

محبات الدم Haemophilus

العدوى التنفسية، التهاب السحايا – القريح

أ.د. هيثم يازجي

المستدمية النزلية Haemophilus influenzae :

- تسبب العديد من العدوى الغازية مثل: التهاب السحايا، التهاب لسان المزمار ذات الرئة، والتهاب المفاصل القيحي، وأمراض موضوعة في السبيل التنفسي وتشمل التهاب القصبات والتهاب الأذن الوسطى. H.influenzae المجموعة الحيوية المصرية aegyptius: العامل المسبب لالتهاب الملتحمة الوبائي والحمى الفرعية البرازيلية.

H.ducreyi: العامل المسبب للقريح

H.parainfluenzae - H.aphrophilus - H.paraaphrophilus: توجد أحياناً عند مرضى التهاب الشغاف المعدي وحالات أخرى عديدة.

- اشتق الاسم (محب للدم) إشارة لعدم قدرة الجرثوم على النمو على أوساط الزرع ما لم يتواجد الدم الكامل أو بعض مكوناته الخاصة في الوسط.

الوصف:

- عصيات صغيرة سلبية الغرام متعددة الأشكال أو مكورة عصوية. تنتج بعض الذراري محفظة يمكن مشاهدتها بعد تلويئها باختبار انتفاخ المحفظة بوجود مصل ضدي نوعي للنمط. تتشكل المحافظ من عديدات السكريد وتشكل 6 أنماط مستضدية مختلفة يصطلح على تسميتها بالأحرف a-f. الأكثر أهمية منها هو النمط b وهو مكوثر من ريبوزيل ريبيتول فوسفات. تترافق الذراري التي تملك المحفظة في النمط b مع معظم حالات العدوى الغازية. يمكن تحديد أنماط المحفظة الستة باستخدام (PCR).

النمو على أوساط الزرع المخبرية:

- يعتمد النمو على الحاجة لعاملين يشار لهما بـ X و V.

- العامل (X الهيمين): يحتاج له لتصنيع السيتوكروم، وغيره من الانزيمات التنفسية الحاوية على الحديد .
- العامل V: وهو نيكوتين اميد ادنين دي نوكليويتيد فوسفات (NADP) وهو ضروري لعمليات الأكسدة والارجاع. عند زراعة جرثوم يفرز هذه المادة بكمية كبيرة (مثل المكور العنقودي الذهبي) يشاهد النمو في المنطقة بجواره (ظاهرة التابع الصناعي Satellitism). استخدام العامل V في الدم محدود بوجود انزيم NADase في المصل. يمكن أن تبطل فعاليته بتسخين الأغار بالدم لعدة دقائق بدرجة 70-80 حتى يتحول إلى بني (الأغار بالشوكولاته). تحرر هذه العملية أيضاً كمية زائدة من العوامل X و V من الكريات الحمر المنحلة. العامل X ثابت بالحرارة، لكن تسخين الوسط بدرجة 120 لعدة دقائق يدمر العامل V.

الاستقلاب:

- وهي هوائية ولاهوائية مخيرة.
- ينقص النمو اللاهوائي بشكل كبير من الحاجة للهيمين عند الأنواع المعتمدة على العامل X.
- لا تحتاج H.influenzae إلى وسط هوائي غني بـ CO₂، لكنها تنمو أفضل دائماً بوجود مثل هذه الظروف.

التفاعلات الكيميائية الحيوية:

- إيجابية الكاتلاز و الأوكسيداز.
- ترجع النتراة إلى نترت وتخمير الغلوكوز.
- تستعمل أنماط تشكيل الحمض من كربوهيدرات أخرى لتحديد الأنواع.
- يمكن تقسيم H.influenzae إلى 8 أنماط حيوية على أساس انتاج الاندول، فعالية الاورياز وتفاعل أورنيثين دي بوكسيلاز. الأكثر شيوعاً الأنماط الحيوية I-III، والجرثوم الأكثر قدرة على الغزو (النمط b) هو من النمط الحيوي I.

الامراضية:

- تتطفل المستدمية النزلية بشكل حصري على الإنسان، حيث تتواجد بشكل أسامي في السبيل التنفسي العلوي. تتواجد الجراثيم من دون محفظة في البلعوم الأنفي أو البلعوم عند 25-80% من السكان الأصحاء. تتواجد الذراري مع المحفظة (حوالي نصفها من النمط b) عند 5-10%. ينقص تمنيع الأطفال باللقاح المرتبط Conjugate vaccine بمحبات الدم النمط (Hib) b بشكل كبير من

الحمل البلعومي بـ Hib لكن ليس له تأثير على حمل الأنماط المحفظية الأخرى أو الذراري التي لا تملك محفظة.

