

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

درسنامه

بیماری های گوارش و کبد

— گردآوری و تالیف —

آقای دکتر محمد طاهر
(فوق تخصص گوارش و کبد)

آقای دکتر سید مجتبی نکو قدم
(متخصص داخلی)



موسسه آموزشی نوآوران دانش‌آماهان

www.noavaranedanesh.ir

فهرست

- فصل یکم: درد شکم و سوء جذب ۵
- فصل دوم: اسهال و یبوست ۱۵
- فصل سوم: خونریزی های گوارشی ۲۱
- فصل چهارم: بیماری های مری ۲۹
- فصل پنجم: زخم پپتیک ۳۷
- فصل ششم: سندرم روده تحریک پذیر ۴۹
- فصل هفتم: بیماری های التهابی روده ۵۳
- فصل هشتم: بیماری های پانکراس ۶۱
- فصل نهم: بیماری های کیسه صفرا و مجاری صفراوی ۷۱
- فصل دهم: نحوه ارزیابی بیمار مبتلا به بیماری کبدی ۷۷
- فصل یازدهم: زردی ۸۳
- فصل دوازدهم: هیپر بیلی روبینمی ها ۸۷
- فصل سیزدهم: هیپاتیت حاد ویروسی (فصل ۳۳۹ هاریسون) ۸۹
- فصل چهاردهم: نارسایی حاد کبد ۱۱۹
- فصل پانزدهم: سیروز و عوارض آن ۱۲۱



فصل سوم

خونریزی های گوارشی

خونریزی های گوارشی

شایع ترین بیماری دستگاه گوارش را خونریزی های گوارشی تشکیل می دهند. بیشترین علت مرگ این بیماران تشدید بیماری زمینه ای و نه خونریزی است.

علائم بالینی

انواع خونریزی های گوارشی آشکار و علائم بالینی هر یک عبارتند از:

- ✓ هماتمز^۱: استفراغ روشن خون یا موادی با زمینه قهوه ای^۲
- ✓ هماتوئیزی^۳: دفع خون روشن از رکتوم
- ✓ ملنا^۴: دفع مدفوع قیری، سیاه رنگ و بدبو و شل

نکته: علل عمده خونریزی های گوارشی فوقانی^۵ شامل این موارد است:

- ✓ زخم پپتیک (شایع ترین علت)
- ✓ پارگی مالوری ویس^۶
- ✓ واریس مری^۷

زخم پپتیک

زخم پپتیک شایع ترین علت خونریزی دستگاه گوارشی فوقانی و علت ۵۰ درصد موارد بستری در بیمارستان به دلیل خونریزی گوارشی فوقانی است.

درمان

بر اساس شواهد موجود در آندوسکوپی فوقانی هر یک از بیماران، درمان هر بیمار متفاوت است.

نکته: در صورت وجود رگ قابل رؤیت^۸ یا مشاهده خونریزی فعال^۹ در آندوسکوپی این بیمار پرخطر محسوب می شود و این اقدامات اندیکاسیون دارد:

- ✓ درمان با آندوسکوپی برای کنترل زخم و قطع خونریزی
- ✓ درمان با PPI وریدی
- ✓ مصرف مایعات صاف به مدت ۳ روز
- ✓ بستری شدن در بیمارستان به مدت سه روز

نکته: در صورت وجود زخم با قاعده تمیز^۱ در آندوسکوپی عود خونریزی تقریباً معادل صفر است؛ بنابراین، می توان پس از stable شدن وضعیت همودینامیک و انجام آندوسکوپی، بیمار را با تجویز PPI خوراکی و با رژیم معمولی از بیمارستان مرخص کرد.

¹ Haematemesis

² Coffee grande

³ Hematochezia

⁴ Melena

⁵ Upper Gastrointestinal Bleeding (UGIB)

⁶ Mallory-Weiss Syndrome (MWS)

⁷ Esophageal varices

⁸ Visible vessel

⁹ Active bleeding



نکته: بیماران با زخم با قاعده تمیز نیاز به درمان با آندوسکوپي ندارند.

نکته: در صورت وجود لکه پیگمانته مسطح در آندوسکوپي، مصرف مایعات صاف به مدت یک روز، درمان با **PPI خوراکی** و بستری شدن در بیمارستان به مدت یک تا دو روز اندیکاسیون دارد.

نکته: بیماران با لکه پیگمانته مسطح نیاز به درمان با آندوسکوپي ندارند.

نکته: در صورت وجود لخته چسبیده به زخم در آندوسکوپي، این اقدامات اندیکاسیون دارد:

