عفونت ناشی از ویروس هپاتیت ب

ترجمه از : دکتر سیدحسین میرمجلسی*

ویروس هپاتیت B در سال ۱۹۶۶ میلادی کشف شد. بیش از سیصد و پنجاه میلیون نفر در دنیا به این ویروس آلوده‌اند. ویروس هپاتیت B یکی از علل اصلی هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر است و سالی یک میلیون نفر در نتیجه ابتلا به این ویروس می‌میرند. شناخت ویژگی‌های پیچیده عفونت با این ویروس و بیولوژی مولکولی ویروس به تولید واکسن و ابداع روش‌های درمانی مؤثر که در تعدادی از بیماران باعث ریشه‌کن شدن عفونت شده است انجامیده است. در این بررسی جوانبی از عفونت ناشی از ویروس هپاتیت که شامل نقش عوامل ایمنی در ایجاد نتایج حاصل از این عفونت است، پیشرفت‌های جدید در شناخت مولکولی ویروس و درمان‌های جدید این عفونت مورد بحث قرار می‌گیرد.

پیش‌زمینه تاریخی

کشف آنتی‌ژن استرالیائی که امروزه آنرا با نام آنتی‌ژن سطحی ویروس B (HBsAg) می‌شناسیم تقریباً به طور تصادفی صورت گرفت. اولین سرخط این شناسائی تشکیل یک خط رسوب ایمنی (Immunodiffusion Precipitin Line) بین HBsAg موجود در خون یک بومی استرالیائی و پادتن ضد HBsAg موجود در خون یک بیمار مبتلا به هموفیلی بود که بارها خون و مشتقات خونی دریافت کرده بود. وقوع هپاتیت حاد در یک تکنیسین آزمایشگاه رابطه بین بیماری و ویروس را محقق کرد. به خاطر این پژوهش‌ها، باروخ بلومبرگ موفق به دریافت جایزه نوبل در پزشکی و فیزیولوژی شد. اکتشافات بعدی در زمینه این ویروس متعاقباً در گوشه و کنار دنیا صورت گرفت و مقالات مربوطه در مطبوعات علمی منتشر شد. گرچه هنوز میزان شیوع (Prevalence) بیماری در دنیا کاهش چشمگیری نیافته است ولی نسل آینده شاهد تقلیل فاحش تعداد ناقلین سالم و کاهش بروز (Incidence) موارد جدید این عفونت در سرتاسر دنیا خواهد بود.

اپیدمیولوژی

گستردگی شیوع عفونت در مناطق مختلف دنیا متفاوت است. در مناطق با شیوع بالا مانند جنوب شرقی آسیا، چین و آفریقا بیش از نیمی از جمعیت در طول زندگی خود با این ویروس برخورد پیدا می‌کنند و حدود ۸ درصد از مردم این نقاط به صورت ناقلین مزمن ویروس درمی‌آیند. سرایت آلودگی هم به طور عمودی از مادر به فرزند و هم به طور افقی از یک طفل به طفل دیگر صورت می‌پذیرد. در مناطق با شیوع کم همانند آمریکای شمالی، اروپای غربی و استرالیا فقط تعداد نسبتاً کمی از مردم به ویروس آلوده می‌شوند و در اینجا عفونت به طور افقی از بالغین جوان به یکدیگر منتقل می‌شود. مطابق پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی تعداد ناقلین مزمن ویروس تا سال ۲۰۰۰ میلادی به چهارصد میلیون نفر در دنیا بالغ خواهد شد. تازه این تعداد تا زمانی که واکسیناسیون نوزادان و ایمن ساختن آنها جنبه همگانی در دنیا پیدا نکند افزایش بیشتری نیز خواهد یافت. در ایالات متحده امریکا، بیش از یک میلیون و دویست و پنجاه هزار نفر دچار عفونت مزمن با این ویروس هستند. در همین کشور بیش از ۹۸ درصد از نوزادان تولد یافته از مادران آلوده به HBsAg، پروفیلاکسی ایمنی (شامل گلوبولین هیپرایمون ضد ویروس هپاتیت B و واکسن مربوطه) دریافت می‌کنند و در قبال عفونت، ایمنی حاصل می‌کنند. در ایالات متحده آمریکا در یک برنامه ملی که هم اکنون نیز در حال اجرا است به همه نوزادان و اطفال واکسن تزریق می‌شود.

در کشورهای پیشرفته صنعتی، غالب عفونت‌های ویروس B از طریق تماس جنسی، تزریق‌های داخل وریدی مواد مخدر و یا برخوردهای اتفاقی با بیماران آلوده صورت می‌پذیرد. دیگر موارد انتقال، شامل تماس بین افراد خانواده، همودیالیز، انتقال از جراح به بیمار و دریافت پیوند اعضاء یا فرآورده‌های خونی است. البته در ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران، عوامل خطرزای مشخصی که ابتلای به عفونت را توجیه کنند قابل اثبات نیستند، در این موارد شاید افراد از اعتراف به تماس‌های مشکوک خودداری می‌کنند و شاید هم انتقال بیماری از راه مخاط یا طرق ناشناخته دیگری صورت می‌گیرد. از آنجا که میزان غلظت ویروس در خون بسیار بالا است (10^8 تا 10^{10} ویریون در هر میلی‌لیتر خون) یافت شدن ویروس در منی، بزاق و ترشحات رحم و گلبول‌های سفید خون تعجب‌آور نیست. انتقال ویروس از راه دستگاه تنفس، از راه آب و یا به وسیله حشرات هنوز به اثبات نرسیده است.

ویژگی‌های ساختاری ویروس

HBV به خانواده ویروس‌های DNA دار بهم نزدیک که هپادناویروس (Hepadnavirus)[1] نامیده می‌شوند تعلق دارد. ویروس‌های دیگر در این خانواده عبارتند از ویروس‌های مبتلاکننده سنجاب‌های کوهستانی(Wood Chuck Hepatitis Virus) و اردک‌های پکنی (Duck Hepatitis Virus) ، و انواع متعدد ویروس‌های پرندگان و پستانداران. همه هپادناویروس‌ها به کبد تمایل دارند و چرخه زندگی‌شان در میزبان‌های مربوطه مشابه هم است. به طور مثال کارسینومای هپاتوسلولر در سنجاب‌های کوهستانی (Wood Chucks) و اندکی کمتر