- تترافق المستدمية النزلية مع نمطين من العدوى:

العدوى الغازية والعدوى غير الغازية والتي تفترق تماماً في طبيعتها الوبائية.

1- العدوى الغازية *invasive infections*: أكثر التظاهرات هو التهاب السحايا. لكن يمكن

للمستدمية النزلية أن تسبب التهاب لسان المزمار، التهاب مفاصل قيحي، ذات عظم ونقي، ذات رئة والتهاب هلل. يتطور في بعض الحالات عند المرضى تجرثم دم بدون بؤرة عدوى محددة. تسبب Hib معظم عدوى تجرثم الدم. تحدث معظم الحالات عند الأطفال تحت سن السنتين من العمر قمة حدوث التهاب لسان المزمار الحاد بين سنتين وأربع سنوات.

- أدى استعمال اللقاحات المرتبطة الفعالة ضد Hib عند الأطفال إلى نقصان وبشكل دراماتيكي معدل حدوث المرض الغازي عند الأطفال في البلدان التي تستعمل لقاح Hib، وقد تغيرت بالتالي الصورة الوبائية.

- عامل الفوعة الأساسي عند Hib هو عديد سكاريد المحفظة. تتناسب ندرة العدوى في الشهرين الأوليين من الحياة مع وجود الأضداد الأمومية لهذه المادة، تحدث العدوى في مرحلة الطفولة المبكرة مع غياب الأضداد التي تملك مثل هذه النوعية.

- تنخفض العدوى بالمستدمية النزلية نمط b في المجتمع عند ارتفاع مستوى أضداد المحفظة عند السكان. من غير الواضح ما الذي يقرر حالة الحامل اللاعراضي ووجود أضداد واقية، أو حالة المرض الغازي. يسهل سكاريد المحفظة b كل أطوار عملية الغزو.

- تشمل عوامل الغزو الأخرى التي يمكن أن يكون لها دور:

الخمل *fimbriae*: الذي يساعد على الالتصاق على الخلايا الظهارية.

بروتياز IgA وله دور أيضاً في عملية التوطن.

مكونات الغشاء الخارجي وتشمل بروتينات الغشاء الخارجي وليبولولي سكاريد التي يمكن

أن تساهم في الغزو في عدة مراحل.

- يساعد وجود عدوى فيروسية على بدء العدوى الغازية. للعوامل الوراثية عند الثوي وللتثبيط المناعي دور أيضاً.

- تسبب المستدمية النزلية التي لا تحمل محفظة أحياناً مرضاً غازياً. أكثر التظاهرات شيوعاً هي ذات الرئة وتجترثم الدم، غالباً عند مرضى أمراض مؤهبة، مثل أمراض الرئة المزمنة أو الأورام الخبيثة. ويشاهد أعلى معدل عند المرضى بعمر فوق السنتين ويكون معدل الوفيات مرتفعاً.
 - نادراً ما تشاهد عدوى تعود إلى مستدميات نزلية بأنماط مصلية أخرى غير b بشكل أساسي e و f. وظيف الأمراض الشاهد مماثل كما هو عند النمط b.
- 2- الأمراض غير الغازية *Non-invasive disease*:** تسبب المستدمية النزلية بحالات عدوى موضعية غالباً ما تترافق مع حالات الفيزيولوجية تشريحية غير الطبيعية مؤهبة. ويحدث معظمها بالذراري من دون محفظة. أكثرها شيوعاً:

- a. التهاب الأذن الوسطى
 - b. التهاب الجيوب
 - c. تفاقم حاد لمرض انسداد الطرق الهوائية المزمن
 - d. التهاب ملتحمة
- عادة ما يبدأ التهاب الجيوب والتهاب الأذن الوسطى بعدوى فيروسية تؤهب لعدوى ثانوية بأحد أعضاء الزمرة الجرثومية الموضعية يملك قدرة امراضية .
 - الآليات التي يمكن أن تساهم في ذلك هي:
 - * انسداد جريان المفرزات التنفسية.
 - * نقص تصفية الجرثوم عبر آليات الأهداب المخاطية الطبيعية.
 - * تثبيط المناعة الموضعية.

- يمكن للتفاقم الحاد لانسداد الطرق الهوائية المزمن أن يسهل وبشكل مشابه بالعدوى الفيروسية الحاد. تعرض الفيروسات للخطر آليات التصفية المخاطية الهدبية والتي هي ضعيفة أصلاً عند مرضى المرض الرئوي المزمن وتسمح بتوطن الجراثيم في السبيل التنفسي السفلي. يمكن للمستدمية النزلية في هذه الحالة أن تسبب بعدوى قيحية وأن تؤدي فيما بعد الوظيفة الرئوية بالتأثير السبي المباشر على الأهداب.