✓ درمان با آندوسکوپي برای کنترل زخم و قطع خونریزی

✓ درمان با **PPI وریدی**

✓ مصرف مایعات صاف به مدت ۲ روز

✓ بستری شدن در بیمارستان به مدت ۳ روز

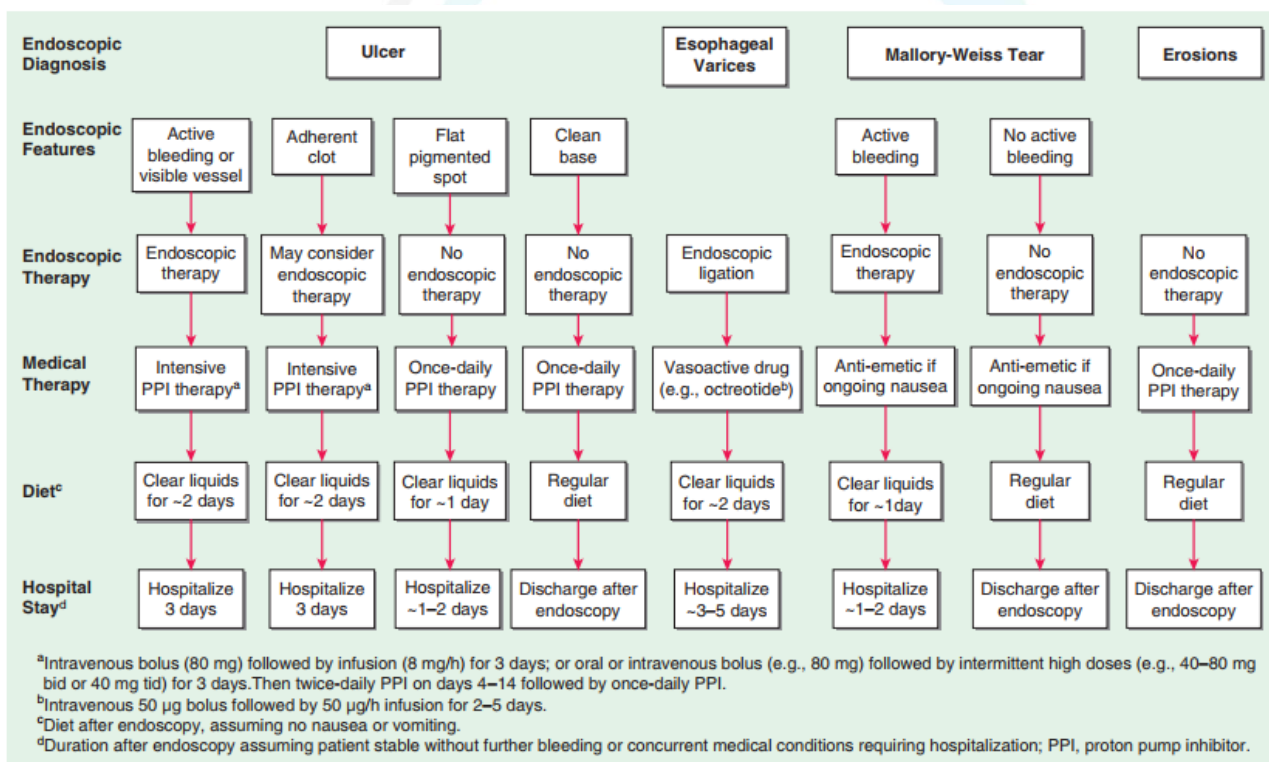


FIGURE 48-1 Suggested algorithm for patients with acute upper gastrointestinal bleeding based on endoscopic findings.

پیشگیری

نکته: به منظور جلوگیری از عود خونریزی در بیماران با سابقه خونریزی گوارشی، توجه اصلی باید به سه عامل عفونت هلیکوباکتری پیلوری، مصرف NSAID و اسید باشد.

نحوه ارزیابی بیمار مبتلا به زخم پپتیک

ریشه کنی و درمان عفونت هلیکوباکتری پیلوری، میزان عود خونریزی را در بیماران با سابقه قبلی خونریزی گوارشی به کمتر از پنج درصد می‌رساند.

نکته: در بیماران با سابقه قبلی زخم پپتیک که داروهای NSAID مصرف می‌کنند و دچار خونریزی گوارشی شده‌اند باید داروهای NSAID را قطع کنند، اما اگر بیمار به علت دیگری از قبیل مشکلات روماتولوژیک مجبور به ادامه مصرف NSAID باشد، درمان باید شامل مهارکننده COX برای تسکین درد همراه با PPI باشد.

¹ Clean base



نکته: مبتلایان به بیماری های قلبی عروقی که با خوردن آسپرین با دوز پایین دچار خونریزی گوارشی شده اند، باید هرچه زودتر بعد از برطرف شدن خونریزی، (۷ تا ۱۰ روز بعد) آسپرین را شروع کنند؛ زیرا مصرف آسپرین یا مصرف نکردن آن، سبب تفاوت کمی در میزان خونریزی دوباره می شود.

نکته: اگر فردی، بیماری قلبی عروقی ثابت شده ای نداشته باشد و فقط آسپرین را به منظور پیشگیری اولیه قلبی عروقی مصرف کند، چنانچه دچار خونریزی گوارشی شود، باید آسپرین را قطع کند.

نکته: بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی که عفونت هلیکوباکتریلوری و سابقه مصرف داروهای NSAID را ندارند، باید تمام عمر تحت درمان با داروی PPI باشند.

پارگی مالوری ویس

پارگی مالوری ویس، عامل کمتر از ۱۰ درصد موارد بستری ناشی از خونریزی های گوارشی فوقانی است.

علائم بالینی

شرح حال کلاسیک این بیماران استفراغ، اغزدن یا سرفه قبل از هماتمز، به ویژه در افراد الکلی و خانم های باردار است.

درمان

خونریزی ناشی از پارگی مالوری ویس در بیشتر موارد خودبه خود بهبود می یابد، اما اگر بیمار خونریزی فعال داشته باشند، این اقدامات اندیکاسیون دارد:

- ✓ Stable کردن همودینامیک بیمار
- ✓ درمان با آندوسکوپی برای کنترل زخم و قطع خونریزی
- ✓ مصرف مایعات صاف به مدت یک روز
- ✓ بستری شدن در بیمارستان به مدت یک تا دو روز

نکته: اگر مبتلایان به پارگی مالوری ویس خونریزی نداشته باشند، با رژیم معمولی از بیمارستان مرخص می شوند.

