التهابات الكبد الفيروسية

Viral Hepatitis Infections

أ.د. هيثم يازجي

VIRAL HEPATITIS					
virus	**virus classification**	**type of virus**	**mode of infection**	**incubation period**	**other comments**
hepatitis A (HAV)	Hepatovirus	ssRNA	fecal–oral	2–4 weeks	no carrier state
hepatitis B (HBV)	Hepadnavirus	dsDNA	blood-borne, sexual	6 weeks–6 months	carriage associated with liver cancer
hepatitis C (HCV)	Flavivirus	ssRNA	blood-borne,	2 months	carriage associated with liver cancer
hepatitis D (HDV)	Deltavirus	ssRNA	from blood	2–12 weeks	needs concurrent hepatitis B virus infection
hepatitis E (HEV)	Calicivirus	ssRNA	fecal–oral	6–8 weeks	common in Far East, no carrier state
yellow fever	Flavivirus	ssRNA	mosquito	3–6 days	no person-to-person spread, no carrier state

فيروس التهاب الكبد Hepatitis A virus A

- هو العامل المسبب لالتهاب الكبد الانتاني عائلة الفيروسات البيكورناوية Picornaviridae جنس الفيروسات الكبدية hepatovirus
- فيروس من دون غلاف ،المجين مكون من سلسلة خطية وحيدة من الرنا الايجابي الاتجاه (حوالي 7500 نوكليوتيد). يتشارك مع الفيروسات المعوية بنفس الصفات المقاومة للعوامل الفيزيائية والكيميائية .

الامراضية :

بشكل مماثل للفيروسات المعوية، يصيب بالبدء خلايا الأمعاء ثم ينتشر إلى الكبد عبر الدم ، يفرز الفيروس عبر الصفراء إلى المعي قبل أسبوع إلى أسبوعين من هجمة الاصفرار. يتواجد الفيروس أيضاً في البول في الحالات السريرية وتحت السريرية خلال نفس الفترة

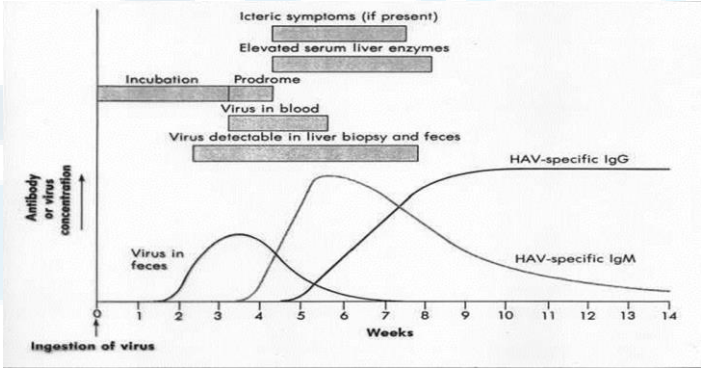
المظاهر السريرية

- المرض خفيف الشدة عادة , فترة الحضانة من /15-45/ يوم (28 يوم وسطياً .
- أعراض المرض: دعث, ألم عضلي, صداع, ترفع حروري خفيف، تتحسن الأعراض وتختفي عند تطور اليرقان و في حالات نادرة يمكن حدوث التهاب كبد صاعق و قصور كبدي .

- يكون المرض أخف شدة عند الأطفال الصغار و يظهر اليرقان عند /5%/ فقط من الأطفال تحت سن/3/ سنوات ليصل إلى /50%/ عند البالغين .
- تظهر الفحوص المصلية أن العديد من المرضى يمرون بحالة مرض تحت سريري.
- لا يوجد حالة حمل مزمن للفيروس.

التشخيص المخبري :

- رغم أنه تم زرع الفيروس على مزارع الخلايا، إلا أن هذا لا يمكن إجراؤه روتينياً على عينات البراز.
- يعتمد التشخيص على وجود أجسام ضدية IgM نوعية و التي تظهر باكرا جدا أثناء العدوى وتبقى موجودة في المصل لمدة /2-6/ أشهر بعد ظهور الأعراض.
- معايرة أنزيمات الكبد.



الوبائيات:

- يوجد نمط واحد من فيروس التهاب الكبد، الجرعة المعدية صغيرة (100 جزيء فيروسي).
- أكثر من 50% من السكان أصيبوا ب HAV حتى في البلدان المتقدمة
- تنتشر الاصابة في البلدان التي يكون فيها مستوى الصحة العامة متدنيا (بما أن الفيروس ينتشر عبر الطريق براز – فم) وسجلت بعض الجائحات الناجمة عن تلوث الأطعمة (محار- رخويات البحر- خضار نيئة).
- الاتصال المباشر: أفراد المنزل- الأطفال في دور الحضانة - الطعام والشراب الملوثين: اتصال فموي برازي - عمال المطاعم ، و عن طريق الدم : في حالات نادرة.

الوقاية:

- تم الترخيص للقاح فعال وممنع بشكل كبير محضر من فيروس معالج بالفورمالدهيد (مقتول) يعطى بجرعة واحدة داخل العضل للأطفال بعد عمر السنتين .
- يؤمن اللقاح مستوى جيد من الأجسام الضدية المعدلة والتي تستمر /10/ سنوات على الأقل, واللقاح هو البديل عن الغلوبولين المناعي الإنساني (التمنيع السلبي) الذي يعطي للمسافرين الى مناطق يتوطن فيها المرض (يجب اعطاءه قبل أسبوعين على الأقل من السفر)

- حديثا تدمج مولدات ضد فيروسات التهاب الكبد A و B في لقاح واحد .
- **يستطب التلقيح عند :**
  - المسافرون إلى مناطق يتوطن فيها المرض
  - الرجال المثليون جنسياً
  - المصابون بالسيدا
  - مدمنو المخدرات
  - المصابون بأمراض كبدية مزمنة
  - الأشخاص المعرضون مهنياً.

العلاج :

لا يوجد معالجة نوعية . يجب تجنب الأدوية و المركبات التي تستقلب عن طريق الكبد, وبحال وجود ضخامة طحال يجب تجنب النشاطات التي ترفع الضغط داخل البطن

فيروس التهاب الكبد B

Hepatitis B virus

يعتبر المسبب الرئيسي لمرض الكبد المزمن ولسرطان الخلية الكبدية (مليون وفاة سنوياً).

البنية:

يمكن مشاهدة /3/ جزيئات مختلفة في دم المصاب بعدوى HBV :

1. جزيئ صغير كروي بقطر22 نانومتر وهو الشكل الغالب
2. شكل خيطي وهو أيضاً بقطر22 نانومتر.