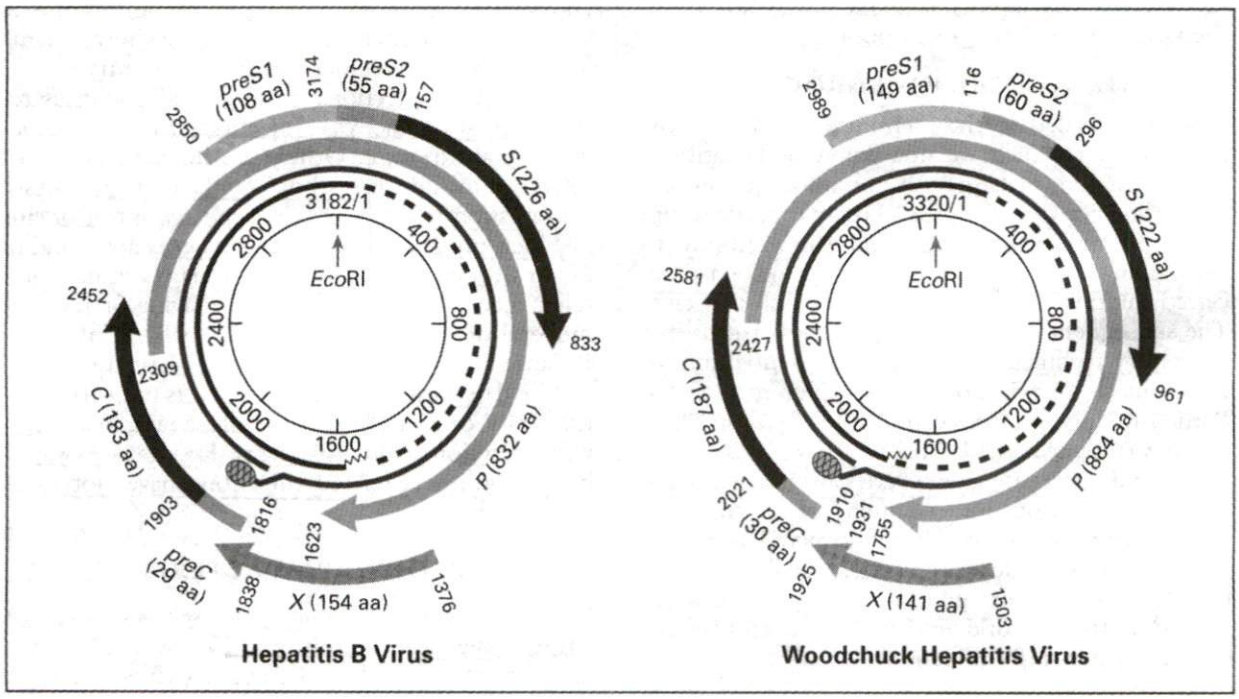
---

۱ - ویروس‌های DNAدار هپاتوتروپیک

در موش‌خرماهای زمینی (Ground Squirrels) و مرغابی‌ها (Ducks) دیده می‌شود. ژنوم ویروسی در HBV یک DNA حلقوی وتقریباً دوزنجیره‌ای (Partially double Stranded) است که ۳۲۰۰ جفت Base دارد و چهار Open reading frames را که بر روی هم قرار گرفته‌اند به وجود می‌آورد که عبارتند از : S برای ژن سطحی ویروس یا غشای ویروسی، C برای ژن مرکزی (Core) ، X برای ژن X و P برای ژن پولی‌مراز (شکل ۱). ژن‌های S و C دارای نواحی بالائی (upstream) به نام Pre S و Pre C هستند.

ویریون کامل یا ذره دین (Dane's Particle) کره‌ای است ۴۲ نانومتری که دارای یک مرکز یا نوکلئوکاپسید حاوی DNA است. یکی از ویژگی‌های ویروس B ، ساختن و رها کردن تعداد زیادی HBsAg به داخل جریان خون است که هم به صورت کروی و هم به شکل میله (Rods) با عرض متوسط ۲۲ نانومتری هستند (شکل ۲) . پوشش ویروسی که به وسیله ژن S ساخته می‌شود و در همه افراد وجود دارد دارای سه شکل مشخص است که عبارتند از: پروتئین‌های درشت (Large)، متوسط (Middle) و بزرگ (Major) . تولید این پروتئین‌ها با نسخه‌برداری آغازین به وسیله $Pre\ S_1$ ، $Pre\ S_2$ و یا ژن S به تنهائی صورت می‌پذیرد. (شکل ۱)

$Pre\ S_1$ و $Pre\ S_2$ دو ناحیه ایمنی‌زای عمده HBsAg را تشکیل می‌دهند، چند تعیین‌کننده (dereminant) آنتی‌ژن ویژه که شامل



شکل ۱ - ژنوم‌های HBV و Wood Chuck Hepatitis Virus

DNA ویروس به طور ناقص Double-stranded است (دایره قرمز). رشته دراز با طول ثابت (دایره آبی) هفت پروتئین را از طریق چهار reading frame روی هم قرار گرفته به وجود می‌آورد که عبارتند از S (ژن سطحی)، C (ژن مرکزی)، P (پولی‌مراز) و X . این ژن‌ها به صورت پیکان‌های پهن نشان داده شده‌اند و سه ناحیه بالائی (Upstream) نیز وجود دارد که عبارتند از Pre C ، $Pre\ S_1$ و $Pre\ S_2$.

یک پروتئین به طور کووالان به انتهای '5 رشته دراز (بیضی آبی شکل مخطط) متصل می‌شود و یک اولیگوریبونوکلئوتید به انتهای یک رشته کوتاه (خط کج و معوج قرمز) می‌پیوندد. E CORI (restriction - enzyme binding site)[1] به عنوان نقطه مرجع نیز نشان داده شده است. بین دو ژنوم شباهت‌های فراوانی وجود دارد. اندازه هر تکه در بین پرانتز نشان داده شده است. aa علامت اسید امینه است. دیاگرام از Wei و همکاران است.

۱ - برخی آنزیم‌های برش‌دهنده (Restriction) - قطعات DNA را به صورت تک‌رشته‌ای در می‌آورند. یکی از اینها که نخست در E.coli کشف شد EcoRI نامیده شده است.

تعیین‌کننده α یا determinant (که در همه HBsAgها مشترک است) و تعیین‌کننده‌های (determinants) d، y، w و r هستند از اهمیت اپیدمیولوژیک برخوردارند. پیدایش ایمنی سلولی و هومورال در قبال HBsAg شخص را در مقابل عفونت محفوظ نگه می‌دارد. با تولید HBsAg صناعی که مبنای ساخت واکسن‌های ضدویروس هپاتیت B است واکسیناسیون صورت عملی پیدا کرده است.

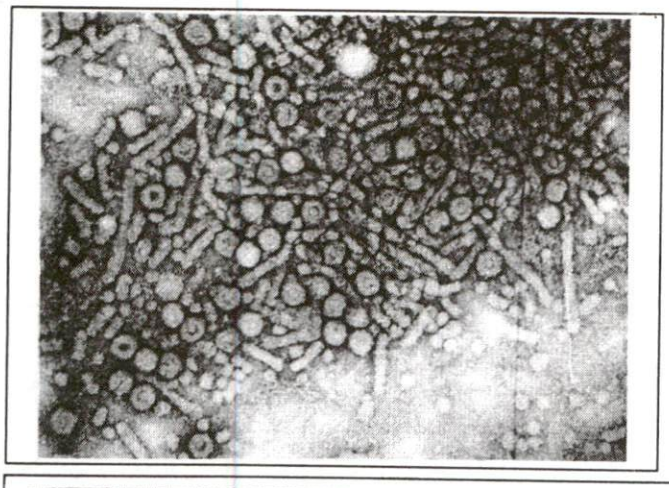
آنتی‌ژن مرکزی (HBcAg) نوکلئوکاپسیدی است که DNA ویروس را احاطه می‌کند. پس از ورود ویروس به داخل سلول کبدی و ظهور پپتیدهای حاصل از HBsAg در سطح این سلول‌ها، واکنش ایمنی سلولی در شخص به وجود می‌آید که منجر به از بین رفتن سلول‌های کبدی آلوده می‌شود.

