

مقرر الأحياء الدقيقة

٢٠٢٤-٢٠٢٥

الفيروسات المسببة لالتهابات الكبد

د. يوسف زريق

الفيروسات المسببة لالتهابات الكبد

يمكن للكبد أن يصاب بانتانات فيروسية ضمن اطار مرض جهازى تسببه فيروسات مختلفة بدون أن تكون هذه الاصابة نوعية للكبد، وبالمقابل قد تتجم اصابة الكبد بشكل نوعى عن مجموعة من الفيروسات المختلفة فى بنيتها وطريقة تضاعفها وسيرها السريرى وانذارها. من أهم هذه الفيروسات الكبدية نذكر فيروسات التهاب الكبد A, B, C, D, E.

فيروس التهاب الكبد A

هو العامل المسبب لالتهاب الكبد الانتانى، وهو فيروس من دون محفظة، يحوى سلسلة RNA خطية وحيدة. يكون سير المرض سليماً بشكل دائم تقريباً وحالات قليلة فقط ترافقت مع التهاب كبد صاعق.
المظاهر السريرية:

عادة ما يكون المرض خفيف الشدة ويحدث بعد فترة حضانة من ١٥-٤٥ يوم (وسطياً ٢٨ يوم). تبدأ علامات المرض بإحساس بالوهن والضعف، نقص شهية، ألم عضلي وصداع، وأحياناً ترفع حروري خفيف. تظهر الفحوص المصلية أن العديد من المرضى يمرون بحالة مرض تحت سريري، لكن يمكن حدوث التهاب كبد عاصف وقصور كبدي فى حالات نادرة. يكون المرض أخف عند الصغار ويظهر اليرقان عند ٥٠% فقط من الأطفال تحت سن ٣ سنوات، لكن هذا الرقم يرتفع ليصل إلى ٥٠% عند البالغين. لا يوجد حالة حمل مزمن للفيروس.

الامراضية:

يعدي HAV بالبده خلايا الأمعاء بشكل مماثل للفيروسات المعوية ثم ينتشر إلى الكبد عبر الدم. يفرز الفيروس عبر الصفراء إلى المعى قبل أسبوع إلى أسبوعين من هجمة الاصفراء، ويتناقص الإفراز بسرعة فى الأيام التالية.

التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص على وجود أجسام ضدية IgM نوعية لـ HAV والتي تظهر باكر أثناء العدوى. وتبقى موجودة فى المصل لمدة ٢-٦ أشهر بعد ظهور الأعراض. يتواجد IgG لعدة سنوات وهو مشعر جيد لتقدير المناعة.

الوبائيات:

تم التعرف على نمط واحد من فيروس التهاب الكبد A. يرتفع معدل الانتشار فى البلدان ذات المستوى الصحى المنخفض. يصاب الأطفال بالعدوى فى أعمار مبكرة وقد سجلت فاشيات من HAV سببها الأطعمة الملوثة.

الوقاية والسيطرة:

يوجد لقاح فعال وممنع بشكل كبير وهو لقاح مقتول بالفورمالدهيد. يعطى ضمن العضل ويؤدى لتكوين مستوى جيد من الأجسام الضدية المعدلة والتي تستمر ١٠ سنوات على الأقل.

فيروس التهاب الكبد B (HBV) Hepatitis B Virus

يعتبر HBV المسبب الرئيسي لمرض الكبد المزمن ولسرطان الخلية الكبدية Hepatocellular carcinoma.

البنية:

يتألف المجين من دنا مزدوج السلسلة بشكل جزئي، يبلغ طول DNA الفيروسي حوالي 3200 نوكلويدات وهو حلقي الشكل.

بإجراء دراسة مقارنة لتوالي النوكليوتيدات يمكن تصنيف HBV إلى ٦ أنماط وراثية على الأقل (A-F). 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.

المظاهر السريرية:

تختلف مدة الحضانة بشكل كبير من ٤٠ يوماً حتى ٦ أشهر، لكنها غالباً ما تكون من ٢-٣ أشهر. تتظاهر الإشارات الأولى للمرض عند بعض المرضى بالشكوى من تعب عام وإعياء وفقد الشهية للطعام مع ضعف وألم عضلي. يبدأ المريض بالشعور بالتحسن عند ظهور اليرقان، ويتوافق مع براز شاحب مبيض اللون وبول غامق.