التشخيص المخبري:

- بفحص لطاخة ملونة بطريقة غرام للسانل الدماغى الشوكى، القشع أو الرشافة المأخوذة من المفصل.
- يجب نقل العينات إلى المختبر وزرعها من دون تأخير. يتأثر الجرثوم بدرجة الحرارة المنخفضة
- الزرع على وسط الأغار بالشوكولاته 5-10% Co2.

القشع: يكون وجود المستدمية النزلية ذو دلالة في العينية القيحية اذا تواجدت بأعداد كبيرة: أكثر من 10⁶/وحدة مشكلة للمستعمرة في المليمتر. يسهل إضافة الباسيتراسين (10 وحدات دولية 14/مل) العزل الانتقائي للمستدمية النزلية من مزارع مختلطة بجراثيم السبيل التنفسي. يحد الحصول على المفرزات القصبية بالغسيل القصي النسخي من مشكلة التلوث بالجراثيم المتعايشة.

مسحة البلعوم: قد تؤدي بحالة التهاب لسان المزمار إلى حدوث انسداد هوائي كامل. وعادة ما يكون زرع الدم إيجابياً في هذه الحالة.

التحديد:

- يعتمد تأكيد الهوية على استعراض الحاجة أحد أو كلا عاملي النمو X و V: تحتاج المستدمية النزلية لكلا العاملين.
- تحتاج المستدمية نظيرة النزلية العامل V فقط
- تحتاج المستدمية الدوكرية و H.aerophilus العامل X فقط
- يجب تحديد نمط المحفظة عند عزولات المستدمية النزلية باختبار التراص على الشريحة باستخدام مصول ضدية نوعية.

الفحوص المصلية:

- يفيد كشف مستضد عديد السكاريد b في سوائل الجسم أو في القيح في التشخيص السريع.
- التقنية الأكثر استعمالاً هي التراص بحبيبات اللاتكس المغطاة بأضداد تجاه المستضد b يمكن لبعض الأنماط المصلية للمكور الرئوي و Esch. Coli أن تملك مستضدات مشابهة.

PCR

المعالجة:

- تتحسس المستدمية النزلية على طيف واسع من الصادات الحيوية وتثبيط عادة بتراكيز قليلة من الأمبسلين (أو الاموكسيسيلين). الكلورامفينيكول أو التتراسكلين.
- السيفالوسبورينات الجيل الأول غير فعالة نسبياً تجاه هذا النوع، يعتبر السيفترياكسون والسيفالوسبورينات المماثلة مثل سيفوتاكسيم أدوية الخيار الأول لمعالجة التهاب السحايا. وهي أدوية قاتلة للمستدمية النزلية، وتصل إلى تركيز جيد في السحايا والأنسجة الدماغية وأثبتت فعالية عالية في الممارسة السريرية.

- كان الكلورامفينيكول سابقاً هو الدواء المختار لكن قد توجد مقاومة تجاهه. والامبسلين فعال أيضاً حيث يغطي كل العوامل الممرضة التي يمكن أن تكون مسؤولة ويتجنب احتمالات السمية عند الكلورامفينيكول. لكن توجد الآن مقاومة تجاهه نتيجة إفراز β – لاكتاماز عند حوالي 25%/ من ذراري النمط لا في المملكة المتحدة.
- عناية طبية وتمريضية محترفة أمر حيوي لتدبير التهاب لسان المزمار الحاد حيث من الضروري الحفاظ على الطرق الهوائية مفتوحة. والسيفترياكسون هنا هو الدواء المختار.
- لمعالجة العدوى التنفسية الأقل خطورة، مثل التهاب الأذن الوسطى، التهاب الجيوب والتفاقم الحاد لالتهاب القصبات المزمن، تكون الصادات الحبيوية الفموية مثل الاموكسيسيلين وكواموكسيكلاف والكلاريترومايسن فعالة كلها. تشاهد المقاومة على الاموكسيسيلين المتوسطة ب β – لاكتاماز عند حوالي 20%/ العزولات الغازية بدون محفظة في المملكة المتحدة. وبائيات المرض الغازي:

البائيات والعدوى:

- يكون التهاب السحايا في أشهر الشتاء أكثر شيوعاً. في العائلات من مستوى اجتماعي – اقتصادي ضعيف .
- معدل الخطر للأطفال تحت عمر السنتين أعلى ب 600-800 مرة منه عند بقية السكان. سجلت فاشيات في مجتمعات مغلقة، مثل مدارس رياض الأطفال .
- يترافق الاتصال مع الحالة المرضية في دور الرعاية اليومية، ورياض الأطفال مع زيادة معدل الهجمات عند الأطفال تحت سن السنتين تحدث العدوى نتيجة الاتصالات المنزلية .
- للعوامل المورثية دور عند المضيف.
- يؤهب التثبيط المناعي، للمرض الغازي
- نسبة الوفيات بسبب التهاب السحايا بالمستدمية النزلية هي حول 5. %وقد تنتج عواقب عصبية وخاصة فقد السمع عند 10-30% من الناجين .
- أدى التلقيح الروتيني باللقاح المرتبط إلى نقص كبير في معدل حدوث التهاب السحايا بالمستدمية في البلدان التي طبقتة .