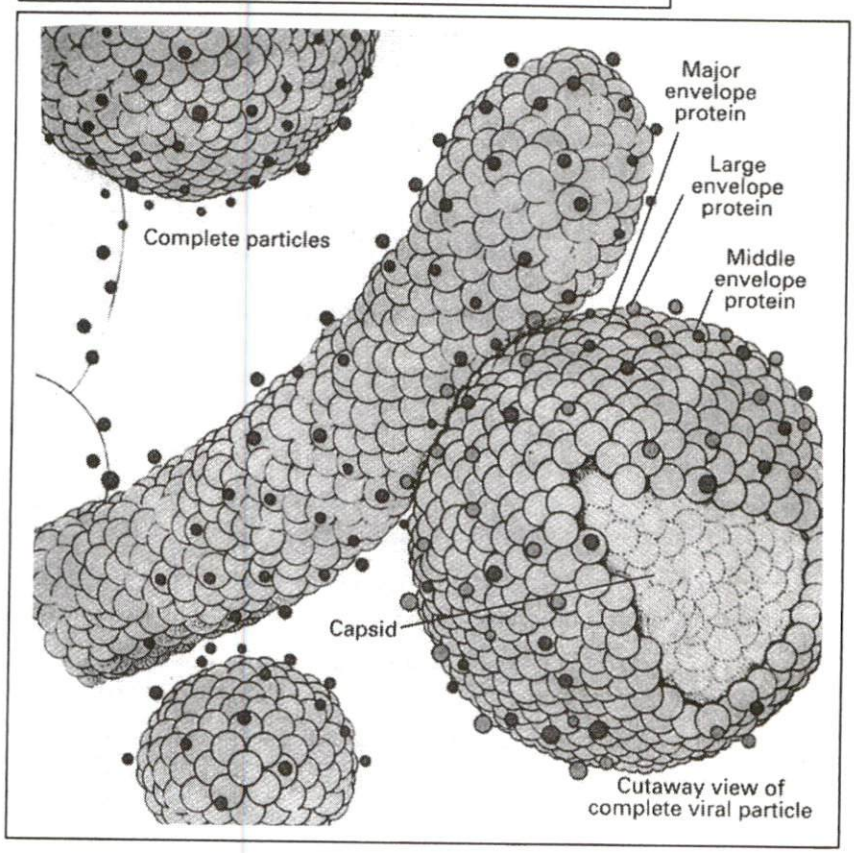
آنتی‌ژن e (HBeAg) پپتیدی است موجود در خون بیمار که از ژن مرکزی به وجود می‌آید و پس از تغییراتی از سلول کبدی خارج می‌شود. وجود این آنتی‌ژن در خون نشان دهنده مرحله تکثیر ویروسی (Replication) است. آنتی‌ژن e ممکن است به صورت آنتی‌ژن تحمل‌آفرین (Tolerogen) عمل کند. به همین دلیل، در مواردی که این آنتی‌ژن در خون بیمار وجود دارد واکنش ایمنی از شدت کمتری برخوردار است. ظاهراً این ویژگی به علت شباهتی است که آنتی‌ژن e با آنتی‌ژن c دارد و آنتی‌ژن c هدف اصلی در واکنش ایمنی به شمار می‌رود. بجز در موارد استثنائی، HBeAg فقط در خون بیمارانی یافت می‌شود که دارای HBV DNA در گردش خون هستند.

ژن دراز p ، مولد پولی‌مراز DNA است. این آنزیم ویژگی‌های Reverse Transcriptase را دارد. به دلیل این که برای تکثیر ویروس وجود واسطه‌های RNA ضروری است. ژن X دو نوع پروتئین می‌سازد که به عنوان ترانس آکتیواتورهای ترانس کریپسیونی عمل و به تکثیر ویروس کمک می‌کنند. این پروتئین‌ها ممکن است در پیدایش کارسینومای هپاتوسلولر نقشی داشته باشند. علاوه بر عوامل ذکر شده تعداد زیادی از عوامل برانگیزاننده و به کار اندازنده (Enhancer و Promotor) دیگر نیز در ژنوم ویروس B یافت می‌شوند.

وجود HBV DNA در سروم بهترین نشانه مرحله تکثیر فعال ویروسی است و تشخیص این امر با روش‌های Hybridization و یا روش حساس‌تر PCR (Polymerase-Chain-Reaction) صورت می‌پذیرد. اندازه‌گیری کمی HBV DNA در پیش‌بینی جواب به درمان مفید است.

پادتن ضد HBsAg (یا HBsAb) حاصل واکنش ایمنی بدن به آنتی‌ژن





شکل ۲ - سه شکل ظاهری آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B

در قسمت A الکترون میکروسکوپی تصویر ویریون کامل، چماق (Rods) و کره‌های کوچک را نشان می‌دهد (۶۴۰۰۰ ×)

در قسمت B، همان اشکال با جزئیات بیشتر ساختار پروتئین سطح آنها را نشان می‌دهد. سه پروتئین روی هم قرار گرفته نیز دیده می‌شوند.

سطحی ویروس است و برای بیمار ایمنی حفاظت کننده نسبت به عفونت ایجاد می‌کند. این پادتن در بیمارانی که از هپاتیت حاد B شفا یافته‌اند و همچنین پس از واکسیناسیون در افرادی که با واکسن B واکسینه شده‌اند پیدا می‌شود ولی ممکن است در طول زمان ناپدید شود. پادتن ضد HBcAg در همه افرادی که مبتلا به عفونت با ویروس هپاتیت B می‌شوند ظاهر می‌شود ولی برخلاف HBsAb نسبت به پیدا شدن عفونت در شخص ایجاد محافظت نمی‌کند. با اثبات این پادتن نمی‌توان موارد حاد هپاتیت B را از موارد مزمن مشخص کرد. در بیماران مبتلا به عفونت مداوم به ویروس B و همین طور پس از بهبود عفونت ویروسی، HBcAb در خون ظاهر می‌شود. نوع IgM پادتن HBc (IgM HBc Ab) فقط با عفونت حاد ویروس B همراه می‌باشد و بنابراین در تشخیص هپاتیت حاد از هپاتیت مزمن B قابل استفاده است. پادتن نوع IgM معمولاً چهار تا هشت ماه بعداز عفونت از خون ناپدید می‌شود. از آنجا که گاهی ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت مزمن، پادتن نوع IgM پیدا شود وجود این پادتن را نمی‌توان به عنوان معیار مطلق افتراق بین موارد حاد و مزمن به کار برد. پادتن ضد HBeAg پس از ناپدید شدن آنتی‌ژن e از خون ظاهر می‌شود و در این مرحله ویروس دیگر در مرحله تکثیر نمی‌باشد.

بیماری‌زائی ایمنی (Immunopathogenesis)

علت پیدایش ضایعات کبدی واکنش ایمنی میزبان به ویروس هپاتیت B است و این امر به واسطه واکنش ایمنی نوع سلولی به اپی‌توپ‌های کوچک پروتئین‌های ویروس B مخصوصاً HBcAg رخ می‌دهد که در سطح سلول‌های کبدی پدیدار می‌گردند.