يتألف كلا الشكلين من ليبيدات و بروتينات وكاربوهيدرات وهي غير معدية وتتركب من كميات فائضة من غلاف الفيريون و يحمل كلا الشكلين مولد الضد السطحي لفيروس التهاب الكبد HBV

3. النمط الثالث من الجزيئات هو: الفيريون أو جزيء Dane و هو بقطر42 نانومتر حيث يحيط غلافه باللب (27نانومتر) الذي يحوي DNA الفيروسي وانزيم البوليميراز داخل محفظة تتألف من مولد الضد اللبي HBcAg

https://manara.edu.sy/

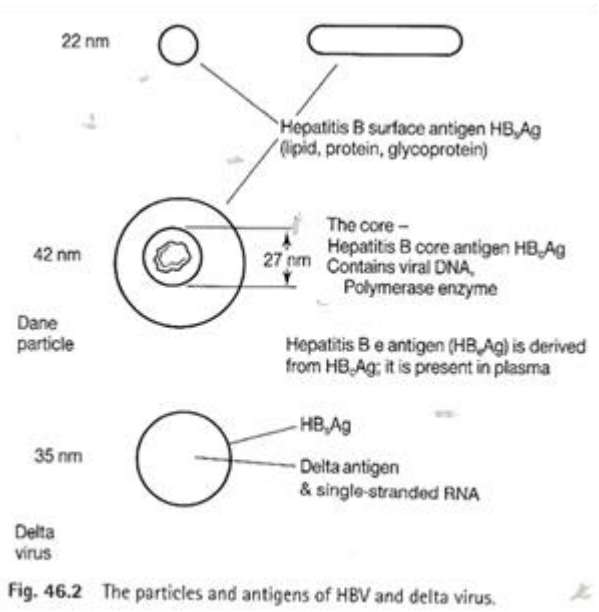


Fig. 46.2 The particles and antigens of HBV and delta virus.

- يبلغ طول الدنا الفيروسي حوالي 3200 نوكليوتيد و هو دائري الشكل مكون من سلسلتين سلسلة كبيرة كاملة بينما توجد فجوة بأطوال مختلفة من حوالي /1000/ نوكليوتيد في السلسلة المقابلة المتممة , تغلق هذه الفجوة بفعل البوليميراز الفيروسية عند بدأ التضاعف الفيروسي
- يتم نسخ مورثة الضد السطحي لانتاج 3 أنواع من mRNA الرسول : L-M-S , وتتم ترجمتها الى 3 بروتينات: يحوي كل منها على بروتين S. يتألف ناتج M mRNA من بروتينات S وطليعة S2 (pre S2) .
- يتشكل ناتج L mRNA من Pre S1, Pre S2, S. يوجد ناتج L في الفيريون فقط بينما نواتج M و S فتوجد في كل أشكال الجزيئات,

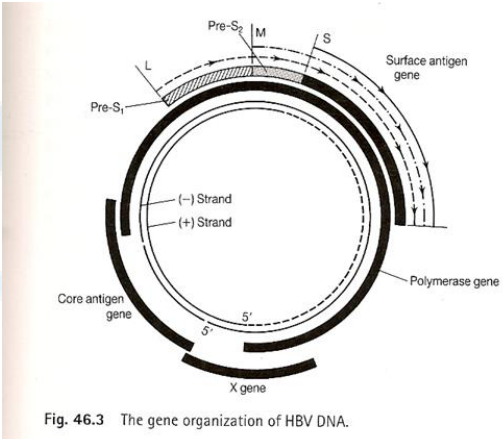


Fig. 46.3 The gene organization of HBV DNA.

- بإجراء دراسة مقارنة لتوالي لنوكليوتيدات تبين أنه يوجد 8 أنماط وراثية لفيروس التهاب الكبد B (A-H). تنتشر بعض الأنماط الوراثية عالمياً، بينما تكون الأخرى محددة جغرافياً بمنطقة محددة
- لا يوجد دلائل على اختلاف الأنماط فيما بينها في قدرتها على الانتشار أو التسبب بالمرض رغم وجود اختلافات مولدة للضد في بروتين HBsAg .
- يحوي مولد الضد السطحي HBsAg على مولد الضد "a" الشائع، وعلى مجموعتين من المحددات التي يستثني وجود أحدها وجود الآخر ["d" أو "y"] و ["r" أو "w"] مما يشكل أربع أنماط رئيسية adr،adw، ayw وayr، لحسن الحظ فإن مولد الضد a غير المتغير هو الهدف الرئيسي للأضداد الواقية أثناء الاستجابة للعدوى ، تقي المناعة المتولدة أثناء العدوى أو بالتلقيح بأحد الأنماط الوراثية لـ HBV بشكل متصالب من العدوى بالأنواع الأخرى.
- من الصعوبة تقييم ثباتية HBV بسبب عدم وجود نظام زرع مخبري مناسب. تم الحصول على دلائل بشكل غير مباشر من دراسة متلقي نواتج الدم المعالج بعدة طرق وتجارب حقن الشيمبانزي. وبهذا ظهر أن التسخين حتى الدرجة 60 لمدة عشر ساعات يثبط الفيروس بعامل 100-1000 مرة .
- المعالجة بالهيبوكلورين (10000 ppm من الكلورين الفعال) أو 2% من الغلوتارالدهيد لمدة 10 دقائق يثبط الفيروس 10 آلاف مرة.

التضاعف:

- يبدأ تضاعف الحمض النووي الفيروسي ضمن نواة الخلية الكبدية حيث يمكن لـ DNA الفيروسي أن يكون حراً خارج الصبغي، أو مندخلاً في أماكن مختلفة من صبغي المضيف. وعلى كل فإن الاندخال ليس ضرورياً للتضاعف الفيروسي.
- يوجد بعض التشابه بين الفيروسات الكبدية والفيروسات الراجعة:
  a. يتم في كليهما تصنيع DNA على أساس من RNA
  b. يوجد تماثل في تتالي الحموض الأمينية بين الانزيمين المسؤولين عن ذلك

المظاهر السريرية:

- تختلف مدة الحضانة بشكل كبير، من /40/ يوماً حتى /6/ أشهر، لكنها غالباً ما تكون من /2-3/ أشهر، لوحظ تأثير الاعتماد على الجرعة حيث تترافق الجرعة المعدية العالية من الفيروس مع فترة حضانة قصيرة (مثل نقل دم ملوث)
- تتظاهر الإمارات الأولى للمرض بتعب عام, إعياء, فقد الشهية للطعام, غثيان و اقياء مترافقة مع ضعف وألم عضلي, يمكن أن يشكو المريض أيضاً من ألم مفصلي مترافق مع طفح بقعي حطاطي (يمكن لهذه المظاهر أن تكون متعلقة بمعقدات مناعية جائلة تحوي المستضد السطحي للفيروس والتي عزي لها التسبب باختلاطات نادرة من التهاب المفاصل العقد والتهاب الكبب والكلية)

- (تتواجد المعقدات عادة في البلاسما في حالات التهاب الكبد العاصف) .ترافق هذه الأعراض مع براز شاحب مبيض اللون وبول غامق.
- يتم الكشف عن الأذية الكبدية في الحالات الحادة بالاختبارات الكيميائية قبل هجمة اليرقان وتستمر بعد زواله. يبدأ المريض بالشعور بالتحسن عند ظهور اليرقان
- لا يصاب حملة HVB بأي أعراض أولية ويمكن أن يبقوا كذلك لسنوات عديدة. تتطور المظاهر السريرية عند 25 % من الحملة الى التهاب الكبد المزمن والتشمع Cirrhosis وفي النهاية سرطان الكبد hepatocellular carcinoma .