التشخيص المخبري

يمكن لمخبر الفيروسات القيام بمجموعة واسعة من الفحوصات للكشف عن مولدات ضد وأضداد HBV، وذلك باستخدام المقاييس المناعية الشعاعية Radio-immuno assay والمقاييس المناعية الانزيمية enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa). اختبار المسح الأولي هو الكشف عن المستضد السطحي للفيروس HBsAg، والذي يشير عند وجوده في المصل على أن المريض مصاب بعدوى HBV كعدوى حالية حادة أو كحامل مزمن. ويمكن إجراء الكشف عن HBV DNA باستخدام PCR وهي طريقة عالية الحساسية و عالية النوعية ويمكنها أيضاً تحديد النمط المورثي للفيروس.

العدوى الحادة Acute infection:

يتواجد مولد الضد HBsAg في الحالات الحادة لعدة أسابيع قبل ظهور الأعراض، وخلال هذه الفترة يمكن الكشف عن HBV DNA باستخدام PCR.

بحالة أخذ عينات مصلية بفترات متتالية فإن زيادة عيار أضداد Anti-HBs يؤكد العدوى الأولية.

تظهر أضداد Anti-HBs عند ٩٠% من المرضى، وفي حالات قليلة توجد في نفس الوقت مع HBsAg، لكن يوجد عادة فاصل حتى ٦ أشهر قبل أن يصبح الكشف عن Anti-HBs ممكناً، وعند وجوده يكون المريض ممنعاً ضد العدوى مستقبلاً ب HBV.

التواجد الدائم ل HBV:

يستدل على التواجد الدائم لـ HBV بالوجود المستمر لـ HBsAg و HBV DNA في الدم لأكثر من ٦ أشهر. يكون شائعاً أكثر عند مضغفي المناعة كما يكون أكثر حدوثاً عند الذكور منه عند الاناث، ويحدث ذلك في ٥-١٠% من الحالات عند البالغين، ٣٠% من الحالات عند الأطفال (أكبر من ٦ سنوات)، و ٩٠% من حالات العدوى عند حديثي الولادة.

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 دور في ذلك، حيث يشاهد زيادة حالة الحمل عند صغار السن وعند المضغفين مناعياً.

المرض الكبدي المزمن وكارسينوما الخلية الكبدية

تتطور المظاهر السريرية عند ٢٥% من الحملة الى التهاب الكبد المزمن والتشمع Cirrhosis وفي النهاية سرطان الكبد hepatocellular carcinoma. تنتج الأذية الكبدية المزمنة من استمرار تخريب الخلايا الكبدية المتواسط بالآليات المناعية للجسم. يمكن أيضاً للتفاعلات المناعية الذاتية أن تشارك بالأذية.

تعتبر كارسينوما الخلية الكبدية أحد السرطانات العشرة الأكثر شيوعاً في العالم. ويعتقد أن حوالي ٨٠% من الحالات تنجم عن العدوى بـ HBV لذا فإن أعلى معدلات كارسينوما الخلية الكبدية تتواجد حيث يكون HBV متوطناً بدرجة عالية وحيث تحدث العدوى في أعمار مبكرة جداً.

العلاج:

تستخدم حالياً علاجات تعتمد على المضادات الفيروسية Entecavir و Tenofovir حلت محل العلاجات السابقة المعتمدة على الانترفيرون و lamivudine. توصي منظمة الصحة العالمية باستعمال المركبان Entecavir و Tenofovir وهما من أكثر الأدوية فعالية في كبح الفيروس B وآثارهما الجانبية محدودة وسهلة الاستعمال (حبة يومية) ونادراً ما يؤديان إلى ظهور المقاومة الدوائية. عند معظم الأشخاص لا يؤدي هذا العلاج إلى حدوث الشفاء من فيروس التهاب الكبد ب ولكنه يكبح التضاعف الفيروسي ولهذا يكون المرضى المعالجون مضطرون لاستعمال الدواء مدى الحياة.

زرع الكبد ضروري في المراحل النهائية للمرض الكبدي.

الوبائيات:

الخازن الوحيد لفيروس التهاب الكبد B هو الإنسان. يحدث الانتقال بحقن الدم أو بتماس سوائل الجسم الحاوية على الفيروس مع المخاطيات أو أذيات الجلد الظاهرة والمجهرية (الاتصال الجنسي). في حالات الانتقال الدموي، يمكن للكميات القليلة جداً من الدم الملوثة لإبر المحاقن، إبر ثقب الأذن، الأدوات المستخدمة في الوشم، أن تسبب انتقال العدوى.