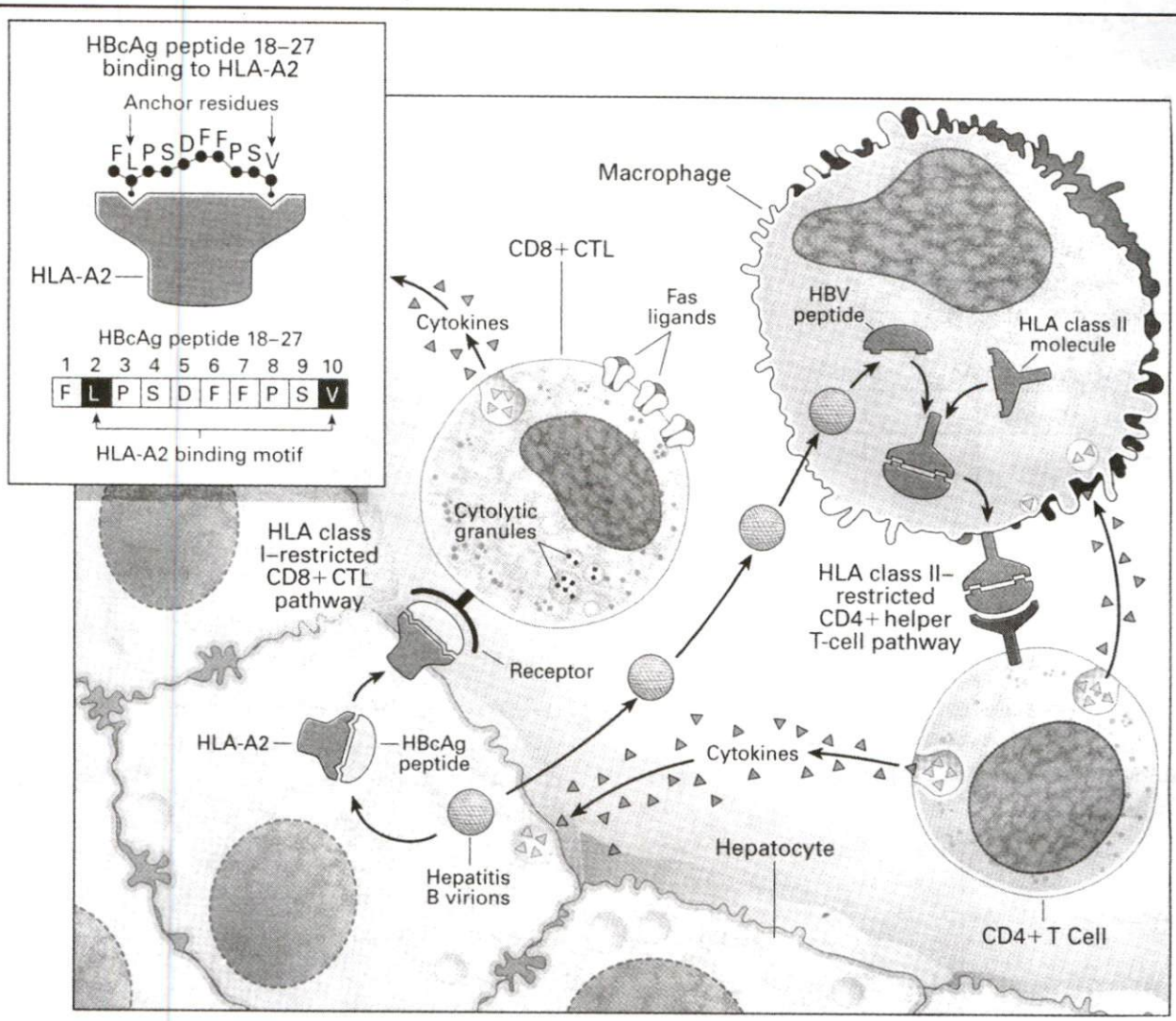
تکه‌هائی از پپتید HBV که حاصل فرایندهای داخل سلول کبدی اند به سطح سلول‌های کبدی رانده می‌شوند و در آنجا در شیارهای متصل‌کننده ملکول‌های وابسته به کلاس HLA I قرار می‌گیرند و توسط سلول‌های $CD8^+$ ، وابسته به کلاس I سیستم HLA ، شناسائی می‌شوند (شکل ۳). این شناسائی به کشته شدن مستقیم سلول کبدی توسط T - لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک $CD8^+$ منجر می‌شود. فقط تعداد کمی از بقایای پپتیدی پروتئین‌های HBV می‌توانند به شیارهای متصل‌کننده ملکول‌های کلاس I راه یابند (شکل ۳). پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهند که ماهیت پولی مورفیک شیارهای متصل کننده در سیستم Major Histocompatibiy Complex و اختلاف در واکنش‌های سلول‌های T در افراد مختلف منجر به این می‌شود که گرایش‌های مختلفی در پپتیدهای ایمنی سلطه‌گر (Immunodominant) در ویروس هپاتیت B به وجود آید که آن به نوبه خود نتایج برخورد میزبان با ویروس را مشخص می‌کند. لنفوسیت‌های $CD4^+$ وابسته به کلاس HLA II تکه‌های پپتیدی مشتق از پروتئین‌های ویروسی را شناسائی می‌کنند که به شیارهای آنتی‌ژنی سلول‌های غیرکبدی معرفی کننده آنتی‌ژن (Antigen- Presenting Cell) مانند ماکروفاژ متصل می‌شوند (شکل ۳). تشخیص اپی‌توپ‌های پروتئین‌های ویروسی به وسیله سلول‌های $CD4^+$ به تکثیر سلول‌های T و سنتز سیتوکین‌ها می‌انجامد و بر واکنش‌های ایمنی وابسته به B لنفوسیت‌ها کمک می‌کند.

واکنش‌های ایمنی در بیمارانی که در آنها ویروس از بین می‌رود در مقایسه با آنها که ویروس را نگه می‌دارند درحالی که هیچگونه علامتی دال بر نقص ایمنی ندارند بستگی به همگرائی بین پپتیدهای ویروسی B که به وسیله ملکول‌های MHC میزبان معرفی می‌شوند و واکنش‌های اختصاصی با گیرنده‌های سلول‌های T میزبان دارند. اگر شناسائی و واکنش کافی صورت گیرد واکنش ایمنی منجر به حذف کلیه سلول‌های آلوده کبدی می‌شود و در نتیجه تکثیر ویروسی متوقف می‌شود و با پیدایش پادتن ضد HBsAg از بروز مجدد عفونت سلول‌های کبدی جلوگیری می‌شود. اگر پاسخ ایمنی ناکافی باشد عفونت ادامه می‌یابد. البته باید گفت که این سناریو واقعیت را بسیار ساده‌تر از آنچه است نشان می‌دهد. مطالعات جدید ثابت کرده که T - لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک مستقیماً تکثیر ویروس را متوقف می‌کنند و بدون این که سلول‌های کبدی آلوده را از بین ببرند ویروس را از کار می‌اندازند. احتمالاً تعداد ناچیزی از ویروس همیشه در بدن باقی می‌ماند حتی زمانی که HBsAg و HBV DNA دیگر در خون قابل تشخیص نیستند. اخیراً اختلافات ژنتیکی دیگری هم که بر واکنش ایمنی میزبان اثر گذاشته و نتیجه عفونت را مشخص می‌کنند مورد بررسی قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان تغییرات در پروتئین متصل شونده با مانوز (Mannose - binding protein) را که یک اوپسونین ویروسی است نام برد.

چرخه زندگی HBV در انسان

به احتمال زیاد ویروس هپاتیت B در بیشتر موارد یک ویروس سیتوپاتیک یا کشنده سلول کبدی نیست. برای ایجاد ضایعه در سلول‌های کبدی و حذف ویروس از بدن، وجود یک سیستم ایمنی کامل و سالم در میزبان ضروری است. در عمل، وخامت ضایعات سلولی به شدت واکنش ایمنی بستگی دارد: هرچه واکنش ایمنی میزبان کامل‌تر باشد پالایش ویروس از بدن کامل‌تر خواهد بود و همزمان ضایعات کبدی از شدت بیشتری برخوردار خواهند شد. به طور مثال در حالی که ۹۵ درصد از نوزادان آلوده که دارای سیستم ایمنی نارس هستند به صورت ناقل مزمن ویروس درمی‌آیند اگر این عفونت بعد از زایمان و قبل از سن شش سالگی در اطفال رخ دهد فقط ۳۰ درصدشان ناقل مزمن می‌شوند. این رقم در افراد بالغ با سیستم ایمنی کامل به ۳ تا ۵ درصد می‌رسد و در بقیه عفونت کاملاً از بین می‌رود.

در انسان، چرخه زندگی ویروس هپاتیت B به چهار مرحله قابل تقسیم است که این مراحل کم و بیش در افراد آلوده به این عفونت دیده می‌شود (جدول شماره ۱).



شکل ۳ - بیماری‌زائی واکنش‌های ایمنی در هپاتیت حاد و مزمن B و رابطه بین اتصال HBcAg به ملکول‌های MHC و پاسخ T - لنفوسیت‌ها.
فرایند کلاس HLT I شامل دستکاری‌های داخلی پپتیدهای HBcAg (و احتمالاً پپتیدهای دیگر) در داخل سلول‌های کبدی است که به ظاهر شدن‌شان در سطح سلول می‌انجامد. قرار گرفتن مطلوب پپتیدهای ایمیوژن حاصل از HBV در شیارهای سلول‌های معرفی‌کننده آنتی‌ژن به ویژگی گیرنده سطح سلولی T - لنفوسیت میزبان (شکل شیارها، ناحیه چپ فوقانی) بستگی دارد. که خود به نوبه خویش به کارائی واکنش ایمنی وابسته است. با شناسائی پپتیدهای قرار گرفته در سطح شیارهای HLT توسط سلول‌های $CD8^+$ فرایند مرگ سلولی (Apoptosis) جریان می‌یابد که با میانجیگری لیگاندهای Fas ، سیتوکین‌ها و پرفورین‌ها (که نشان داده نشده‌اند) صورت می‌پذیرد. آنتی‌ژن‌های ویروسی حاصل از خارج سلول (مثلاً در پلاسما) نیز به وسیله ماکروفاژها دستکاری می‌شوند و با مکانیسم‌های مشابه به سلول‌های $CD4^+$ معرفی می‌شوند. حاصل این فرایندها، افزایش سنتز سیتوکین‌ها است که تکثیر سلول‌های T را بالا می‌برد. ظهور ملکول‌های کلاس HLT I را در سطح سلول‌های کبدی بیشتر می‌کند و تکثیر ویروس‌ها را مهار می‌کند. در بعضی از موارد سلول‌های $CD4^+$ ممکن است مستقیماً مرگ سلول را موجب شوند. CLT نشان‌دهنده Cytotoxic T-Lymphocyte است.