الآلية الامراضية:

- ينعكس تضاعف فيروس التهاب الكبد ضمن الخلية الكبدية بكشف DNA الفيروس و HBcAg في النواة و HBsAg في السيتوبلاسما وعلى الغشاء السيتوبلاسمي
- يتواجد الفيروس خلال فترة الحضانة بمعدل عال قبل أن تتطور الاستجابة المناعية عند الثوي وتسيطر على الفيروس
- يمكن أن ينتج الضرر لخلايا الكبد من فعالية الخلايا المعتمدة على الأضداد (القاتلة الطبيعية و الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا)
- يكون التعبير عن معقدات التوافق النسيجي نمط 1 ضعيفاً في الخلايا الكبدية لكنه يتزايد مع انتاج الانترفيرونات كاستجابة للانتان فيؤدي ذلك إلى زيادة التعرف على المستضدات و إلى انحلال الخلايا الكبدية المصابة . لا يؤدي HBV إلى انحلال الخلايا المصابة إلا بمساعدة رد الفعل المناعي للمضيف, كما أن المرض يكون أقل شدة عند المضعفين مناعياً
- **التواجد الدائم لفيروس التهاب الكبد B Persistance of HBV :**

✓ يستدل على التواجد الدائم بالوجود المستمر ل HBsAg و DNA الفيروسي في الدم لأكثر من 6 أشهر. ويحدث ذلك عند:

- 5-10% عند البالغين
- 30% عند الأطفال (أكبر من 6 سنوات)
- 90% عند حديثي الولادة.
- يكون شائعاً أكثر عند الذكور و عند مضعفي المناعة.

✓ ليس من الواضح بعد ما الذي يقرر تطور الحالة إلى الحامل المزمن, يعتقد بوجود عوامل وراثية، لكن من الواضح أن غياب أو الفاعلية الضعيفة نسبياً للجهاز المناعي لها أهمية في ذلك حيث يشاهد زيادة حالة الحمل عند اليافعين صغيري السن وعند المضعفين مناعياً .

- ✓ يمكن للفيروس أن يتضاعف عند الحملة إلى مستوى عال بدون وجود دلائل على أذية الكبد. يسمى هذا بالطور التضاعفي المبكر للعدوى المزمنة (ينتهي باختفاء المستضد اللبي HBeAg وظهور (Anti-Hbe في كل عام يمر 5-20% من المرضى بهذا التحول. يترافق هذا غالباً لكن ليس دائماً باختفاء DNA الفيروس من الدم, وهو مشعر على التحول من حالة الحامل ذو الفعالية المعدية العالية إلى المنخفضة .
- ✓ يمكن أن يمر الحامل بعدة فترات من التهاب الكبد, وفي النهاية يمكن للفيروس أن يختفي عند 1-2% من الحملة كل عام.

- **المرض الكبدي المزمن و كارسينوما الخلية الكبدية :**

- ✓ تنتج الأذية الكبدية المزمنة من استمرار تخريب الخلايا الكبدية (التي تظهر مولدات الضد الفيروسية) المتواسط بالآليات المناعية للجسم. يمكن أيضا للتفاعلات المناعية الذاتية أن تشارك بالأذية حيث تحرض استجابة مناعية ضد العديد من مولدات الضد الكبدية النوعية .
- ✓ يعتبر كارسينوما الخلية الكبدية أحد السرطانات العشرة الأكثر شيوعاً في العالم ويوجد دلائل على أن 80% من الحالات ناجمة عن العدوى ب HBV.

التشخيص المخبري

- يمكن لمخبر الفيروسات القيام بمدى واسع من الفحوصات للكشف عن مولدات ضد وأضداد HBV باستخدام المقايسة المناعية الشعاعية(RIA) والمقايسة المناعية الانزيمية (Elisa) والكشف عن HBV DNAباستخدامPCR
- اختبار المسح الأولي هو الكشف عن HBsAg والذي يشير عند وجوده في المصل على أن المريض مصاب بعدوى (إما عدوى حالية حادة أو كحامل).
- **العدوى الحادة:**
  - ✓ يتواجد المستضد السطحي لعدة أسابيع قبل ظهور الأعراض
  - ✓ يمكن لتواجد مولد الضد السطحي في الدم أن يكون قصيراً عند قلة من المرضى بحيث لا يكشف عند ظهور الأعراض السريرية. في مثل هذه الحالات يكون كشف الأضداد Anti-HBc خاصة من نوع IgM و Anti-Hbe هو الدلالة الوحيدة على حدوث العدوى مؤخراً
  - ✓ بحالة أخذ عينات مصلية بفترات متتالية فإن زيادة عيار أضداد Anti-HBs يؤكد العدوى الأولية
- الاستجابة النمطية لثلاث أرباع الحالات على الأقل تكون كالتالي:
  - ✓ يتم انتاج HbeAg عند تضاعف الفيروس لذلك فهو يوجد عادة بعد HbsAg الاستجابة المكتشفة التالية هي IgM anti-HBc يكون ظهور IgM anti – HBc عابرا, وإذا وجد بعيارات

https://manara.edu.sy/

مرتفعة، فهو دلالة على عدوى حادة حدثت مؤخراً، تنقص الاستجابة مع الزمن وتغيب عادة بعد 6 أشهر.

- ✓ تساعد اختبارات الكشف عن Anti HBe, HbeAg في الطور الحاد للعدوى لتحديد حالة المريض. فاختفاء HbeAg واستبداله بـ Anti HBe يشير إلى أن المريض يستجيب وأنه سيشفى من HBsAg. تظهر أضداد Anti-HBS عند /90%/ من المرضى، وفي حالات قليلة توجد في نفس الوقت مع HBsAg , لكنه يوجد عادة فاصل حتى /6/ أشهر قبل أن يصبح الكشف عن Anti- HBS ممكناً، وعند وجوده، يكون المريض ممنعاً للعدوى مستقبلاً ب HBV.