يتواجد HBV في الدم وفي سوائل الجسم مثل السائل المنوي، ومفرزات المهبل واللعباب، ورغم أن التركيز يعادل ١ / ١٠٠٠ من التركيز في الدم إلا أنه كاف لنقل العدوى. من أهم طرق نقل العدوى أيضاً نجد

الانتقال من الأم إلى الطفل، تحدث العدوى عندما يلوث دم الأم الأغشية المخاطية للطفل خلال الولادة ويعتقد أن النقل عبر المشيمة نادر الحدوث.

يقدر بأن حوالي ثلث سكان العالم قد أصيب بعدوى HBV ويوجد ٣٠٠-٤٠٠ مليون حامل للمرض في العالم. تحدث معظم الحالات عند مدمني المخدرات عن طريق الوريد والذين يتشاركون الحقن والإبر، وبالطريق الجنسي بالعلاقات الجنسية المثلية والغيرية. يمكن لرذاذ دم المريض أن يشكل خطراً إذا تلوث الجلد غير المحمي وبوجود سحجات، أو إذا وصل الرذاذ للأغشية المخاطية.

إجراءات السيطرة:

يتم الحد من إمكانية نقل الفيروس أو حتى إزالتها بتعديل السلوك الخطر وتتضمن هذه الإجراءات: تجنب الاتصال الجنسي غير المحمي (باستعمال الواقي الذكري) والامتناع عن تشارك الحقن عند مدمني المخدرات. يقدم التمنيع الفاعل والمنفعل العديد من فوائد، وذلك في حالات يكون فيها منع العدوى صعباً أو مستحيلاً.

* **التمنيع السلبي (المنفعل):** يتم تحضير الغلوبولين المناعي العالي التمنيع ضد التهاب الكبد B (HBIG) من متبرعي الدم مع عيار عالي من Anti-HBs. تعطى عضلياً وفي الحالات التالية:

- بعد حوادث التعرض عند غير الملقحين أو غير المستجيبين على اللقاح.
 - للأطفال حديثي الولادة من أمهات مصابات بالعدوى (يعطى مع اللقاح).
- يجب إعطاء HBIG بأسرع ما يمكن بعد الحادث ويفضل خلال ٤٨ ساعة، تعطى الجرعة الثانية بعد ٤ أسابيع.

التمنيع الفعال:

يعطى اللقاح عضلياً ويجب تجنب الحقن ضمن الطبقة الشحمية إذ يمكن أن يتسبب ذلك باستجابة مصلية ضعيفة ولهذا السبب ينصح بالحقن ضمن العضلة الدالية.

يعطى اللقاح على ٣ جرعات في الشهر ٠، ١، ٦. يجب تحديد غير المستجيبين على اللقاح والضعيفي الاستجابة واخبارهم بأنهم غير محميين.

فيروس التهاب الكبد C Hepatitis C virus C

البنية والتركيب: فيروس HCV صغير الحجم محاط بغلاف مع سلسلة RNA وحيدة ذات استقطاب موجب.

التصنيف والتنوع الوراثي:

يظهر تتالي النوكليوتيدات في HCV اختلافاً جوهرياً بين بعضها البعض. أدى هذا إلى تصنيف HCV إلى ستة أنماط مورثية genotypes. تظهر بعض الأنماط المورثية توزعاً عالمياً بينما تتواجد أخرى في

مناطق جغرافية محددة. يفيد إجراء التتميط في إجراء التقييم قبل العلاج للمرضى الذين سيتلقون الأدوية المضادة للفيروسات، إذ تختلف الاستجابة للعلاج باختلاف النمط.

الإمراضية والصورة السريرية:

يشبه التهاب الكبد C التهاب الكبد B في عدة مظاهر. أحد الاختلافات الرئيسية هي إحدائه للانتانات المستمرة بشكل أكثر تكراراً من التهابات الكبد B (85% من الحالات) وفي 70% من الحالات تتطور إلى التهاب كبد مزمن يؤدي إلى تشمع كبد خلال 20 عاماً وإلى حدوث كارسينوما الخلية الكبدية خلال السنوات العشر التالية. يعتقد بأن النسبة العالية من إزمان الفيروس سببها قدرة الفيروس العالية على التغيير مما يسهل عليه تجنب الدفاع المناعي.

