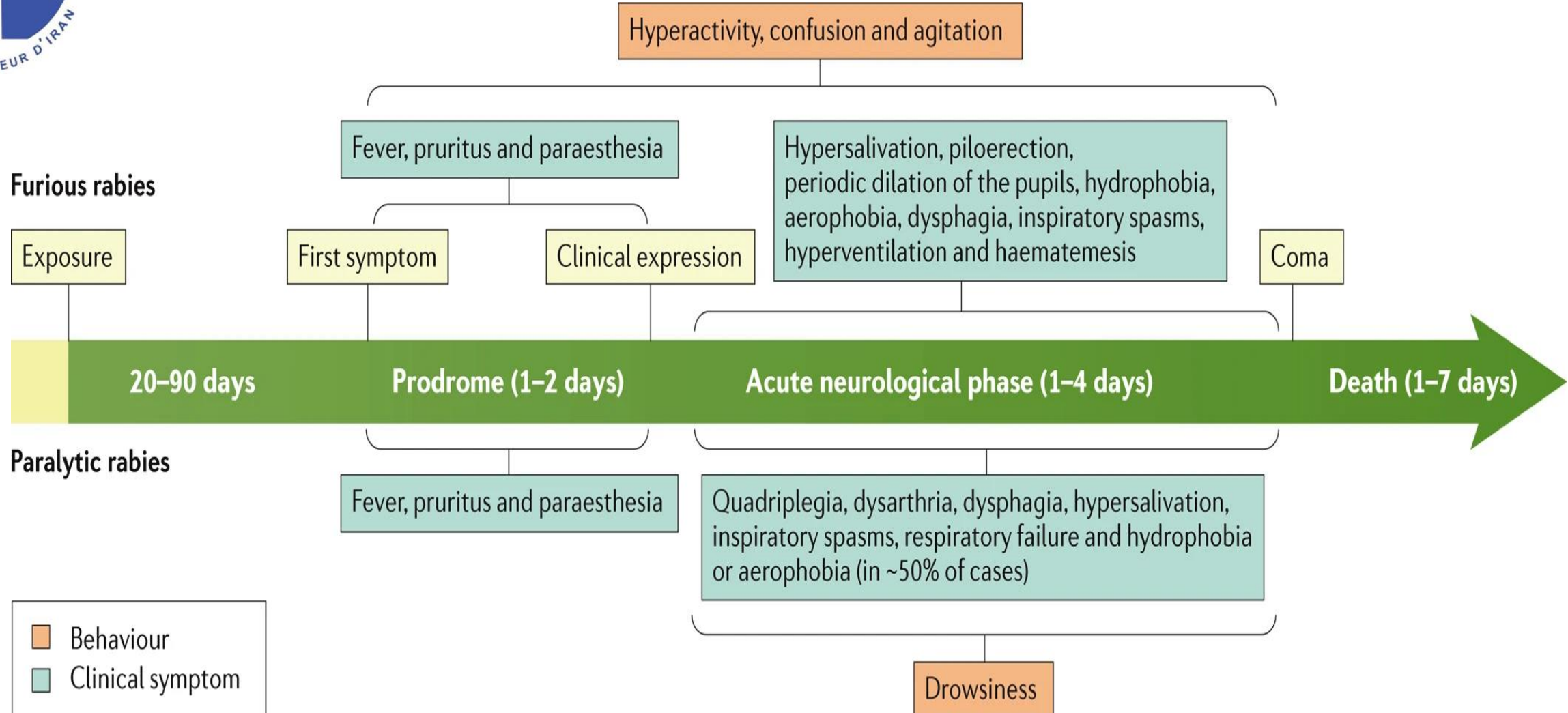
ب) در ایران دو پیوند قرنیه در سال ۱۳۷۳ مسبب انتقال انسان به انسان هاری بوده است.

ج) در پاکستان ابتلاء تعدادی نوزاد به هاری ناشی از آلودگی شخص ختنه کننده به ظاهر سالم بوده است که طبق سنت ، محل ختنه را به بزاق خود آغشته کرده بود.



ویروس هاری خود را به عصب رسانده و از آنجا به بزاق حیوان راه می یابد.