- **العدوى المزمنة:**

- ✓ غالبا مايكون الحامل لـ HBV إيجابي HBeAg و إيجابي HBV DNA بعد 6 أشهر. يختفي خلال هذا الوقت IgM Anti-HBc ويستبدل بـ IgG Anti-HBc. يشاهد هذا عادة بشكل نموذجي في طور التضاعف المبكر للعدوى المزمنة . يمكن أن يليه فقدان HbeAg وظهور Anti-HBe ويبقى العديد من المرضى إيجابيين لـ HBV DNA.

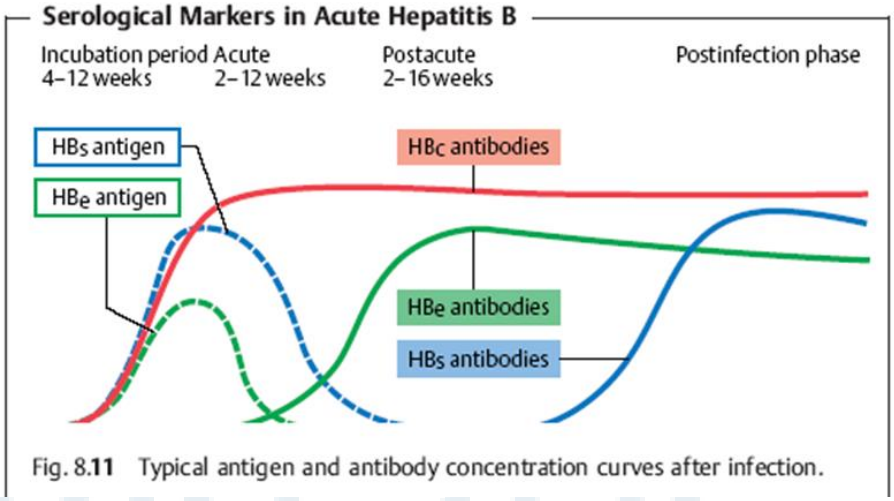


Fig. 8.11 Typical antigen and antibody concentration curves after infection.

HEPATITIS B ANTIGENS AND ANTIBODIES	
HBsAg	envelope (surface) antigen of HBV particle also occurs as free particle (spheres and filaments) in blood; indicates infectivity of blood
HBsAb	antibody to HBsAg; provides immunity; appears late (not in carriers)
HBcAg	antigen in core of HBV
HBcAb	antibody to HBcAg; appears early
HBeAg	antigen derived from core; indicates high transmissibility
HBeAb	antibody to the soluble component of core

Fig. 22.49 Characteristics of hepatitis B virus (HBV) antigens (Ag) and antibodies (Ab).

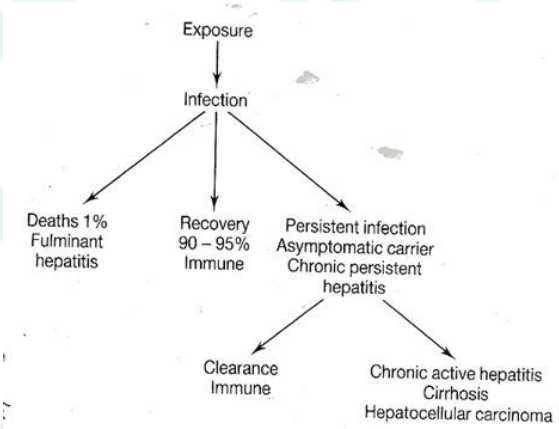


Fig. 46.5 The outcome of hepatitis B infection.

المعالجة :

- تم تركيز الجهد الأكبر على علاج الحامل المزمن وذلك لأجل:
  - إنقاص قابلية نقل العدوى إلى الآخرين
  - منع تطور المرض الكبدي وتحسين البنية النسيجية للكبد
  - منع تطور كارسينوما الكبد
- يعتبر α انترفرون العلاج المختار Drug of choice لعلاج التهاب الكبد المزمن بالفيروس B :
  - يثبط اندخال RNA الفيروسي ضمن القفيصة المنواة nucleocapside أثناء تجمع الفيروس
  - يحث على زيادة تصنيع HBsAg وغيره من البروتينات الفيروسية على سطح الخلية المصابة بالعدوى، وبهذا ينشط الاستجابة المناعية الخلوية بالخلايا T السامة للخلايا .

https://manara.edu.sy/

- يمكن لكورس علاجي لمدة 4 أشهر أن ينقص وبشكل ملحوظ مستوى الفيروس الجائل في الدم، ويعيد مستوى خميرة Alanin aminotransferas ALT إلى مستواها الطبيعي عند حوالي ثلث المرضى المعالجين.

- يحدث التحول من HbeAg إيجابي إلى Anti- Hbe إيجابي عند حوالي 20%. ويتبع عادة بتصفية وغياب HBsAgلاحقاً .
- ينخفض معدل حدوث تشمع الكبد وكارسينوما الخلية الكبدية HCC عند المعالجين بالانترفرون α.

معايير زيادة فاعلية الاستجابة: عدوى حديثة , مريض بالغ , جهاز مناعة سليم HIV, سلبي HbeAg , إيجابي , تركيز HBV DNA منخفض , فيروس التهاب الكبد D سلبي , استمرار العلاج لمدة أكثر من /4/ أشهر .

- تشمل الأعراض الجانبية للعلاج بالانترفرون :
  - تناذر شبيه بالانفلونزا
  - نقص المحببات
  - اكتئاب
  - زيادة طفيفة لشدة الالتهاب (وغالباً ما تكون علامة جيدة حيث تشير لاستجابة لاحقة)
- **تم حديثاً تطوير أدوية مضادة للفيروسات تثبط تضاعف HBV :**