مرحله اول، مرحله تحمل ایمنی (Immune Tolerance) است. این مرحله که مرحله کمون بیماری است در افراد بالغ دو تا چهار هفته طول می‌کشد ولی در نوزادان ممکن است چند دهه بپاید. در بیشتر موارد عفونت و در سرتاسر نقاط جهان، ویروس با وجود طبیعی ماندن میزان آمینوترانس‌فرازهای خون و در غیاب هرگونه علائم بالینی بیماری به تکثیر فعال خود ادامه می‌دهد. در مرحله دوم، واکنش ایمنی پدیدار

می‌گردد و یا تقویت می‌شود. در این مرحله با ترشح سیتوکین‌ها، مرگ سلول‌های آلوده به وقوع می‌پیوندد و فرایند التهابی ایجاد می‌شود. ترشح HBeAg همچنان در این مرحله ادامه می‌یابد ولی میزان HBV DNA در خون به موازات کاهش سلول‌های ویروس‌زده، کاهش می‌یابد. در مرحله دوم، در بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی حاد، علائم بالینی بیماری ظاهر می‌شود و معمولاً سه تا چهار هفته به طول می‌انجامد. در بیماران با عفونت مزمن، این مرحله ممکن است ده سال یا بیشتر طول بکشد و سیروز کبدی و عوارض آن ظاهر می‌شوند.

در مرحله سوم، میزبان با ایجاد پاسخ ایمنی مناسب که به حذف کامل یا تقریباً کامل سلول‌های آلوده می‌انجامد به تکثیر فعال ویروسی پایان می‌بخشد. در این مرحله HBeAg ناپدید می‌شود و HBeAb ظاهر می‌شود. میزان HBV DNA ویروسی به طول قابل ملاحظه‌ای در خون کاهش می‌یابد، هرچند ممکن است با روش PCR وجود HBV DNA را ثابت کرد. در این مرحله، عفونت عملاً مهار شده تلقی می‌شود و سطح آنزیمی به حدود طبیعی می‌رسد. معهذا بیمار همچنان HBsAg مثبت باقی می‌ماند که این احتمالاً به علت ادغام شدن و یکپارچه شدن ژن S در داخل ژنوم هپاتوسیت میزبان است.

در نهایت بیشتر بیماران از نظر HBsAg منفی می‌شوند و HBsAb مثبت باقی می‌مانند. این مرحله چهارم یا مرحله ایمنی چرخه زندگی ویروس است. وجود HBV DNA در خون با هیچ روشی قابل اثبات نیست و بسیار غیرمحتمل است که بیمار مجدداً به عفونت آلوده و یا بیماری بار دیگر فعال شود. عواملی که بر جریان تحول چهار مرحله فوق تأثیر می‌گذارند علاوه بر ساختار ژنتیکی میزبان، عبارتند از وجود همزمان یا متعاقب ویروس‌های دیگر، درمان بیمار با داروهای مهارکننده ایمنی، جنس بیمار و پیدایش انواع جهش‌یافته (Mutants) ویروس.

سندرم‌های بالینی همراه

هپاتیت D

با کشف ویروس مهاجری (Passenger) به نام ویروس دلتا یا ویروس هپاتیت D (HDV) در سال ۱۹۷۷، دامنه اطلاعات درباره هپاتیت B گسترش یافت. HDV یک ویروس ناقص از نوع RNA است که برای ادامه زندگی احتیاج به کمک HBV دارد. این کمک شامل برپا کردن نوکلئوکاپسید و تأمین پوشش با غشای HBsAg دار برای ویروس D است. HDV تقریباً هیچگاه بدون HBV قادر به تکثیر نیست، چون در غیاب HBV ویریون کامل D نمی‌تواند تولید شود. HDV به برخی از ویروس‌های گیاهی شباهت دارد و تاکنون در دنیای جانوری غیر از این ویروس، ویروس مهاجر دیگری شناخته نشده است. عفونت با HDV ممکن است یا به طور همزمان با عفونت ویروس B (Acute HBV-HDV Coinfenction) پیدا شود که بیماری معمولاً در این صورت کوتاه‌مدت است و با حذف HBV ، HDV قادر به ادامه حیات نیست. یا این که ممکن است عفونت با ویروس D به بیمار مبتلا به ویروس B اضافه شود (Super - infection) که این وضع در ناقلین HBV و معمولاً در افراد معتاد بکاربرنده مواد مخدر به صورت تزریقی اتفاق می‌افتد. باید این نکته همواره در مد نظر باشد که در بیماران مبتلا به HBV مزمن اگر بیماری دچار وخامت شود و یا اگر با وجود منفی شدن HBeAg بیماری فعال کبدی ادامه یابد بایستی به عفونت اضافه شده HDV فکر شود.

جدول ۱ - چهار مرحله عفونت ویروسی B (*)

معیارهای بیماری	مرحله تکثیر (Replication)		مرحله درهم‌آمیزی (Integrative)	
	مرحله ۱	مرحله ۲	مرحله ۳	مرحله ۴
HBsAg	+	+	+	-
HBsAb	-	-	-	+
HBV DNA	+++	+	-(**)	-
HBcAb	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
HBeAb	-	-	+	+
SGOT/SGPT	طبیعی	بالا	طبیعی	طبیعی

(*) - مرحله ۱ - مرحله تحمل ایمنی است : HBeAg و مقدار زیادی HBV DNA در خون وجود دارد و تکثیر فعال ویروسی جریان دارد.

مرحله ۲ - مرحله هپاتیت فعال است و مقدار HBV DNA کاهش می‌یابد.

مرحله ۳ - در این مرحله پالایش قسمت اعظم سلول‌های ویروس‌زده کبدی صورت می‌گیرد که نتیجه پاسخ ایمنی میزبان است. تکثیر ویروسی متوقف است. HBeAg ناپدید می‌شود ولی HBsAg در خون هنوز وجود دارد.

مرحله ۴ - HBsAg ناپدید می‌شود و با پیدا شدن HBsAb ایمنی کامل به ویروس به وجود می‌آید.

(**) - گرچه HBV DNA با روش Hybridazation منفی است ولی در بسیاری از بیماران با روش PCR قابل تشخیص است.

هپاتیت C

در بسیاری از معتادان بکاربرنده تزریقی مواد مخدر، آزمون‌های HBcAb و HCV-Ab مثبت است که نشان دهنده ابتلای این افراد به هر دو نوع ویروس کبدگرای B و C است. برخلاف HBV که در بیشتر افراد بالغ از بدن حذف می‌شود، ۹۰ درصد افراد مبتلا به HCV دچار سیر مزمن می‌شوند. حدود ۵ درصد از بیماران دچار عفونت ویروسی مضاعف شده و بیماری کبدی بسیار فعالی پیدا می‌کنند.

عفونت با HIV در انسان

بیمارانی که به طور همزمان دچار ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV) و هپاتیت B (HBV) هستند ظاهراً در قبال این عفونت

مضاعف، نتیجه بدتری در مقایسه با کسانی که دارای یک نوع عفونت هستند پیدا نمی‌کنند. با این ترتیب می‌توان گفت که HIV بر سیر نهائی هپاتیت ویروسی B اثر نمی‌گذارد و همین طور HBV اختلال عمده در سیر عفونت با HIV ایجاد نمی‌کند ، با آنکه HIV دارای اثرات شناخته شده بر سیستم ایمنی میزبان است. تا این اواخر، به علت کوتاه بودن زندگی افراد مبتلا به HIV ، هپاتیت B همزمان در آنها درمان نمی‌شد. با طولانی‌تر شدن زمان حیات در بیماران HIV و پیدا شدن داروهائی که بر هر دو بیماری ویروسی اثر مطلوب دارند درمان هپاتیت B در این افراد مورد اجرا قرار گرفته است.