علائم بیماری هاری در انسان و حیوانات

دوره نهفتگی (دوره کمون)

بروز علائم اولیه بیماری

بروز علائم پیشرفته بیماری

هاری به اشکال مختلف ظاهر می شود:

هاری آرام ، ساکت یا شکل فلجی بیماری

هاری خشمگین



علائم بیماری هاری در حیوان

در بین حیوانات بیشتر تحقیقات بر روی **سگ و گربه** صورت پذیرفته است

دوره نهفتگی : این دوره برحسب عمق ، سطح ، محل و سایر مشخصات زخم متفاوت می باشد ، در **سگ و گربه ۲-۳ هفته و گاهی تا چند ماه** است .

ویروس موجود در بزاق سگ یا گربه **۳ تا ۱۰ روز قبل از بروز علائم** بیماری (اواخر دوره نهفتگی) می تواند آلوده کننده باشد ، به عبارت دیگر اگر بزاق سگ یا گربه در زمان گازگرفتن به ویروس هاری آلوده باشد ، علائم بالینی حداکثر تا **۱۰ روز بعد**، در حیوان ظاهر شده و خواهد مرد.



علائم بیماری هاری در حیوان

اولین علامت بیماری ، **تغییر در رفتار و عادت** های حیوان است؛ به نحوی که:

یا بیش از اندازه به صاحب خود **انس و الفت** پیدا می کند و مثل این که از او **کمک می طلبد**

یا **عصبانی و بدخو** شده ، غذای خود را به دلیل **اختلال در بلع** به خوبی نمی خورد

علائم بیماری هاری در حیوان

بروز علائم پیشرفته بیماری : پیشرفت بیماری به ممکن است به یکی از دو شکل زیر باشد:

شکل فلجی (هاری ساکت): حیوان به گوشه ای پناه می برد و ابتدا **دستها و سپس پاها** و بعد سایر اندامها فلج شده و در نهایت به علت **فلج دستگاه تنفسی** می میرد؛ **بندرت** وحشی و درنده (هاری خشمگین) می شود

هاری خشمگین: حیوان به **گاز گرفتن سنگ و چوب** و اشیای مختلف پرداخته و محل زندگی خود را ترک می کند و بدون هدف به هر جایی می رود و به هر کس و هر حیوان سرراه خود حمله می برد . در نهایت پس از مدتی در اثر **دوندگی زیاد و گرسنگی و تشنگی** به علت **عدم قدرت بلع** ، **کف از دهانش سرازیر شده** و پی در پی زمین می خورد . **صدای پارس حیوان خشن** ، ناموزون و بریده بوده و **درندگی در چهره؛ بالاخره در اثر فلج دستگاه تنفسی خواهد مُرد.**



علائم بیماری هاری در حیوان

سگ: بدخو، انزوا، چشم گشاد و برافروخته، صدای پارس خشن

گربه: دوستی بیش از حد و چنگ انداختن، پشت کمانی، پنجه بیرون آمده

شغال و روباه: ورود به مناطق شهری و روستایی

گرگ: حمله به مناطق مسکونی و درگیری تا تلف شدن

گاو: تهاجم و شاخ زدن، ناله و نعره، تلو تلو خوردن

گوسفند: شاخ زدن به دیوار، کندن زمین

اسب: غلط زدن روی زمین، راست شدن گوشها، عقب برگشتن لبها



علائم بالینی هاری در انسان

دوره نهفتگی : به **شدت زخم ، تعداد جراحات و محل** آن ها بستگی دارد، در واقع محل جراحات هرچه به

عصب مرکزی (**مغزو نخاع**) **نزدیکتر** باشد طول دوره نهفتگی **کوتاهتر** خواهد بود؛

به نحوی که **گاز گرفتن صورت** زودتر موجب بروز علائم بیماری می شود؛

این مرحله به طور معمول در انسان **۱۵ روز تا ۳ ماه** به طول

می انجامد ، ولی از **چند روز تا چند سال** هم مشاهده شده است.



علائم بالینی هاری در انسان

بروز علائم اولیه بیماری

علائم غیر اختصاصی: این مرحله حداکثر **۱۰ روز** به طول می انجامد . تب ، لرز، خستگی ، سردرد، ضعف و درد عضلانی ، بی اشتها، اشکال در بلع، حالت تهوع و استفراغ، سرگیجه ، دردهای شکمی و اسهال، گلودرد، تنگی نفس ، سرفه خشک، نگرانی و ترس، تحریک پذیری و عصبی بودن

علائم بسیار اختصاصی: علائم موضعی در محل گازگرفتن شامل : سوزش ، گزگز و مور مور (در ۵۰ تا ۸۰ درصد بیماران) ، این علائم در **عضو گاز گرفته** شده نیز بروز می کند.