- هي مقلدات النوكليوزيد Nucleoside analogues تتعرف عليها بعد (فسفرتها في الخلية) الخميرة Polymerase/ reverse transcriptase HBV-encoded RNA تؤدي مشاركتها في تصنيع سلسلة الحمض النووي عادة لمنع إضافة نوكليوزيد آخر وبهذا يتوقف التضاعف.
- أكثرها شيوعاً الآن هو Lamivudine وهو مثبط لتصنيع HBV DNA
- يؤدي إلى تراجع واضح أو إزالة HBV DNA وعودة ALT إلى طبيعتها عند 40 % بعد معالجة لمدة عام يتحول 30% من المرضى إيجابي HbeAg إلى إيجابي Anti-HBe
- لسوء الحظ يؤدي إيقاف العلاج لعودة ظهور الالتهاب الكبدي وعودةHBV DNA إلى مستوياته قبل العلاج، باستثناء من ظهر لديهم التحول المصلي لـ HBeAg
- رغم سميته الخفيفة والتحمل الجيد للعقار على المدى الطويل ، إلا أن المعالجة المديدة تتعقد بظهور المقاومة الفيروسية، التي تتظاهر بوجود HBV DNA ومستوى مرتفع من ALT تترافق المقاومة عادة بوجود طفرات في المركز الفعال لخميرة . HBV Polymerase تصادف المقاومة الفيروسية بتواتر أكبر عند مضعفي المناعة (متلقي زرعة الكبد).
- من المضادات الفيروسية الأخرى ذات الاستعمال السريري نجد adefovir من مقلدات النوكليوزيد والذي أثبت فاعليته في إزالة الفيروس (20 – 50 %) وإعادة وظائف الكبد إلى طبيعتها (50- 70%)، المقاومة لهذا الدواء أقل منها لل Lamivudine و هو ما يمثل نقطة ايجابية عند

المرضى الموضوعين على معالجة مديدة. كما أن adefovir فعال ضد الفيروسات الطافرة المقاومة ل Lamivudine و العكس صحيح.

- Lamivudine - adefovir combination therapy

- يكون زرع الكبد ضرورياً في المراحل النهائية للمرض الكبدي , وقد جرت محاولات لمنع عدوى الزرعة بفيروس HBV من خلال المعالجة بـ الغلوبولين المناعي المضاد، ومؤخرا أضيف شبيهات النوكليوزيد مثل Lamivudine نادراً ما يكون فعالا استخدام المصل المضاد HBIG و اللاميفودين كلاً على حدة ، لكن الدراسات الحديثة أشارت أن المعالجة المشتركة بينهما تمنع عودة العدوى بعد الزرع, وتحسن وظيفة الكبد المزروع وتحسن معدل البقيا عند المريض .

الوبائيات:

- يتواجد HBV في الدم وفي سوائل الجسم مثل السائل المنوي، مفرزات المهبل, واللعاب، ورغم أن التركيز هو 1 من1000 من التركيز في الدم، فإن ذلك يشكل عدد كبيراً من الفيريونات المعدية. (تركيز ضعيف أو شبه معدوم في البول, العرق, الدمع, حليب الأم).
- تترافق العدوى مع نقل الدم أو مع استعمال منتجات الدم و الأذيات المسببة بالإبر. سجل أيضاً نقل العدوى عن طريق الاتصال الجنسي. كما سجل ايضا بين أعضاء العائلة، الأقارب، والمقيمين الداخليين في مؤسسات تعليم المعاقين (تشمل الظروف الداخلية لهذه المؤسسات حدوث اتصال متعدد بالدم واللعاب) يجد الفيروس مدخلاً عبر الشقوق والسحجات أو عبر الأغشية المخاطية.
- الانتقال الرأسي من الأم إلى الطفل من أهم طرق نقل العدوى, تحدث العدوى عندما يلوث دم الأم الأغشية المخاطية للطفل خلال الولادة (يعتقد أن النقل عبر المشيمة نادر الحدوث).
- يقدر بأن حوالي ثلث سكان العالم قد أصيب بالعدوى HBV ويوجد 300-400 مليون حامل للمرض في العالم .
- يتعرض العاملين الصحيين والعاملين في المخابر لخطر العدوى من المرضى . يمكن للجراح أن يؤذي نفسه ويحقن نفسه بدم المريض. يمكن لرذاذ دم المريض أن يشكل خطراً إذا تلوث الجلد ,غير المحمي فقط, وبوجود سحجات، أو الأغشية المخاطية.
- المرضى أيضا معرضون للعدوى من العاملين، سجلت حالات نقل فيها الجراح أو المولد أو طبيب الأسنان أو غيرهم من الطاقم الطبي الفيروس إلى المرضى أثناء إجراء مداخلات غازية

السيطرة

- الحد من إمكانية نقل الفيروس بتعديل السلوك الخطر:
  - تجنب الاتصال الجنسي غير المحمي باستعمال الواقي الذكري
  - تجنب المشاركة بالحقن عند مدمني المخدرات
  - إجراءات فحوصات المسح على متبرعي الدم

https://manara.edu.sy/

التلقيح الفاعل والمنفعل (الايجابي و السلبي):

☒ **التمنيع السلبي** : يتم تحضير الغلوبولين المناعي العالي التمنيع ضد التهاب الكبد B (HBIG) Hyperimmune hepatitis B immunoglobulin من متبرعي الدم مع عيار عالي من Anti- HBs

- ✓ تعطى HBIG ضمن العضل و يستعمل في الحالات التالية
  - بعد حوادث التعرض لغير الملقحين أو غير المستجيبين على اللقاح
  - للأطفال حديثي الولادة من أمهات مصابات بالعدوى (مع التمنيع الفاعل).
  - لمنع عدوى الكبد المزروع حديثاً عند المرضى بالتهاب الكبد المزمن
- ✓ يجب إعطاء HBIG بأسرع ما يمكن بعد الحادث ويفضل خلال /48/ ساعة . تعطى الجرعة الثانية بعد 4 أسابيع لمن لم يستجب على اللقاح، لا يعطي هذا النظام وقاية كاملة، لكن تم تسجيل فاعلية بنسبة 76 .%
- ✓ إذا لم يكن قد تم تلقيح الضحية يجب استعمال HBIG والبدء بكورس تمنيع فعال. تحقن المادتان المختلفتان بمكانين مختلفين في الجسم .
- ✓ يمكن لكورس علاجي من HBIG لمدة /6/ اشهر أن ينقص معدل العدوى عند الأطفال حتى 70% ويمكن الحصول على معدل وقاية أكبر إذا تم اشتراك HBIG مع اللقاح بدءاً من لحظة الولادة فقد تصل فاعلية الوقاية في هذا النظام المركب حتى 90% .