هپاتیت B برق‌آسا

یک درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت حاد B ، دچار نارسائی حاد کبد با اختلالات انعقادی، آنسفالوپاتی و ورم مغز می‌شوند. گاهی این نارسائی حاد پس از قطع داروهای مهارکننده ایمنی مثلاً در بیماران سرطانی که شیمی درمانی می‌شوند رخ می‌دهد. علت نارسائی حاد کبد، واکنش ایمنی افسارگسیخته در این بیماران است که البته باید عفونت همزمان یا اضافی با HCV یا HDV را از تشخیص افتراقی حذف کرد. این بیماران غالباً ویروس B را از بدن حذف می‌کنند که این امر ممکن است از نظر تشخیصی اشکال ایجاد کند. در این موارد مثبت بودن IgM HBcAb ، مسئله را روشن خواهد کرد. پالایش ویروس B در این بیماران پدیده‌ای سودمند برای بیمار است چون اگر در آنها پیوند کبد به جهت درمان صورت گیرد، این کبد پیوند شده در معرض ابتلا به هپاتیت B بعد از پیوند قرار نمی‌گیرد.

هپاتیت B بعد از پیوند کبد

در بسیاری از کبدهای پیوندی، ممکن است هپاتیت B بعد از عمل پیوند بروز کند. در اغلب این بیماران و به ندرت در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه یا مغز استخوان، یک نوع خاص از بیماری کبدی به نام هپاتیت کولستاتیک فیبروزان (Fibrosing Cholestatic Hepatitis) با سیر به سوی نارسائی حاد کبدی بروز می‌کند. به علت تیتر فوق‌العاده بالای ویروس در خون و کبد، ویروس می‌تواند استثنائاً به طور مستقیم سلول کبدی را در این بیماران از نظر ایمنی مهار شده ضایع کند. پروفیلاکسی با دادن مقادیر بالای هیپرایمیونوگلوبولین B ممکن ولی بسیار گران است (بیست هزار دلار در سال برای هر بیمار)، بعلاوه، این روش در همه بیماران مؤثر نیست. به احتمال فراوان، در آینده این بیماران با داروهای شبه نوکلئوزید به جای هیپرایمیونوگلوبولین B درمان خواهند شد.

عفونت با انواع جهش‌یافته (Mutants) ویروسی

در تعداد کم ولی قابل توجهی از بیماران، HBeAg در سروم قابل اندازه‌گیری نیست. در این بیماران جهش ویروسی مانع تکثیر خود ویروس نمی‌شود و از این جا است که باید به طور همزمان HBeAg و HBV DNA را در خون اندازه گرفت. ویروس‌های جهش‌یافته HBeAg منفی ممکن است باعث ایجاد هپاتیت برق‌آسا شوند و همچنین بیشتر از انواع جهش‌نیافته قادر به ایجاد هپاتیت مزمن وخیم و یا از بین رفتن کبد پیوند شده می‌شوند. شایع‌ترین انواع جهش، تغییر یک نوکلئوتید در وضعیت ۱۸۹۶ (G به A) است که در نتیجه آن کودون توقف (TGG به TAG) در انتهای ناحیه Precore به وجود می‌آید و از ساخته شدن HBeAg جلوگیری می‌کند. از آنجا که فقط ناحیه Precore حذف شده است سنتز HBcAg دست‌نخورده باقی می‌ماند. با فقدان HBeAg که آنتی‌ژن تحمل‌آفرین (Toleragen) است، بیماری جنبه تهاجمی بیشتری ممکن است به خود بگیرد. جهش‌های دیگری نیز در این زمینه شرح داده شده شده‌اند. گاهی در یک بیمار بخصوص ممکن است انواع مختلفی از ویروس جهش یافته پیدا شوند که آن شبیه به موقعیتی است که در بیماران مبتلا به هپاتیت C با انواع شبه‌گونه‌ها (quasispecies) می‌بینیم. در تعداد کمی از بیماران ممکن است جهش در ژن S رخ دهد و بنابراین سنتز HBsAg متوقف شود. این نوع جهش بسیار نادر است، این بیماران دارای مقدار معمولی HBV DNA در خون هستند.

در تعداد بسیار کمی از افراد واکسینه شده، انواع جهش‌یافته (Vaccine escape mutants) ویروس باعث بروز هپاتیت B شده‌اند.

بیماری‌های خارج کبدی

هپاتیت B در بسیاری از بیماران مبتلا به پولی آرتریت گرهی و به تعداد کمتر در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت مامبرانی یا مامبرانو - پرولیفراتیو و واسکولیت لوکوسیتوکلاستیک که همه بیماری‌های از نوع Immune Complex هستند دیده شده است. رابطه ویروس هپاتیت B با کریوگلوبولینمی کمتر محتمل است و اکنون چنین به نظر می‌رسد که این سندرم به علت وجود همزمان هپاتیت C و بدون رابطه با عفونت ویروسی B در این افراد به وجود آمده باشد. درمان HBV در بیماران فوق باعث بهبود بیماری‌های ثانویه خارج کبدی شده است و این امر مخصوصاً در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت دیده شده است. بالعکس درمان با داروهای مهارکننده ایمنی در پولی‌آرتریت گرهی هرچند سبب بهبود این بیماری می‌شود ولی به بیماری کبدی فایده‌ای نمی‌رساند و عفونت B به سیر مزمن خود ادامه می‌دهد.

کارسینومای هپاتوسلولر

HBV یکی از علل عمده پیدایش کارسینومای هپاتوسلولر است و تقریباً همیشه پس از پیدایش سیروز کبدی بروز می‌کند، تاکنون هیچگونه ساختار اونکوژنی ویژه در ویروس برای ایجاد سرطان کبدی شرح داده نشده است. همچنان که در سایر موارد پیش‌زمینه‌ای صادق است در هپاتیت B نیز التهاب مزمن و چرخه‌های متوالی تخریب و بازسازی سلولی که مشخصاً ۲۵ تا ۳۵ سال طول می‌کشد زمینه‌ساز بروز سرطان

می‌شود. خطر ابتلای به کارسینومای هپاتوسلولر با التیام عفونت مزمن B به مقدار قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد و این امر در بررسی‌های اپیدمیولژیک به اثبات رسیده است. با انجام واکسیناسیون در اطفال و کاهش تعداد افراد ناقل ویروس کاهش فوق‌العاده‌ای در بروز سرطان کبدی در تایوان مشاهده شده است.

سیر بالینی و درمان هپاتیت B

با توجه به سیر بالینی عفونت با ویروس B نیاز به درمان این بیماری روشن می‌گردد. سرعت پیشرفت به سیروز و پیدایش سرطان کبدی، به وضع بیمار، سن بیمار و مرحله سرولوژیکی عفونت و عوامل ژنتیکی و جغرافیائی بستگی دارد. در مقایسه با افراد سالم خطر نسبی (Relative Risk) مرگ به علت سیروز در ناقلین HBsAg از ۱۲ تا ۷۹ متغیر است و این خطر نسبی در رابطه با بروز کارسینومای هپاتوسلولر از ۱۴۸ در آلاسکا تا ۳۰ - ۹۸ در جنوب شرقی آسیا نوسان دارد. در مرحله اول بیماری در افرادی که میزان آمینوترانس‌فرازهای طبیعی دارند پیشرفت به سیروز تقریباً وقوع نمی‌یابد، ولی در مرحله دوم بیماری، که عفونت شدت می‌یابد ظرف مدت ۵ سال تقریباً ۵۰ درصد از بیماران دچار سیروز کبدی می‌شوند. بقای زندگی در بیماران سیروزی نسبتاً خوب است (زنده ماندن ۷۰ درصد بعد از ۵ سال) مگر این که عوارض سیروز مانند آسیت، آنسفالوپاتی و یا خونریزی از واریس مری رخ دهد. درمان با تحریک‌کننده‌های ایمنی نظیر انترفرون در مرحله اول به بیمار کمکی نمی‌کند و در مراحل سوم و چهارم نیز بیمار به درمان نیازی ندارد.