علائم بالینی هاری در انسان

بروز علائم حاد عصبی:

شکل ساکت یا فلجی: این شکل بیماری کمتر شایع است (۲۰٪ موارد هاری)

ضعف در اندام گاز گرفته شده و به تدریج در سایر اعضا و عضله های صورت ، **کاهش هوشیاری** و اختلال در حس ، **فلج**

پایین رونده (مشابه سندرم گیلن باره) یا **فلج چهار عضو به طور قرینه** ، ممکن است سردرد و **سفتی گردن** (نشانه های مننژه) اتفاق

افتد و در نهایت ، بیمار دچار **خواب آلودگی** و **کما** می شود .

ورم عضلانی (ورم قسمتی از عضله صدمه دیده)، در مرحله ی اولیه بیماری بروز می کند و در طی بیماری باقی می ماند.



علائم بالینی هاری در انسان

شکل تحریکی، هیجانی یا خشمگین:

علائم فعالیت حرکتی شدید شامل دویدن و **دست و پا زدن**، **تحریک پذیری** و عدم آرامش،
توهم، نگرانی و **هیجان**، مشخصه این شکل بیماری است. **ترس از آب**، علامتی است که در
این شکل در بیشتر موارد دیده می شود. همچنین نسیم ملایم، نور شدید، صدای بلند و لمس
کردن ممکن است موجب **تحریک پذیری و انقباض عضله های تنفسی** می شود. افزایش **ترشح**
بزاق و اختلال در بلع موجب شکل مشخص بیماری هاری می شود. خواب آلودگی، **توهم**،
حالت **تهاجم**، انقباض های عضلانی، علائم **منریت**، **تشنج و فلج موضعی** به سرعت ظاهر می
شود. **اختلال های خلقی** دوره ای ایجاد می شود و با پیشرفت بیماری، تا زمانی که بیمار
وارد **کما** شود



علائم بالینی هاری در انسان

درجه حرارت بدن ممکن است بیش از 40°C باشد.

گشاد شدن نامنظم مردمک ، افزایش ترشح اشک ، بزاق ، تعریق و کاهش فشار خون دیده می شود ؛

همچنین شواهد **فلج اعصاب حرکتی فوقانی** (ضعف ، افزایش واکنش تاندون های عمقی و واکنش کف پای مثبت)

همیشه وجود داشته ، فلج تارهای صوتی ، دوبینی ، فلج عضلات صورت و نوریت عصب اُپتیک نیز

مشاهده می شود. **افزایش تعداد تنفس** دیده می شود ؛ **اختلال ریتم قلب** شایع بوده و به خصوص تاکی

کاردی فوق بطنی و برادی کاردی به دلیل اختلال فعالیت پایه های مغز یا میوکاردیت اتفاق می افتد.

در اکثر موارد ، بیماران طی یک تا دو هفته چار **کما** شده و با وجود مراقبت های شدید به دلیل

نارسایی تنفس یا کلاپس قلبی عروقی فوت می کنند.



علائم بالینی هاری در انسان

مرحله کما و مرگ

در نهایت ابتلا به بیماری هاری به مرحله کما می رسد و بیمار به علت **نارسایی یا کلاپس قلب عروقی** می میرد.

از شروع علائم بالینی تا مرگ به طور متوسط **۴ تا ۷ روز طول** می کشد.

در **موارد نادر** شامل ترشح ناکافی هورمون آنتی دیورتیک ، دیابت بی مزه ، اختلال در ریتم قلبی ، عدم استحکام

عروقی، سندرم نارسایی تنفسی بالغین (ARDS) ، خونریزی گوارشی ، کاهش پلاکت ها و ایلئوس پارالیتیک ایجاد

می شود.