التمنيع الفعال:

- ✓ يتم انتاج اللقاح الحالي عن طريق استنساخ مورثة مولد الضد السطحي (Cloning) ضمن خلايا الخمائر. يحقن ضمن العضل يجب تجنب الحقن ضمن النسيج الشحمي حيث يمكن أن يسبب ذلك استجابة مصلية ضعيفة .
- ✓ اللقاح خالي من آثار جانبية هامة، يشاهد حدوث احمرار وانتفاخ موضعي عند حوالي خمس الملقحين، مع حمى خفيفة في حالات قليلة فقط .
- ✓ تعطى /3/ جرعات من اللقاح في الشهر 0, 1 و6 . يتأثر معدل التحول المصلي بعدة عوامل، أهمها عمر وجنس الملقح. يشاهد معدل يزيد عن 95% عند النساء الشابات، بينما ينخفض المعدل حتى 80% عند الرجال الأكبر سناً. يعطي المثبطين مناعياً معدلات أخفض، (فقط عند 50-60% من مرضى التحال الدموي .
- ✓ بسبب الاختلاف الكبير في الجرعات المعدية والقدرة المعدية لمصادر مختلفة فمن الصعب تحديد المستوى الواقي من Anti- HBs لكن يجب أن يكون الحد أعلى من 10mIU/ml
- ✓ يمكن فحص الاستجابة خلال عدة أشهر من إعطاء الجرعة الثالثة من اللقاح
- ✓ تختلف الاستجابة للقاح عيار (Anti- HBs) إذا كانت الاستجابة ضعيفة يجب إعطاء جرعة داعمة

.

https://manara.edu.sy/

- ✓ يجب تحديد غير المستجيبين على اللقاح والضعيفي الاستجابة واخبارهم بأنهم غير محميين وأنه يجب عليهم البحث عن الوقاية عن طريق المناعة السلبية إذا تعرضوا لحادث عرضي.
- ✓ يمكن إعطاء جرعة داعمة عند التعرض للفيروس لمن يعرف بوجود استجابة مناعية عندهم .
- ✓ ينقص عيار الأضداد عند الممنعين عند الولادة بعد مرور 15 عاماً لذا يجب اعطاءهم جرعات داعمة.

من نمنّع ؟؟

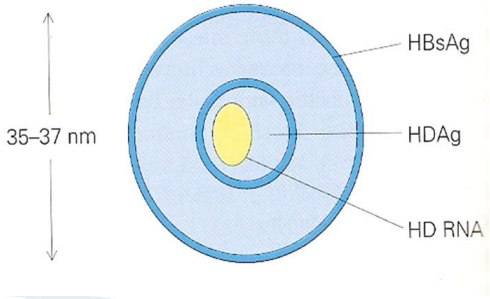
- ✓ إن النقل من الأم إلى الجنين هو من الطرق الهامة ويحتاج للتدخل عند الولادة، أو خلال ال12 ساعة الأولى لحماية الطفل .
- ✓ ريثما يصبح اللقاح مستخدماً بشكل روتيني لتلقيح عموم السكان, يجب العمل على وقاية مجموعات الخطر التالية :
  - الشركاء الجنسيين لإيجابي HBV
  - متعددي الشركاء الجنسيين وبشكل غير واقي
  - مدمني المخدرات عن طريق الوريد (معظمهم يكون قد أصيب بالعدوى في وقت تحديد حالتهم)
  - العاملين في الإسعاف، الشرطة، الإطفاء، والعسكريين
  - المتخلفين عقلياً والمقيمين الداخلين في دور الرعاية الخاصة لمدة طويلة
  - المرضى المحتاجين لنقل دم متكرر أو لنقل منتجات الدم
  - مرضى التحال الدموي (قصور الكلية المزمن)

العامل دلتا لالتهاب الكبد

(The Delta Agent) Hepatitis D virus

- أعتقد أنه أحد مولدات ضد HBV لكنه جزء من فيروس آخر لا يمكنه التضاعف من دون مساعدة HBV أو فيروس آخر من الفيروسات Hepadnavirus
- صغير الحجم (35-37 nm) ذو غلاف, يحتوي على جزئية RNA وحيدة دائرية (1700 أساس). يبلغ الوزن الجزيئي للبروتين الداخلي – مولد الضد دلتا , 68000 (δ) غلاف الفيروس هو نفسه غلافHBV
- لا يعرف منشأ الفيروس وليس له أي تشابه أو تماثل مع HBV

https://manara.edu.sy/



المظاهر السريرية والآلية الامراضية:

- يمكن للعدوى بـ HDV أن تتم في وقت واحد مع HBV أو كعدوى تالية عند الحامل المزمن لـ HBV . تكون الأعراض مماثلة لتلك التي توجد عند مرض التهاب الكبد المزمن.
- يمكن لوجود HDV أن يزيد من حدة المظاهر السريرية مقارنة بتلك الموجودة بحالة HBV لوحده, ينعكس هذا بوجود معدل خطر يصل ل10% لحدوث التهاب كبد صاعق عند العدوى بـ HBV و HDV في الوقت نفسه ومعدل خطر 20% عند حدوث العدوى التالية Super infection

التشخيص:

- توجد اختبارات عدة للكشف عن الأضداد و مولد الضد δ
- الأضداد الأولى تجاه HDV هي من نوع IgM
- في حالة العدوى التالية Super infection يمكن أن يحدث خلال سير المرض هبوط في عيار HBsAg الا أنه يبقى قابلاً للكشف عادة، ويمكن أن يختفي مؤقتاً في بعض الحالات. قد يؤدي ذلك لبعض الارتباك إذا كان هذا المشهد هو التظاهر الأول للمرض عند المريض.

الوبائيات:

- يقدر وجود 25 مليون حامل في العالم. يترافق HDV في بعض المجتمعات مع إدمان المخدرات. سجل انتقال للعدوى بالاتصال الجنسي، لكنه ليس سهلاً كما هو الحال عبر الدم
- إذا انخفضت العدوى بـ HBV ينخفض HDV بشكل أسرع حيث يوجد فرص أقل للفيروس لكي يجد عائل مناسب.

المعالجة والسيطرة :

- لا يوجد علاج للعدوى بـ HDV غير ذلك الموجود لـ HBV وتستعمل إجراءات المكافحة نفسها كما هي لـ HBV
- يمنع اللقاح بـ HBV العدوى بـ HDV ، لكن لا يوجد وسيلة لحماية الحاملين الحاليين بـ HBV ضد العدوى التالية بـ HDV .

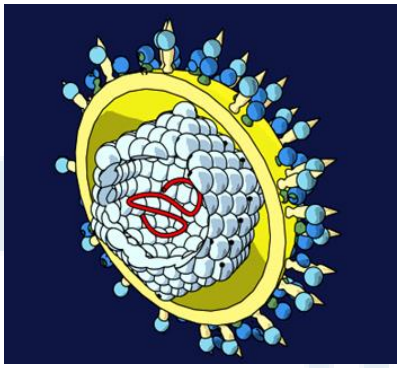
https://manara.edu.sy/

التهاب الكبد C Hepatitis C

- تم اكتشاف فيروس التهاب الكبد C عام 1989 و هو العامل المحير الذي كان العلماء في أنحاء العالم خلا ل العقدين الماضيين يعتقدون بأنه المسبب لالتهاب الكبد غير A و غير B والمشاهد بعد نقل الدم .
- تنتشر العدوى بـ HCV عبر العالم، ويترافق بشكل خاص مع مجموعة الخطر المتعرضة للانتقال عبر الدم ومنها: المدمنين على المخدرات الذين يتشاركون المحاقن: غالباً ما تكون العدوى بـ HCV دائمة وتؤدي لتطور إصابة جدية بالكبد مثل التشمع وكارسينوما الخلية الكبدية بعد فترة طويلة من حالة الحامل اللاعرضي.