واریس مری^۱

واریس مری عامل نزدیک به ۴۰ درصد موارد بستری ناشی از خونریزی های گوارشی فوقانی است. پروگنوز این بیماران در مقایسه با دیگر علل خونریزی گوارش فوقانی ضعیف تر است.

درمان

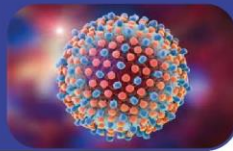
در مبتلایان به سیروز و خونریزی گوارشی فوقانی، باید آندوسکوپی اورژانس در عرض ۱۲ ساعت اول انجام شود؛ اگر واریس مری وجود داشت، باید با آندوسکوپی باندلیگاسیون انجام شود و داروهای وریدی وازواکتیو نظیر اوکتروتاید برای کنترل خونریزی تجویز شود.

نکته: در مبتلایان به سیروز پیشرفته که کاندید پیوند کبد هستند، در صورت کنترل نشدن خونریزی واریس مری با اقدامات حمایتی و آندوسکوپی تعبیه ²TIPS در یک تا دو روز اول بستری اندیکاسیون دارد.

نکته: بتابلوکرهای غیرانتخابی مثل ایندرال و نادلول در مرحله حاد خونریزی واریس مری موثر نیستند، ولی برای جلوگیری از عود مجدد خونریزی استفاده می شوند.

¹ Esophageal varices

² Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)



فصل سیزدهم

هیپاتیت حاد ویروسی (فصل ۳۳۹ هاریسون)

هیپاتیت حاد ویروسی یک عفونت سیستمیک است که عمدتاً کبد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تقریباً تمام موارد هیپاتیت حاد ویروسی توسط یکی از پنج عامل ویروسی ایجاد می‌شود: ویروس هیپاتیت A (HAV)، ویروس هیپاتیت B (HBV)، ویروس هیپاتیت C (HCV)، دلتای مرتبط با HBV یا هیپاتیت D (HDV) و ویروس هیپاتیت E (HEV). همه این ویروس‌های هیپاتیت انسانی RNA ویروس هستند، به جز هیپاتیت B که یک DNA دار است اما مانند رتروویروس تکثیر می‌شود. اگرچه این عوامل را می‌توان با خواص مولکولی و آنتی ژنی آنها متمایز کرد، اما همه انواع هیپاتیت ویروسی باعث ایجاد بیماری‌های بالینی مشابه می‌شوند. از یک سو، عفونت‌های حاد بدون علامت تا برق‌آسا و کشنده و از سوی دیگر عفونت‌های پایدار ساب کلینیکال گرفته تا بیماری مزمن کبدی به سرعت پیشرونده همراه با سیروز و حتی سرطان‌های کبدی ایجاد می‌کند.

ویروس‌شناسی و اتیولوژی

هیپاتیت A: یک ویروس RNA دار ۲۷ نانومتری بدون پوشش، مقاوم در برابر حرارت، اسید و اثر، تک رشته‌ای و از خانواده پیکورناویروس‌ها است (شکل ۳۳۹-۱). فعالیت ویروسی را می‌توان با جوشاندن به مدت ۱ دقیقه، تماس با فرمالدئید و کلر، یا با تابش اشعه ماوراء بنفش غیرفعال کرد. علی‌رغم تغییرات توالی نوکلئوتیدی تا ۲۰ درصد در بین انواع HAV و علی‌رغم شناسایی ۶ ژنوتیپ (که ۳ تای آنها انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهند)، همه سویه‌های این ویروس از نظر ایمونولوژیکی قابل تشخیص نیستند و به یک سروتیپ تعلق دارند. هیپاتیت A یک دوره کمون ۳-۴ هفته دارد. تکثیر آن محدود به کبد است، اما ویروس در کبد، صفرا، مدفوع و خون در طول دوره نهفتگی و مرحله حاد پری ایکتریک بیماری وجود دارد. علی‌رغم ماندگاری کمی طولانی تر ویروس در کبد و مدفوع، ویرمی و عفونت؛ پس از ظهور زردی به سرعت کاهش می‌یابد. تشخیص HAV RNA با روش‌های حساس rPCR در مقادیر کم در مدفوع، کبد و سرم تا چند ماه پس از فاز حاد قابل شناسایی است. آنتی‌بادی‌های ضد HAV را می‌توان در طول دوره حاد بیماری شناسایی کرد، زمانی که فعالیت آمینوترانسفراز سرم بالا است و HAV در مدفوع هنوز در جریان است. این آنتی‌بادی عمدتاً از کلاس IgM است و برای چندین (۳~) ماه و به ندرت برای ۶-۱۲ ماه باقی می‌ماند. با این حال، در طول دوره نقاهت، anti-HAV از کلاس IgG به آنتی‌بادی غالب تبدیل می‌شود (شکل ۳۳۹-۲). بنابراین، تشخیص هیپاتیت A در طول بیماری حاد با پیدا کردن antiHAV از کلاس IgM انجام می‌شود. پس از مرحله حاد، آنتی HAV از کلاس IgG به طور نامحدود قابل تشخیص است و بیماران مبتلا به آنتی HAV سرم نسبت به عفونت مجدد مصون هستند.