طول مدت مراحل مختلف هاری

| مرحله | شکل و درصد | مدت و درصد موارد | یافته ها |
|------------------|-------------------|--|---|
| نهفتگی | — | کمتر از ۳۰ روز ۲۵٪ ۳۰ تا ۹۰ روز ۵۰٪ ۹۰ روز تا یک سال ۲۰٪ بیشتر از یک سال ۵٪ | وجود ندارد |
| بروز علائم اولیه | — | ۲ تا ۱۰ روز | سوزش و گزگز یا درد در محل زخم، تب، ضعف، بی اشتها، حالت تهوع و استفراغ |
| حاد عصبی | هاری هیجانی (۸۰٪) | ۲ تا ۷ روز | توهم، هیجان، تهاجم، گازگرفتن، ترس از آب، اختلال های عصبی خود کار، سندرم ترشح ناکافی هورمون آنتی دیورتیک |
| | هاری فلجی (۲۰٪) | ۲ تا ۷ روز | فلج شل پایین رونده |
| کما و مرگ | | صفر تا ۱۴ روز | |





تشخیص های افتراقی

سایر **آنسفالیت** های ویروسی، کزاز ، آنسفالیت سمی، آنسفالیت آلرژیک، سندرم گیلن باره ،
پولیومیلیت و سایر **نوروپاتی ها** و **میلوپاتی ها** ، پلی نوروپاتی التهابی ، **میلیت**

دوبینی، فلج عضله های صورت و نوریت عصب اُتیک به دلیل گرفتاری اعصاب مغزی ، ترس از
آب و ایجاد انقباض به دنبال بلع ، افزایش ترشح بزاق ، اشک، عرق و اختلال در بلع.

طبقه بندی انسان مبتلا به هاری

مورد مشکوک: دارای علائم کلینیکی شامل **ظهور ناگهانی علائم** عصبی به شکل هیجانی از قبیل

تحریک پذیری، تشنج، ترس از آب، ترس از نور، افزایش ترشح بزاق، اختلال در بلع و تنفس و

یا شکل فلجی (بی سرو صدا) که بیمار به سرعت وارد کما شده و در مدت ۱۰-۷ روز فوت کند.

مورد محتمل: وجود علائم مرحله مشکوک به اضافه **سابقه تماس با حیوان** مشکوک به هاری

مورد قطعی: وجود علائم مرحله مشکوک به اضافه تشخیص و **تأیید آزمایش** اختصاصی



طبقه بندی انسان در تماس با هاری

تماس محتمل: شخصی که از طریق بزاق، گزش یا خراش یک حیوان حساس به هاری یا **حیوانی از منطقه آلوده** به هاری مورد مواجهه قرار گرفته است.

تماس قطعی: شخصی که از طریق بزاق، گزش یا خراش **یک حیوان با تشخیص قطعی هاری** یا حیوان متواری شده مورد مواجهه قرار گرفته است.

نکات بیماری

- دوره کمون در کودکان **طولانی تر** است
- انتقال از راه تنفس: دوره کمون **کوتاهتر**
- در نوع حیوان وحشی خصوصاً گرگ دوره کمون **سریع تر** از حیوان اهلی
- خطرناک ترین و شایعترین علت مواجهه با هاری گزش پستانداران وحشی است
- امکان انتقال از طریق تماس **زخم های باز یا سطوح مخاطی** با بزاق یا سایر مواد آلوده
- هر نوع تماس با خفاش خطر انتقال وجود دارد
- هاری با احتمال مواجهه با **ذرات تنفسی در آزمایشگاه ها**
- هاری با مواجهه در **غارهایی که خفاش** وجود داشته است (تاداریدا، در جنوب غرب برزیل)

نکات هاری فلجی

- **درگیری اسفنکترها** بخصوص اسفنکتر مجاری اداری و عدم کنترل ادرار معمولاً دیده میشود درحالیکه در بیماری گیلن باره وجود ندارد.
- (التهاب عضلانی) از دیگر علائم مشخصه **هاری فلجی** است که در هاری خشمگین دیده نمی شود.
- ترس از آب در این فرم بیماری **کمتر** دیده می شود.
- بقاء بیمار در این فرم بیماری ، **طولانی تر** از فرم خشمگین بوده و تا ۳۰ روز بطول می انجامد.



انتقال هاری انسان به انسان

- انتقال پوست بریده یا مخاط تماس می‌یابد یا تماس مخاط با بزاق یا سایر بافت‌های آلوده
- انتقال از طریق بافت‌ها و اعضای پیوندی گزارش شده است
- **پیوند قرنیه**، سایر بافت‌ها و **بافت عروقی** از اهداکنندگان به دلیل ابتلا به هاری فوت کرده‌اند.
- آمریکا، آلمان، تایلند، هند، ایران، فرانسه (**پیوند قرنیه** ، **بافت سخت** ، **پیوند عروق**)



Rabies:

ALL FOR 1
ONE HEALTH FOR ALL



Thank you