البنية والتركيب:

- فيروس HCV صغير الحجم,
- محاط بغلاف مع سلسلة RNA
- وحيدة ذات استقطاب موجب .
- يبدو كجسيم مدور صغير بقطر 50 نانومتر
- يحوي سطح الجسيم على عدة بروزات سطحية يظن بأنها تشكلت من معقد الغليكوبروتينات الغلافية الفيروسية E1 و E2 .



التضاعف:

✓ المعلومات حول تضاعف HCV محدودة بسبب صعوبة زراعة الفيروس في المختبر

✓ المكان الرئيسي للتضاعف هو الخلايا الكبدية. بعد الدخول إلى الخلية يترجم ال RNA إلى الأنزيمات المسؤولة عن تضاعف ال .RNA يتم بعدها نسخ RNA المجين الى نسخة كاملة سلبية القطبية تعمل بدورها كقالب لانتاج نسخ RNA عديدة ايجابية يمكن استخدامها في دورات نسخ تالية، أو لانتاج

https://manara.edu.sy/

البروتينات الفيروسية. لم يحدد حتى الآن العوامل المنظمة لعملية تصنيع السلاسل الإيجابية والسلبية واستخدام الإيجابية في عمليات نسخ تالية أو في الترجمة.

✓ تتم عملية ترجمة البروتينات في مواضع غشائية مرتبطة مع الشبكية البلازمية الداخلية

التصنيف:

يظهر فيروس HCV تشابهاً كبيراً في التركيب والحجم وتنظيم المجين مع flaviviruses ويصنف لذلك ضمن عائلة Flaviviridae جنس ال hepacivirus.

Table 52.1 Members of the flavivirus family

Genus	Examples
Hepacivirus (four members)	Hepatitis C virus GB Virus B GB Virus C (or HGV), GBV-A and other homologues in non-human primates
Pestivirus (four members)	Bovine viral diarrhoea virus, types I and II Swine vesicular disease virus (fomerly hog cholera virus) Border disease virus and less well characterized variants in other ruminant species
Flavivirus (68 members) *(some examples)*	Tick-borne encephalitis virus, louping ill virus Japanese encephalitis virus Dengue virus, serotypes 1-4 Yellow fever virus

ثباتية الفيروس:

يتثبط الفيروس بالكلوروفورم، الأيثير وغيرها من المذيبات العضوية والمنظفات، يمكن إزالة القدرة المعدية لـ HCVبواسطة المعالجة بالحرارة الجافة بدرجة 280 أو المعالجة بالحرارة الرطبة بدرجة 160

التشخيص

✓ استخدمت طرق تشخيصية للكشف عن الأضداد ومباشرة عن HCV لتشخيص العدوى

✓ يجرى اختبار الكشف عن أضداد HCV عادة كاجراء من مرحلتين, تستخدم مقايسة ELISA كاختبار أولي للمصل أو البلاسما من المرضى ومتبرعي الدم , والعينات الإيجابية بعد الاعادة يتم اختبارها مرة ثانية باختبار (ELISA) بمجموعة مختلفة من المستضدات أو بإجراء اختبار إضافي مثل مقايسة اللطخة المناعية المأشوبة Recombinant imnumobloting التي تضم عدة مستضدات منفصلة ل HCV .

✓ الاختبارات المصلية المستخدمة حالياً لكشف أضداد HCV على درجة عالية من الحساسية والنوعية .

- ✓ تظهر الاختبارات المصلية سلبية كاذبة عند بعض المرضى المثبطين مناعياً، والمرضى المصابين بعدوى HIV والمرضى الموضوعين على أجهزة التحال، ومرضى نقل الأعضاء، ومرضى العوز المناعي الخلقي . وفي مثل هذه الحالات يجب الأخذ بعين الاعتبار طرق الكشف المباشر عن HCV مثل تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR للكشف عن RNA الفيروسي

- **طرق الكشف المباشر:**

- ✓ تكشف طرق المسح المصلية معظم حالات العدوى المزمنة لكن تبقى فترة النافذة (وهي الفترة بين التعرض و ظهور الأضداد) ولهذا السبب هناك حاجة لطرق كشف مباشرة عن مستضدات HCVأو متتاليات RNA في حالة التهاب الكبد الحاد وعند المرضى المثبطين مناعياً والذين لا يملكون استجابة مستضدية يمكن كشفها.
- ✓ تعتمد طرق الكشف المباشرة على كشف :
  - متتاليات RNA لـ HCV اعتماداً على RCR أو غيرها من طرق تضخيم الحمض النووي (قادرة بحساسية ونوعية عالية على كشف متتاليات HCV RNAفي البلاسما (أو في خزعة الكبد).
  - مستضدات الفيروس بواسطة (ELISA)
- ✓ إن طرق الكشف المباشر عن الفيروس هي الوحيدة المعتمد عليها في متابعة فعالية العلاج بالأدوية المضادة للفيروسات عند مرضى العدوى المزمنة إذ لا يمكن الاعتماد على عودة وظائف الكبد لطبيعتها كمشعر لخلو الجسم من الفيروسات.

التنوع الوراثي :

يظهر تتالي النيوكليوتيدات في HVC اختلافاً جوهرياً بين بعضها البعض , أدى هذا إلى تصنيف HCV الى ستة أنماط مورثية تظهر الأنماط المورثية اختلافاً بحدود /30%/ في المتتاليات النيوكلوتيدية عن بعضها البعض، وهي تغيرات تعدل بشكل كبير خواصها المستضدية وبيولوجيتها .

الوبائيات :

- ✓ مدمن المخدرات القديم هو غالباً مصاب بالفيروس. معظم المدمنين هم مرضى لاعرضين ولا وجود لديهم لقصة يرقان ، لكنهم مصابون بالتهاب الكبد المزمن.
- ✓ الطرق الأخرى لنقل HCV عبر الدم :
  - نقل الدم قبل عام 1991 (عندما بدأ بالفحص الشامل لمتبرعي الدم(
  - متلقي منتجات مجمع البلازما pooled مثل العامل الثامن و anti-D والغلوبولينات المناعية المصنعة قبل تطبيق إجراءات إبطال فاعلية الفيروسات
  - متلقي زرع الأعضاء
  - مرضى التحال الدموي

- العاملين الصحيين المتعرضين لوخز الإبر
- مستخدمي الوشم والعلاج بالوخز بالإبر
- استخدام الإبر غير المعقمة في الطقوس والشعائر الثقافية المحلية، العلاج الطبي.