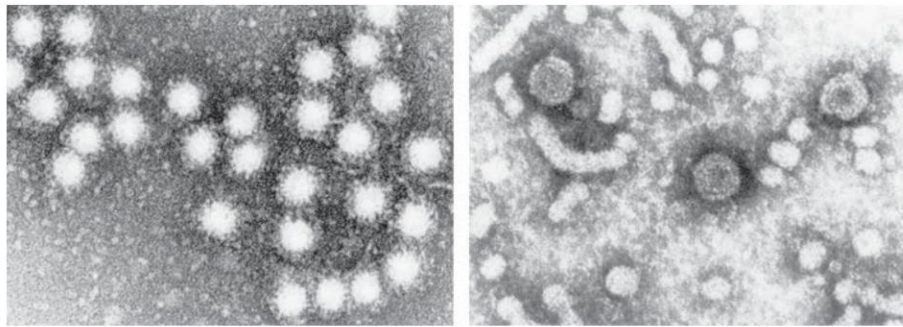


FIGURE 339-1 Electron micrographs of hepatitis A virus particles and serum from a patient with hepatitis B. **Left:** 27-nm hepatitis A virus particles purified from stool of a patient with acute hepatitis A and aggregated by antibody to hepatitis A virus. **Right:** Concentrated serum from a patient with hepatitis B, demonstrating the 42-nm virions, tubular forms, and spherical 22-nm particles of hepatitis B surface antigen. 132,000 \times . (Hepatitis D resembles 42-nm virions of hepatitis B but is smaller, 35–37 nm; hepatitis E resembles hepatitis A virus but is slightly larger, 32–34 nm; hepatitis C has been visualized as a 55-nm particle.)

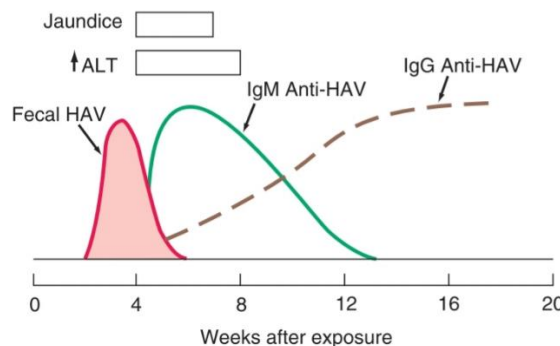
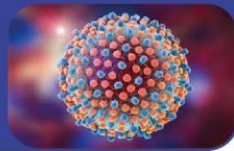


FIGURE 339-2 Scheme of typical clinical and laboratory features of hepatitis A virus (HAV). ALT, alanine aminotransferase.

هیپاتیت B: یک ویروس DNA دار با ساختار ژنومی بسیار فشرده است. علی‌رغم اندازه کوچک، دایره‌ای و ۳۲۰۰ جفت باز برای چهار مجموعه از محصولات ویروسی با ساختار پیچیده و چند ذره ای کد می‌کند. زمانی تصور می‌شد که HBV در بین ویروس‌ها منحصر به فرد باشد، اکنون به عنوان یکی از خانواده ویروس‌های حیوانی، هیپادناویروس‌ها (ویروس‌های DNA هیپاتوتروپیک) شناخته می‌شود و به عنوان ویروس هیپادناویروس نوع ۱ طبقه‌بندی می‌شود. ژنوم‌های رشته‌ای با هیپاتیت حاد و مزمن و کارسینوم سلول‌های کبدی مرتبط هستند. ورود HBV به سلول‌های کبدی با اتصال به گیرنده پلی‌پپتیدی سدیم تائوروکولات انجام می‌شود. به جای تکثیر DNA مستقیماً از یک الگوی DNA، هیپادناویروس‌ها بر رونویسی معکوس متکی هستند. پروتئین‌های ویروسی توسط mRNA ترجمه می‌شوند و پروتئین‌ها و ژنوم به صورت ویرون‌ها بسته بندی می‌شوند و از سلول‌های کبدی ترشح می‌شوند. توزیع جغرافیایی ژنوتیپ‌ها و زیرگروه‌ها متفاوت است. ژنوتیپ‌های A (مربوط به زیرگروه adw) و D (ayw) در ایالات متحده و اروپا غالب هستند، در حالی که ژنوتیپ‌های B (adw) و C (adr) در آسیا غالب هستند. این تمایزات جغرافیایی با مهاجرت دهه اخیر در سراسر قاره‌ها کمرنگ شده است. به نظر می‌رسد ژنوتیپ B با بیماری کبدی و سیروز پیشرونده کمتر و احتمال کمتر یا تاخیر در ظهور کارسینوم کبدی نسبت به ژنوتیپ C یا D مرتبط باشد. بیماران مبتلا به ژنوتیپ A بیشتر احتمال دارد ویرمی در بدنشان پاکسازی شود و دستیابی به آنتی ژن (HBeAg) و HBsAg، هم خود به خود و هم در پاسخ به درمان ضد ویروسی ایجاد شود. در هیپاتیت B بسته به اینکه ترجمه از کجا آغاز شود سه نوع آنتی ژن تولید می‌شود: پروتئین s که HBS A g است و پروتئین اصلی است مربوط به ناحیه s و pre s 2 است که متوسط است و تولیدی که مربوط به ناحیه s و pre s 1 و s 2 است بزرگ است. آنتی ژنی که روی سطح بیان می‌شود HBCAg است و سومین آنتی ژن HBeAg است و تولید آن مانند پروتئین C است. اگر ترجمه از ناحیه procore شروع شود پروتئین تولیدی HBe است و اگر ترجمه از ناحیه core شروع شود پروتئین C تولید می‌شود.