هدف درمان، تسریع گذر از مرحله دوم به مرحله سوم بیماری است که در آن مرحله سلول‌های کبدی آلوده به ویروس پالوده می‌شوند و در حقیقت این ویروس‌ها عامل اصلی ضایع شدن سلول‌های کبدی می‌باشند. تبدیل سرولوژیک (Serologic Conversion) به طور خودبخود در ۵ درصد از بیماران هر سال رخ می‌دهد. قابل توجه است که در بیمارانی که مغز استخوان پیوندی از افراد واکسینه شده به HBV دریافت کرده‌اند تبدیل سرولوژیک مشاهده شده است و همین امر در بیماران مبتلا به HIV که متعاقب درمان با داروهای مهارکننده پروتئاز درمان شده و توانائی ایمنی بهتری پیدا کرده‌اند نیز رخ داده است.

درمان با انترفرون

اولین کوشش‌های درمانی در سال‌های ۱۹۸۰ با تجویز نوکلئوزیدهای پورینی یعنی آدنین آرابینوزید (ویدارابین) و مونوفسفات آرابینوزیل آدنوزین به اجرا درآمد که با موفقیت بالینی همراه نبود. خوشبختانه درمان بعدی با انترفرون صناعی موفقیت‌آمیز بود. این امر منجر به تصویب درمان هپاتیت B با انترفرون آلفا ۲ - ب از طرف FDA در سال ۱۹۹۲ گردید. بیماران مبتلا به هپاتیت B پاسخ درمانی ناکافی به انترفرون درون‌زا (آندوژن) دارند. انترفرون صناعی به سیتوکین‌هائی که در بدن در قبال عفونت‌های ویروسی تولید می‌شوند و دارای خواص ضدویروسی و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی (Immuno modulators) هستند شباهت کاملی دارد. تحت اثر این دارو ملکول‌های کلاس HLA I بر سطح سلول‌های کبد نمایان می‌شوند و به دنبال آن این سلول‌ها توسط T - لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک $CD8^+$ تخریب می‌گردند (شکل ۳). بعلاوه انترفرون به طور غیرمستقیم سنتز پروتئین‌های ویروس را مهار می‌کند.

بعد از ۴ ماه درمان با انترفرون آلفا ۲ ب در بیماران برگزیده در مرحله ۲، در ۳۶ تا ۴۵ درصد از آنان آرامش بالینی (ریمیسیون) رخ می‌دهد. درمان کوتاه‌مدت با کورتیکوستروئید و قطع سریع آن قبل از شروع درمان با انترفرون، با نتایج بالینی متفاوتی همراه بوده است. آرامش معمولاً بدون این نوع درمان بیشتر دوام دارد. عوارض جانبی درمان با انترفرون از جمله عبارتند از : تب، بدحالی و کاهش تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌های خون. معمولاً قبل از شروع درمان با انترفرون بیوپسی کبد برای حذف تشخیص سایر بیماری‌ها و تعیین مرحله بیماری انجام می‌شود. ولی اخیراً نیاز به انجام آن مورد تردید قرار گرفته است. تغییرات بافت شناسیک لزوماً موازی با مراحل سرولوژیک نیستند (شکل ۴) . مثلاً ممکن است در مرحله ۲ تغییرات بافت‌شناسی طیف گسترده‌ای از مناظر از هپاتیت مزمن خفیف تا مراحل پیشرفته سیروز و کارسینومای هپاتوسلولر را نشان دهد. این تغییرات در مراحل اول، سوم و چهارم معمولاً ناچیز است و گاهی حتی هیچگونه التهاب نیز دیده نمی‌شود (شکل ۴).

معیارهای که در صورت وجود آنها پاسخ به درمان با انترفرون مطلوب‌تر خواهد بود عبارتند از: بالا بودن میزان آمینوترانس‌فرازهای خون (بیشتر از ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر)، وجود HBV DNA به میزان کمتر از ۲۰۰ pg در هر میلی‌لیتر خون بیمار و بیوپسی کبدی که فعالیت التهابی متوسط یا شدید را نشان دهد. سن بیماران باید کمتر از ۶۵ سال باشد و از تندرستی کلی خوب برخوردار باشند، علائم پیشرفته عوارض کبدی مانند خونریزی از واریس مری، آسیت و آنسفالوپاتی نداشته باشند. مقدار دارو پنج میلیون واحد انترفرون آلفا ۲ ب زیرجلدی در روز و یا ده میلیون واحد زیرجلدی سه بار در هفته برای مدت ۱۶ هفته است. مقدار (دزاژ) به کار برده شده در عفونت B بیشتر از مقدار به کار برده شده در درمان عفونت با ویروس هپاتیت C است. از عواقب قابل پیش‌بینی این درمان، بالا رفتن متعاقب میزان آمینوترانس‌فرازهای خون گاهی به حدودی بالاتر از ۱۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر خون است. چنین واکنشی در درمان هپاتیت C رخ نمی‌دهد (شکل ۵).

تقریباً ده درصد از بیماران در سیر بعدی از HBV DNA و زمانی دیرتر از HBeAg پالوده می‌شوند. اختلاف در توالی زمان ناپدید شدن DNA و HBeAg محصول پیچیدگی فرایند درمانی است (البته استفاده از روش‌های دقیق برای اندازه‌گیری HBV DNA برای این شناسائی ضروری است). اگر با وجود پالایش HBeAg میزان آمینوترانس‌فرازهای خون همچنان بالا بماند با احتمال وجود عفونت با انواع جهش‌یافته

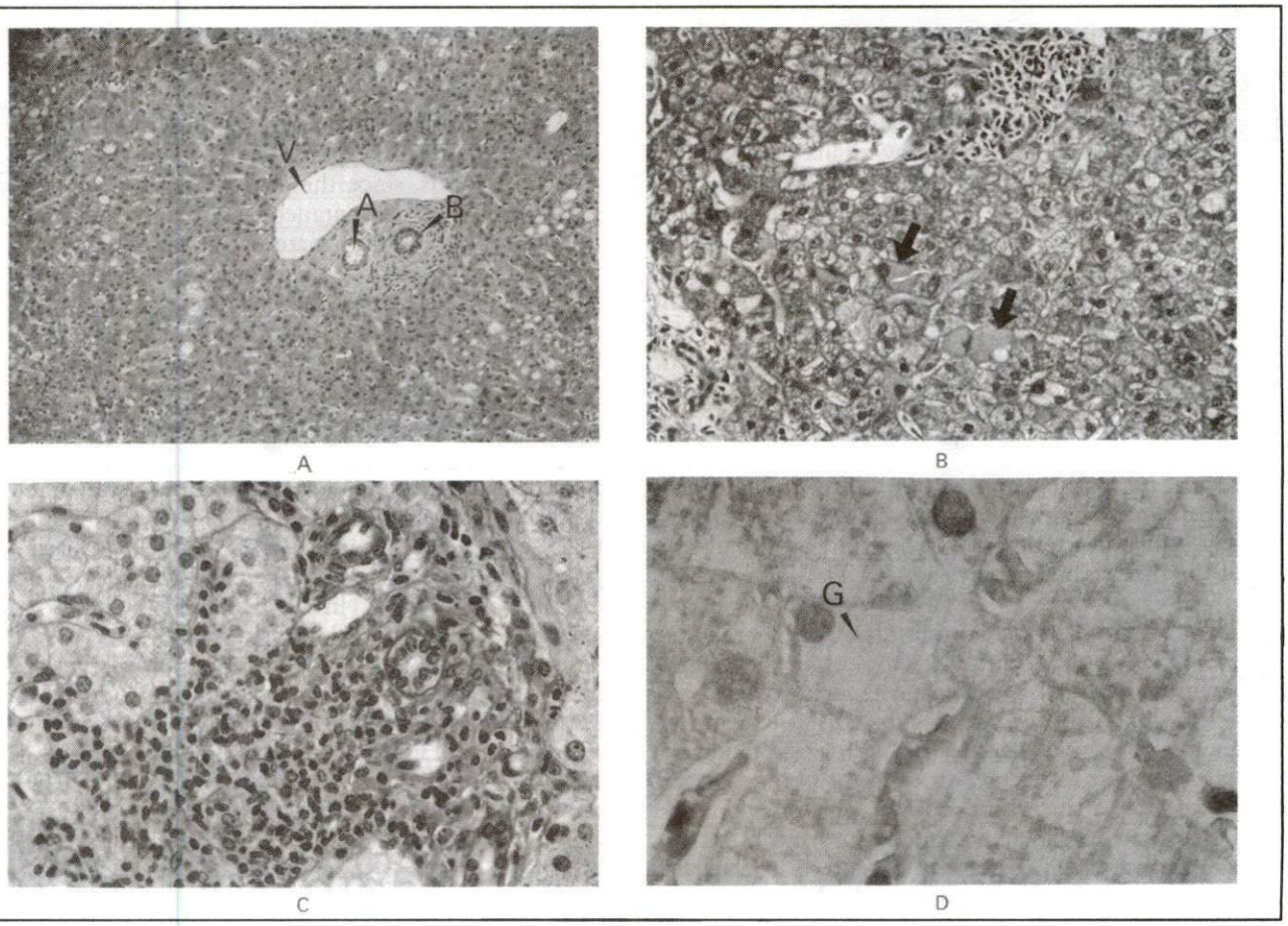
HBeAg منفی ویروس مطرح می‌شود که این انواع ممکن است در طول درمان با انترفرون پیدا شوند. برای اثبات این امر باید میزان HBV DNA را در خون اندازه گرفت.