✓ أخفض معدل للعدوى ب HCVفي الدول الاسكندنافية وغيرها من دول أوروبا الشمالية , المعدل الأعلى في الشرق الأوسط حيث يصل حتى 30% في بعض مناطق مصر

✓ يوجد القليل من الدلائل حول الانتقال بالطريق الجنسي. يتم الانتقال من الأم إلى الطفل بمعدل 3-10% في معظم الدراسات . يتم الانتقال بشكل عام عند الولادة (التماس مع الدم)

المظاهر السريرية:

✓ يسبب HCV مرضاً كبدياً غير مؤلم وبطيء النمو ويكون لاعرضياً حتى تطور الحالة إلى مرض كبدي غير معاوض، وإلى سرطان الكبد في أغلب الأحيان.

- **التهاب الكبد الحاد:**

– يؤدي التعرض لـ HCV إلى عدوى لا عرضية من دون يرقان ويتحول أغلب المصابين إلى حملة مزمنين للفيروس .

– لا يمكن سريرياً تفريق التهاب الكبد المسبب بالفيروس C عن غيره من التهابات الكبد المسببة بالفيروسات الأخرى حيث يمكن أن يظهر اليرقان، لكن عادة ما تكون الأعراض لا نوعية مثل الإحساس بالتعب والغثيان وقلة الشهية .

– يمكن للتحول المستضدي لانتاج الأضداد أن يتأخر لأسابيع وأشهر بعد هجمة التهاب الكبد .

- **التهاب الكبد المزمن:**

✓ تبلغ نسبة الإصابة بالتهاب الكبد المزمن بعد التعرض ل HCV حوالي 50% . يكون عادة التهاب كبد مستمر و مترقي مع ارتفاع غير دائم أو دائم ل ALT .

✓ تفيرس الدم دائم عند مرض التهاب الكبد المزمن لكن لا يوجد علاقة بين مستوى تفيرس الدم وشدة المرض الكبدي، ومستوى ALT أو غيرها من الاضطرابات الكيميائية الحيوية المرافقة لالتهاب الكبد.

✓ لا تعرف نسبة الأشخاص المصابين بالعدوى المزمنة الذين يتطور المرض عندهم نحو التشمع وقصور الكبد. يكون تطور التهاب الكبد المزمن نحو أذية كبدية ذات أهمية سريرية بطيئاً جداً، ويلاحظ تطور أسرع عند المضعفين مناعياً

✓ نادراً ما يلاحظ التشمع خلال 10 سنوات من العدوى(يصاب حوالي 20% بالتشمع بعد 20 عاماً). يصادف كارسينوما الخلية الكبدية كاختلاط لالتهاب الكبد المزمن C، ويكون نادراً خلال /15/ سنة الأولى من العدوى

العلاج:

https://manara.edu.sy/

- يستخدم α انتروفرون، ومؤخراً يستخدم العلاج المركب من α انتروفرون مع ريبافيرين ribavirin بشكل واسع لعلاج التهاب الكبد المزمن
- تستخدم خمائر الترانس اميناز المصلية و HCV RNA كمشعرات لمراقبة الاستجابة للعلاج . هناك 3 أنماط للاستجابة :
  - ارتفاع مستمر بمستوى ALT مع إيجابية مستمرة لـ HCV RNA رغم المعالجة (20-40%)
  - يستجيب الباقون بعودة ALT للطبيعي ويصبح RNA غير قابل للكشف
  - ينكس نصف هذه المجموعة على الأقل خلال العلاج أو عند إيقاف العلاج
- إن هدف العلاج هو ثبات الاستجابة وهذا يعني استمرار المستوى الطبيعي لـ ALT مع غياب RNA هذا الهدف لا يتحقق إلا عند أقل من /20%/ من المرضى . لمستوى RNA الفيروسي قبل البدء بالعلاج وكذلك شدة العدوى وللنمط المورثي لـ HCV، تأثير مهم على نسبة الاستجابة لكلا من العلاج الاحادي والعلاج المركب .
- إن ملاحظة بأن العلاج لمدة /12/ شهراً بـ انترفرون والريبافيرين يفيد فقط المرضى بالنمط 1 هو مثال على فائدة إجراء التنميط المورثي لتجنب المعالجة الطويلة غير الضرورية (يجب تحديد النمط المورثي كإجراء روتيني لتقييم المريض للعلاج)
- يترافق كلا مما يلي وبشكل مستقل مع انخفاض فرصة الاستجابة:
  - العدوى بالنمط 1b
  - وجود التشمع .
  - مستوى مرتفع من الفيروس قبل العلاج

زرع الكبد:

- يستطب إجراء زرع الكبد عند مرضى التشمع الكبدي غير المعاوض، وعند بعض مرضى سرطان الكبد المسبب بعدوى HCV لا يشفى زرع الكبد من العدوى بـ HCV وعدوى الزرعة ثانية بالفيروس هو أمر محتوم.

التمنيع :

واجه تطوير لقاح لـ HCV سلسلة من العقبات الكبيرة، ومنها التغير الفيروسي والصعوبة في تقييم اللقاحات في نموذج حيواني مناسب.

Hepatitis E

- فيروس RNA وحيد السلسة ، كروي ، غير مغلف
- من جنس Hepevirus وله نمط مصلي واحد

https://manara.edu.sy/

- الانتقال بالطريق الفموي
- فترة الحضانة تقريبا 40 يوم
- انتقال ضعيف من شخص لاخر HepA x
- معظم الحالات 15 – 40 سنة
- الاصغر = الأكثر اعتدالا
- لا يوجد حمل فيروسي
- IgM - IgG
- RT-PCR
- لا أدوية متوافرة للفيروس

HEPATITIS G (HGV)

- تم وصفه لأول مرة باكرا عام 1996
- مرتبط مع التهاب الكبد الوبائي سي.
- فيروس RNA إيجابي السلسة
- من عائلة Flaviviridae
- تشير البيانات المرض خفيف ولا يدوم طويلا
- لا دليل على مضاعفات خطيرة
- يتم التشخيص عن طريق تأكيد وجود HGV في الدم عن طريق الكشف عن HGV-RNA
- العدوى المنقولة بالدم
- الانتقال الجنسي هو أيضا احتمال
- لا يوجد علاج محدد

https://manara.edu.sy/