آنتی ژن HBc در هیاتوسیت‌ها باقی می‌ماند و با ایمنونوهیستوشیمی قابل شناسایی است. و پروتئین به تنهایی در سرم وجود ندارد. پروتئین HBe Ag نشان‌دهنده تکثیر هیاتیت B است و به آسانی قابل تشخیص است. سرمی که در آن HBs Ag مثبت و HBe Ag هم مثبت باشد به احتمال بسیار زیاد عفونی است و مرتبط با حضور ویروس‌ها است نسبت به زمانی که HBe Ag منفی است یا آنتی بادی HBe وجود دارد. مثلاً در مادری که HBs Ag + و HBe Ag + باشد احتمال ابتلا نوزاد بالای ۹۰٪ است ولی در مادری که HBs Ag + و HBe Ab + است احتمال انتقال به نوزاد ۱۰ تا ۱۵٪ است.

در اوایل دوره هیاتیت B حاد، HBeAg به صورت گذرا ظاهر می‌شود.

دیتکت نشدن آن ممکن است نشان دهنده بهبود بالینی و رفع عفونت باشد. تداوم HBeAg در سرم بیش از ۳ ماه از عفونت حاد ممکن است نشان‌دهنده ایجاد عفونت مزمن باشد و وجود HBeAg در طول هیاتیت B مزمن با تکثیر ویروسی مداوم، عفونت و آسیب التهابی کبد همراه است (به جز اوایل دهه از عفونت HBV اکتسابی پری ناتال).

سومین و بزرگترین ژن HBV، ژن P (شکل ۳-۳۳۹).

ژن چهارم، X، یک پروتئین کوچک که آنتی ژن هیاتیت B (HBxAg) را کد می‌کند، که قادر به رونویسی ژن‌های ویروسی و سلولی است (شکل ۳-۳۳۹). در سیتوپلاسم، HBxAg بر آزادسازی کلسیم (احتمالاً از میتوکندری) تأثیر می‌گذارد، که مسیرهای انتقال سیگنال را فعال می‌کند که منجر به تحریک رونویسی معکوس HBV و تکثیر DNA HBV می‌شود. چنین فعال‌سازی ممکن است تکثیر HBV را افزایش داده و منجر به ارتباط کلینیکی مشاهده شده بین بیان HBxAg و آنتی بادی‌های آن در بیماران مبتلا به نوع مزمن شدید و هیاتوسلولار کارسینوما شود.

فعالیت transactivating می‌تواند رونویسی و تکثیر سایر ویروس‌ها را علاوه بر HBV، مانند HIV، افزایش دهد.

مارکرهای سرولوژیکی و ویروسی: پس از آلوده شدن فرد به HBV، اولین مارکر ویروسی قابل تشخیص در سرم طی ۱-۱۲ هفته، معمولاً بین ۸ تا ۱۲ هفته، HBsAg است (شکل ۳-۳۳۹). HBs Ag در گردش به مدت ۲ تا ۶ هفته قبل از افزایش فعالیت آمینوترانسفراز سرم و علائم بالینی و در کل فاز ایکتریک یا علامتی هیاتیت حاد B و بعد از آن قابل تشخیص است. در موارد معمولی HBsAg ۱ تا ۲ ماه پس از شروع زردی غیرقابل تشخیص می‌شود و به ندرت بیش از ۶ ماه باقی می‌ماند. پس از ناپدید شدن HBsAg، HBs Ab، HBsAg در سرم قابل تشخیص است و پس از آن تا همیشه قابل تشخیص است. از آنجایی که HBcAg درون سلولی است و وقتی در سرم است، درون یک پوشش HBsAg است، ذرات هسته برهنه در سرم گردش نمی‌کنند و بنابراین، HBcAg به طور معمول در سرم بیماران مبتلا به عفونت HBV قابل تشخیص نیست. در مقابل، anti-HBc به راحتی در سرم قابل اثبات است، که در ۱-۲ هفته اول پس از ظهور HBsAg شروع می‌شود و سطوح قابل تشخیص آنتی HBs از هفته‌ها تا ماه‌ها ادامه می‌یابد. از آنجا که تنوع در زمان ظهور آنتی HBها پس از عفونت HBV وجود دارد، گاهی اوقات یک فاصله چند هفته یا بیشتر ممکن است ناپدید شدن HBsAg و ظهور آنتی HBs را جدا کند. در خلال این دوره anti-HBc، window period، ممکن است تنها شواهد سرولوژیک عفونت فعلی یا اخیر HBV را نشان دهد؛ خون حاوی anti-HBc در غیاب HBsAg و anti-HBs مرتبط با هیاتیت ناشی از انتقال خون است. تا حدی به این دلیل که حساسیت ایمنونواسی برای HBsAg و anti-HBs افزایش یافته است این دوره window به ندرت ایجاد می‌شود. در برخی افراد، سال‌ها پس از عفونت HBV، آنتی HBc ممکن است بیشتر از آنتی HBs در گردش خون باقی بماند. بنابراین، آنتی HBc جدا شده لزوماً نشان دهنده تکثیر ویروس فعال نیست. بیشتر موارد ضد HBc ایزوله نشان‌دهنده عفونت هیاتیت B در گذشته دور است. با این حال، به ندرت، آنتی HBc ایزوله نشان دهنده ویرمی هیاتیت B با سطح پایین، با HBsAg کمتر از آستانه تشخیص است، و گاهی اوقات، آنتی HBc ایزوله نشان دهنده کراس ری اکشن یا مثبت کاذب است. Anti-HBc از کلاس IgM در ۶ ماه اول پس از عفونت حاد غالب است، در حالی که IgG anti-HBc کلاس غالب ضد HBc بیش از ۶ ماه است. بنابراین، بیماران مبتلا به هیاتیت B حاد فعلی یا اخیر، از جمله کسانی که در window period anti-HBc هستند، IgM anti-HBc در سرم خود دارند. در بیمارانی که در گذشته دور از هیاتیت B بهبود یافته‌اند و همچنین در



بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV، آنتی HBe عمدتاً از کلاس IgG است. به ندرت، در $\geq 1-5\%$ از بیماران مبتلا به عفونت حاد HBV، سطوح HBsAg بسیار پایین است که قابل تشخیص نیست. در چنین مواردی، وجود IgM anti-HBc تشخیص هپاتیت B حاد را تعیین می‌کند. به طور کلی، در افرادی که از هپاتیت B بهبود یافته‌اند، آنتی HBs و ضد HBe به طور نامحدود باقی می‌مانند.

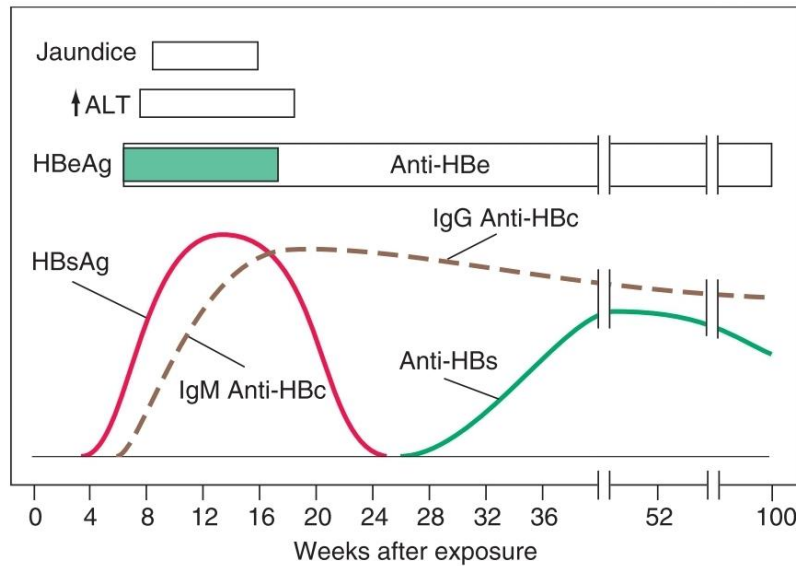
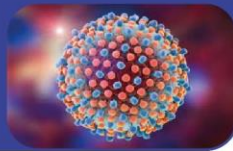


FIGURE 339-4 Scheme of typical clinical and laboratory features of acute hepatitis B. ALT, alanine aminotransferase.

TABLE 339-1 Nomenclature and Features of Hepatitis Viruses							
HEPATITIS TYPE	VIRUS PARTICLE, nm	MORPHOLOGY	GENOME*	CLASSIFICATION	ANTIGEN(S)	ANTIBODIES	REMARKS
HAV	27	Icosahedral nonenveloped	7.5-kb RNA, linear, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Early fecal shedding Diagnosis: IgM anti-HAV Previous infection: IgG anti-HAV
HBV	42	Double-shelled virion (surface and core) spherical	3.2-kb DNA, circular, ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Bloodborne virus; carrier state Acute diagnosis: HBsAg, IgM anti-HBc Chronic diagnosis: IgG anti-HBc, HBsAg Markers of replication: HBeAg, HBV DNA Liver, lymphocytes, other organs Nucleocapsid contains DNA and DNA polymerase; present in hepatocyte nucleus; HBcAg does not circulate; HBeAg (soluble, nonparticulate) and HBV DNA circulate—correlate with infectivity and complete virions HBsAg detectable in >95% of patients with acute hepatitis B; found in serum, body fluids, hepatocyte cytoplasm; anti-HBs appears following infection—protective antibody
	27	Nucleocapsid core			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	
	22	Spherical and filamentous; represents excess virus coat material			HBsAg	Anti-HBs	
HCV	55	Enveloped	9.4-kb RNA, linear, ss, +	Hepacivirus	HCV core antigen	Anti-HCV	Bloodborne agent, formerly labeled non-A, non-B hepatitis Acute diagnosis: anti-HCV, HCV RNA Chronic diagnosis: anti-HCV, HCV RNA; cytoplasmic location in hepatocytes
HDV	35–37	Enveloped hybrid particle with HBsAg coat and HDV core	1.7-kb RNA, circular, ss, -	Resembles viroids and plant satellite viruses (genus <i>Deltavirus</i>)	HBsAg HDAg	Anti-HBs Anti-HDV	Defective RNA virus, requires helper function of HBV (hepadnaviruses); HDV antigen (HDAg) present in hepatocyte nucleus Diagnosis: anti-HDV, HDV RNA; HBV/HDV co-infection—IgM anti-HBc and anti-HDV; HDV superinfection—IgG anti-HBc and anti-HDV
HEV	32–34	Nonenveloped icosahedral	7.6-kb RNA, linear, ss, +	Orthohepevirus	HEV antigen	Anti-HEV	Agent of enterically transmitted hepatitis; rare in the United States; occurs in Asia, Mediterranean countries, Central America Diagnosis: IgM/IgG anti-HEV (assays not routinely available); virus in stool, bile, hepatocyte cytoplasm

*ss, single-strand; ss/ds, partially single-strand, partially double-strand; -, minus-strand; +, plus-strand.