يسبب HCV مرضاً كبدياً غير مؤلم وبطيء النمو ويكون لاعرضياً حتى تطور الحالة إلى مرض كبدي لا معاوض، وإلى سرطان الكبد في أغلب الأحيان. لا يمكن سريرياً تفريق التهاب الكبد المسبب بالفيروس C عن غيره من التهابات الكبد المسببة بالفيروسات الأخرى. يمكن أن يظهر اليرقان، لكن عادة ما تكون الأعراض غير نوعية مثل الإحساس بالتعب والغثيان وقلّة الشهية.

التهاب الكبد الحاد: يؤدي التعرض لـ HCV إلى عدوى لا عرضية من دون يرقان ويتحول أغلب المصابين إلى حملة مزمنين للفيروس. أظهرت معظم الدراسات مرور فترة حوالي ٨ أسابيع لحين ظهور اختبارات وظائف كبد غير طبيعية (مثل ارتفاع ALT).

التهاب الكبد المزمن:

تتراوح الإصابة بالتهاب الكبد المزمن بعد التعرض لـ HCV من ٥٠-٨٠% . لا تعرف نسبة الأشخاص المصابين بالعدوى المزمنة الذين يتطور المرض عندهم نحو التشمع وقصور الكبد، لكن عندما يتطور التهاب الكبد المزمن نحو أذية كبدية ذات أهمية سريرية يكون التقدم بطيئاً جداً، ويمكن ملاحظة وجود تطور أسرع عند المضعفين مناعياً. قليلاً ما يلاحظ التشمع خلال ١٠ سنوات من العدوى، ويصاب حوالي ٢٠% بالتشمع بعد ٢٠ عاماً. يصادف كارسينوما الخلية الكبدية كاختلاط للتهاب الكبد المزمن C، ويكون نادراً خلال ١٥ سنة الأولى من العدوى .

التشخيص المصلي:

يجرى اختبار الكشف عن أضداد HCV عادة. الاختبارات المصلية المستخدمة حالياً لكشف أضداد HCV على درجة عالية من الحساسية والنوعية عند معظم مجموعات المرضى، تظهر الاختبارات المصلية سلبية كاذبة عند بعض المرضى المثبطين مناعياً، والمرضى المصابين بعدوى HIV، وفي مثل هذه الحالات يجب الأخذ بعين الاعتبار طرق الكشف المباشر عن HCV مثل تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR للكشف عن RNA الفيروسي.

العلاج:

حديثاً، تستخدم مجموعة من المضادات الفيروسية التي تؤثر مباشرة على الأنزيمات والبروتينات الفيروسية وبشكل فعال (direct acting antivirals DAA) وتعطى هذه العلاجات بالطريق الفموي

ولفترات تتراوح من أسابيع إلى أشهر وذلك بحسب نمط الفيروس المسبب. يمكن لهذه العلاجات الحديثة أن تحدث الشفاء في ٩٠% من الحالات . من هذه الأدوية نذكر Sofosbuvir و Daclatasvir و Ledipasvir و Simeprevir وغيرها ، حيث توجد عدة بروتوكولات علاجية ويمكن التبديل بينها في حال عدم حدوث استجابة علاجية على أحدها.

زرع الكبد:

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

الوبائيات والوقاية:

يحدث الانتقال عن طريق الدم ومشتقاته ومعظم المرضى هم من مدمني المخدرات عن طريق الوريد. معظم المدمنين هم مرضى لاعرضيين ولا توجد عندهم قصة يرقان (لكنهم مصابون بالتهاب الكبد المزمن، ويصاب قلة منهم بأعراض وعلامات صريحة لاعتلال الكبد أو قصور الكبد). الطرق الأخرى لنقل HCV عبر الدم: متلقي منتجات البلازما مثل العامل الثامن و anti-D والغلوبولينات المناعية المصنعة قبل تطبيق إجراءات إبطال فاعلية الفيروسات (قبل ١٩٨٦)، متلقي زرع الأعضاء، مرضى التحال الدموي، العاملين الصحيين المتعرضين لوخز الإبر، مستخدمي الوشم والعلاج بالوخز بالإبر.

يتم الانتقال من الأم إلى الطفل بمعدل ٣-١٠% في معظم الدراسات ويتم الانتقال بشكل عام عند الولادة. **التمنيع:** واجه تطوير لقاح لـ HCV سلسلة من العقبات الكبيرة، ومنها حدوث التغير الفيروسي ورغم ذلك فقد تم الحصول على نتائج مشجعة لحد الآن.