المكافحة:

التمنيع الفاعل :

- لقاحات المستدمية الأولى من عديد سكاريد المحفظة من النمط b. ممنعة سيئة عند الأطفال بعمر أقل من سنتين .
- تعطي اللقاحات المرتبطة مع العديد من البروتينات استجابة دائمة مع ذاكرة مديدة .

- يعطى بعمر 2،3،4 أشهر بشكل متزامن مع لقاح الديفتريا، الكزاز والسعال الديكي (DTP)، لا يوجد جرعة داعمة في السنة الثانية من العمر.

الوقاية:

- يستأصل الريفامبين حالة الحمل للمستدمية النزلية .
- الأشقاء والأقرباء غير الملقحين بعمر أكثر من 4 سنوات وأقل من 10 سنوات يجب تلقيحهم باللقاح المرتبط. الأقرباء والأشقاء غير الملقحين تحت عمر 4 سنوات يجب إعطاؤهم كلا من الوقاية الكيميائية واللقاح.
- يعطى الأطفال بعمر 4 سنوات مع مرض غازي بالمستدمية النزلية b كلا من اللقاح والمعالجة الكيميائية لاستئصال حالة الحمل في البلعوم الأنفي حيث يمكن أحياناً للمرض أن يفشل في إحداث مناعة عند الأطفال الصغار.
- الاستخدام الواسع لللقاح المرتبط قد يجعل سريعاً من المعالجة الكيميائية غير ضرورية.

مستدميات أخرى عند المستدمية النزلية:

المستدمية النزلية من المجموعة الحيوية: المصرية

H.influenzae Biogroup aegyptius

- عرف هذا الجرثوم سابقاً بعصية Koch- Weeks والمستدمية المصرية H.aegyptias ويعتقد الآن أنه تحت مجموعة من المستدمية النزلية. لا يمكن تفريقه عن المستدمية النزلية النمط الحيوي III في الاختبارات الروتينية. لكن يمكن تحديده بطريقة PCR.
- يسبب التهاب ملتحمه قبيح والحى الفرعية البرازيلية: وهي متلازمة سريرية أول ما لوحظت في البرازيل 1984. حيث سبق التهاب الملتحمه انتان دم شديد يشابه عدوى المكور السحائي الصاعق. استخدم الامبسلين مع الكلورامفينيكول بنجاح عند بدء المعالجة مبكراً بشكل كاف.

المستدمية الدوكرية H.ducreyi

- مسؤولة عن مرض منتقل بالجنس: القريح Chancroid. أكثر انتشاراً في المناطق المدارية – خاصة أفريقيا وجنوب شرق آسيا. يتظاهر المرض بقرحة مؤلمة على القضيب (القرحة اللينة) والتهاب عقد لمفية اربية. يمكن مشاهدة العصيات الصغيرة سلبية الغرام النمطية في المفرزات المأخوذة القرحة أو من القيح من رشافة العقدة اللمفية. ويبدو أن الآفات القرحية تسهل انتقال فيروس نقص المناعة المكتسب HIV في بعض المناطق المدارية. يمكن معالجة القريح بالازيترومايسين، الاريترومايسين

السيبروفلوكساسين أو السيفتروياكسون وقد أدى ظهور المقاومة على السلفوناميدات، التري ميثوبريم والتتراسكلينات من فائدة هذه الأدوية. سجل وجود ذراري مقاومة على السيبروفلوكساسين والاريترومايسين. ويصادف فشل المعالجة أكثر عند وجود عدوى مرافقة بـ HIV.

Calymmatobacterium granulomatis

المغمدة الحبيبية

- عصبية سلبية الغرام. تسبب مرضاً مشابهاً ينتقل بالجنس: الورم الحبيبي الاريبي في بعض المناطق المدارية. تشاهد أجسام داخل خلوية تعرف بأجسام دونوفان (يجب أن لا تختلط مع أجسام شمان – دونوفان المشاهدة في اللشمانيا)، وذلك في اللطخات المحضرة من الآفة. عادة ما يستخدم التتراسكلين في العلاج.

مستدميات أخرى:

H.paraifluenzae, H.aphrophilus, H.paraphrophilus

-تسبب: التهاب الشغاف، عدوى الأسنان، خراجة رئة وخراجة دماغ.
- يعالج التهاب الشغاف عادة بنجاح باستخدام تركيبة من الامبسلين والجنتاميسين.