Note: See text for abbreviations.



ارتباط زمانی بین ظهور آنتی HBs و رفع عفونت HBV و همچنین مشاهده اینکه افراد دارای anti-HBs در سرم در برابر عفونت مجدد با HBV محافظت می‌شوند، نشان می‌دهد که anti-HBs آنتی بادی محافظ است.

بنابراین، استراتژی‌های پیشگیری از عفونت HBV مبتنی بر ارائه anti HBs به افراد مستعد است. بیماران که HBsAg و nonneutralizing anti HBs دارند باید به عنوان هیپاتیت مزمن شناخته شوند. دیگر مارک‌های سرولوژیک هیپاتیت B که HBe Ag است به طور همزمان یا کمی بعد از HBe Ag ظهور پیدا می‌کند.

پروتئین‌های Pre-S1 و Pre-S2 نیز در طول دوره‌های اوج تکثیر بیان می‌شوند، اما سنجش برای این محصولات ژنی به طور معمول در دسترس نیست. در عفونت‌های خود محدود شونده، HBeAg اندکی پس از افزایش فعالیت آمینوترانسفراز، قبل از ناپدید شدن HBsAg، غیرقابل تشخیص می‌شود و آنتی HBe پس از آن زمانی که عفونت کمتر است قابل تشخیص می‌شود (شکل ۳۳۹-۴). از آنجایی که مارک‌های تکثیر HBV به طور گذرا در طول عفونت حاد ظاهر می‌شوند، آزمایش برای چنین مارک‌هایی در موارد معمول عفونت حاد HBV کاربرد بالینی کمی دارد. در مقابل، مارک‌های تکثیر HBV اطلاعات ارزشمندی را در بیماران مبتلا به عفونت‌های طولانی مدت ارائه می‌دهند. در عفونت مزمن، HBsAg بیش از ۶ ماه قابل تشخیص باقی می‌ماند و anti-HBc از کلاس IgG است، و anti-HBs یا غیرقابل تشخیص است یا در سطوح پایین قابل تشخیص است (شکل ۳۳۹-۵).

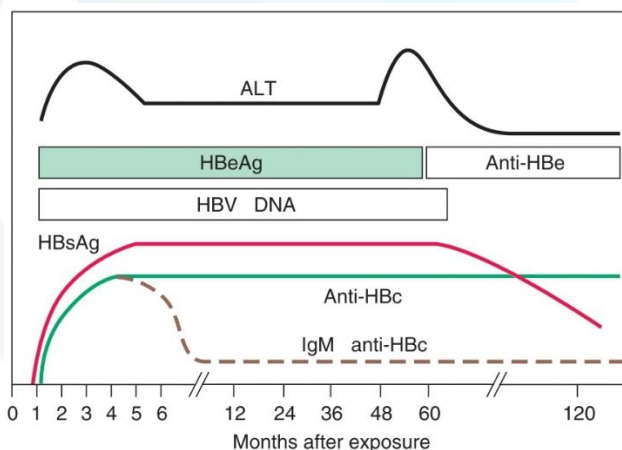


FIGURE 339-5 Scheme of typical laboratory features of wild-type chronic hepatitis B. HBeAg and hepatitis B virus (HBV) DNA can be detected in serum during the relatively *replicative phase* of chronic infection, which is associated with infectivity and liver injury. Seroconversion from the replicative phase to the relatively *nonreplicative phase* occurs at a rate of ~10% per year and is heralded by an acute hepatitis-like elevation of alanine aminotransferase (ALT) activity; during the nonreplicative phase, infectivity and liver injury are limited. In HBeAg-negative chronic hepatitis B associated with mutations in the precore region of the HBV genome, replicative chronic hepatitis B occurs in the absence of HBeAg.

در طول عفونت مزمن HBV اولیه، DNA HBV را می‌توان هم در سرم و هم در هسته سلول‌های کبدی شناسایی کرد. این مرحله بسیار عفونی HBV، زمان حداکثر عفونت و حداکثر آسیب کبدی است. HBeAg یک مارکر کیفی و HBV DNA یک مارکر کمی این فاز همانندسازی است که در طی آن هر سه شکل HBV در گردش هستند. با گذشت زمان از مرحله حاد HBeAg به anti-HBe تبدیل می‌شود. در بسیاری از موارد، این تبدیل سرمی همزمان با افزایش گذرا و خفیف، شبه هیپاتیت حاد در فعالیت آمینوترانسفراز است، که منعکس کننده پاکسازی سیستم ایمنی سلول‌های کبدی آلوده به ویروس باشد. در این مرحله از عفونت مزمن که تکثیری نیست، زمانی که DNA HBV در هسته سلول‌های کبدی قابل تشخیص است، تمایل دارد تا در ژنوم میزبان ادغام شود. در این مرحله، فقط اشکال کروی و لوله‌ای HBV و نه ویروئون‌ها، گردش می‌کنند و آسیب کبدی فروکش می‌کند. اکثر این بیماران به عنوان ناقلان HBV غیرفعال شناخته می‌شوند. حتی در فاز به اصطلاح غیرتکراری، تکثیر HBV را می‌توان در سطوح تقریباً $\geq 10^3$ ویروئون در میلی لیتر با پروب‌های تقویتی بسیار حساس مانند (PCR) شناسایی کرد. از آنجایی که IgM anti-HBc با تیترا بالا



می‌تواند در طی تشدید حاد هپاتیت مزمن B ظاهر شود، تکیه بر IgM anti-HBc در مقابل IgG anti-HBc برای تمایز بین عفونت حاد و مزمن هپاتیت B، ممکن است همیشه قابل اعتماد نباشد. در چنین مواردی، شرح حال بیمار و نظارت بیشتر در طول زمان برای کمک به تشخیص عفونت حاد هپاتیت B جدید از تشدید حاد عفونت مزمن هپاتیت B بسیار ارزشمند است.

محل‌های خارج کبدی: آنتی‌ژن‌های هپاتیت B و HBV DNA در محل‌های خارج کبدی، از جمله غدد لنفاوی، مغز استخوان، لنفوسیت‌های در گردش، طحال و پانکراس شناسایی شده‌اند. اگرچه به نظر نمی‌رسد که ویروس با آسیب بافتی در هیچ یک از این مکان‌های خارج کبدی همراه باشد، وجود آن در این محل‌ها برای توضیح عود عفونت HBV پس از پیوند کبد ارتوتوپی مورد توجه است.

هپاتیت D: عامل هپاتیت دلتا، یا HDV، تنها عضو از جنس دلتا ویروس، یک ویروس RNA معیوب است که همزمان با HBV (یا سایر هیپادناوویروس‌ها) برای تکثیر و بیان خود به عملکرد کمی نیاز دارد HDV. یک ویروس حساس به فرمالین، ۳۵ تا ۳۷ نانومتر با ساختار هیبریدی است. نوکلئوکپسید آن آنتی ژن HDV (HDAg) را بیان می‌کند که هیچ همسانی آنتی ژنی با هیچ یک از آنتی ژن‌های HBV ندارد و حاوی ژنوم ویروس است. هسته HDV توسط یک پوشش بیرونی از HBsAg، که از HBV قابل تشخیص نیست، پوشیده شده است.

در این نوع، HDAg به دو شکل وجود دارد: یک گونه کوچک با ۱۹۵ اسید آمینه، که در تسهیل تکثیر RNA HDV نقش دارد، و یک گونه بزرگ با ۲۱۴ آمینو اسید، که به نظر می‌رسد تکثیر را سرکوب می‌کند اما برای مونتاژ آنتی ژن لازم است.

آنتی ژن‌های HDV مستقیماً به RNA پلیمراز II متصل می‌شوند و در نتیجه رونویسی را تحریک می‌کنند. اگرچه ویروس‌های کامل هپاتیت D و آسیب کبدی به عملکرد کمی همکاری HBV نیاز دارند، تکثیر داخل سلولی RNA HDV می‌تواند بدون HBV رخ دهد.

طیف بالینی هپاتیت D برای هر هشت ژنوتیپ شناسایی شده مشترک است، که غالب آنها ژنوتیپ ۱ است. هنگامی که عفونت HDV از ناقل با یک زیرگروه HBsAg به گیرنده HBsAg مثبت با زیرگروه متفاوت منتقل می‌شود، HDV به جای ناقل، زیرگروه HBsAg گیرنده را در نظر می‌گیرد. از آنجایی که HDV کاملاً به HBV متکی است، مدت زمان عفونت HDV با مدت زمان عفونت HBV تعیین می‌شود (و نمی‌تواند بیشتر از آن باقی بماند). بیماران مبتلا به هپاتیت D تمایل به سطوح پایین‌تری از تکثیر HBV دارند. آنتی ژن HDV عمدتاً در هسته سلول‌های کبدی بیان می‌شود و گاهی اوقات در سرم قابل تشخیص است. در طول عفونت حاد HDV، ضد HDV از کلاس IgM غالب است و ممکن است ۳۰ تا ۴۰ روز پس از ظاهر شدن علائم قبل از تشخیص anti-HDV بگذرد. در عفونت مزمن HDV، anti-HDV با میزان بالا در گردش است و هر دو IgM و IgG anti-HDV قابل تشخیص هستند. آنتی ژن HDV در کبد و HDV RNA در سرم و کبد در طی تکثیر HDV قابل تشخیص است.

هپاتیت C: ویروس هپاتیت C، که قبل از شناسایی، به آن "هپاتیت غیر A، غیر B" می‌گفتند، یک RNA ویروس خطی، تک رشته‌ای و ۹۶۰۰ نوکلئوتیدی است، تنها عضو از جنس Hepacivirus در خانواده Flaviviridae است.

سرعت تکثیر HCV بسیار بالا است، ۱۰۱۲ ویرونی در روز. نیمه عمر آن ۲.۷ ساعت است. ورود HCV به هپاتوسیت از طریق گیرنده CD81 غیراختصاصی کبد اتفاق می‌افتد. فهرستی از گیرنده‌های میزبان که HCV در ورود به سلول به آنها متصل می‌شود شامل اکلودین، گیرنده‌های لیپوپروتئین با چگالی کم، گلیکوز‌آمینوگلیکان‌ها، گیرنده روبنده B1 و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی و غیره وجود دارد. HCV یک ذره لیپوویروس است و شکل یک لیپوپروتئین را در بدن تقلید می‌کند که توانایی آن را برای فرار از مهار ایمنی و پاکسازی توضیح می‌دهد.