در یک بررسی جامع‌نگر (Meta analysis) از ۱۵ مطالعه که در آنها مقادیر متفاوتی انترفرون در درمان هپاتیت B به کار رفته بود، مشخص شد که مجموعاً فقط در ۳۳ درصد بیماران پاسخ درمانی حاصل شده است. این عدد در بیماران شاهد درمان نشده ۱۲ درصد بود. رفع حالت ناقل بودن (حذف HBsAg) در ۸ درصد بیماران درمان شده در برابر ۲ درصد بیماران شاهد مشاهده شد. این اختلاف‌ها اگرچه کوچک اند ولی از نظر آماری معنی‌دار هستند: فقط ۵ تا ۱۰ درصد بیمارانی که تبدیل سرولوژیک پیدا کرده بودند در طول ده سال بعدی دچار فعال شدن مجدد عفونت شدند. در صورت فعالیت مجدد، بیماری معمولاً کوتاه‌مدت و با تبدیل سرولوژیک مجدد همراه بود.

تحلیل تئوریک اتخاذ تصمیم درمانی (Decision Analysis) نشان می‌دهد که درمان با انترفرون شانس زنده ماندن ۳/۱ سال را در یک بیمار مرد ۳۵ ساله مبتلا به هپاتیت مزمن B افزایش می‌دهد و تقریباً شش هزار دلار هزینه درمانی دارد.

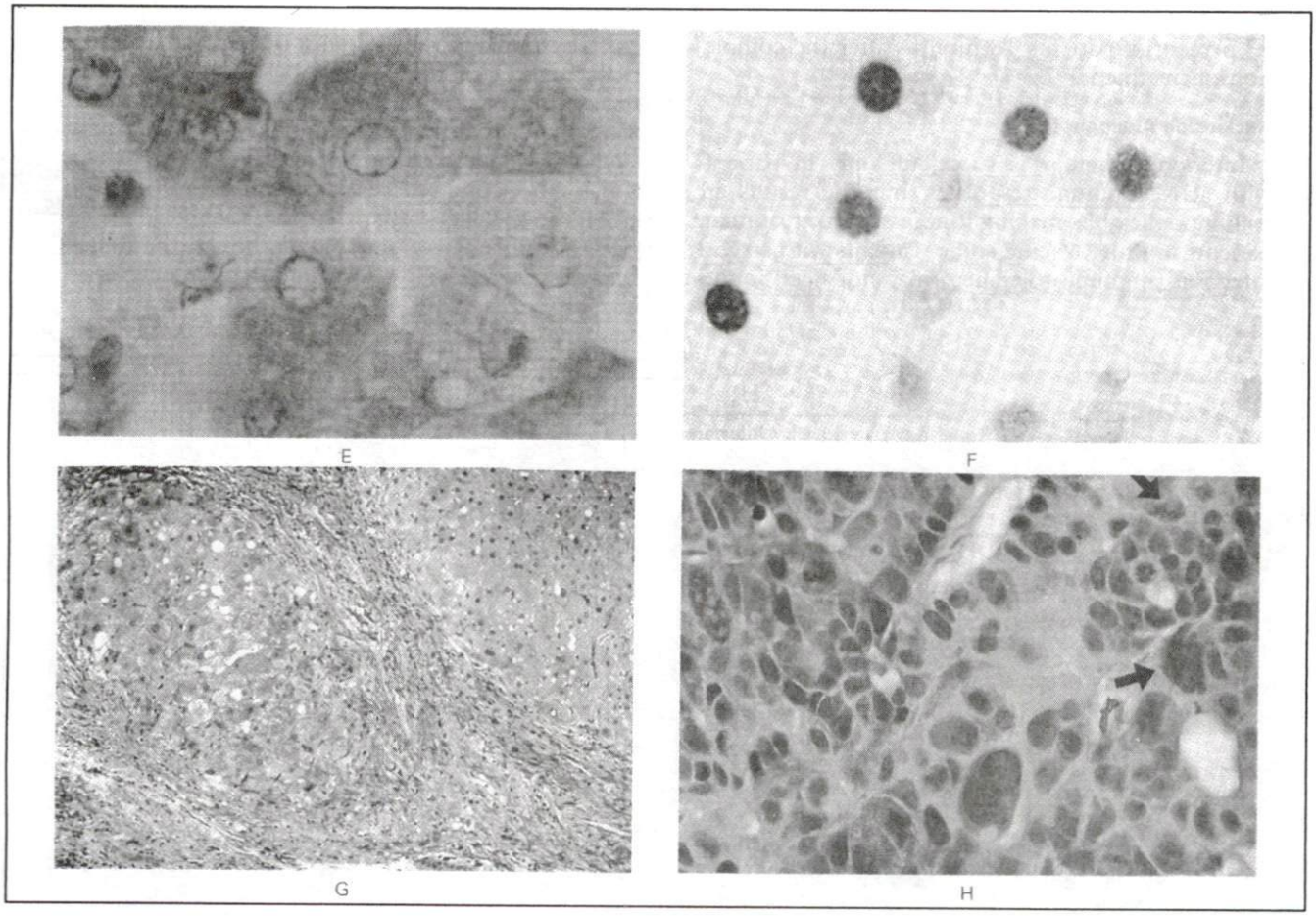
شکل ۴ - انواع اشکال آسیب‌شناسی در هپاتیت B (قسمت اول)

انواع اشکال آسیب‌شناسی در هپاتیت B مشابه سایر انواع بیماری‌های ویروسی مزمن کبدی است. در شکل A - یک کبد سالم با فضای باب دیده می‌شود که شامل مجرای صفراوی (B) آرتریول (A) و ونول (V) می‌باشد (هماتوکسیلین - ائوزین ۴۰ x) - شکل B - هپاتیت مزمن فعال با فعالیت ملایم را نشان می‌دهد. فقط به ندرت نکروز Piecemeal دیده می‌شود و فیبروز وجود ندارد. چند سلول کبدی با سیتوپلاسم ground-glan (پیکان‌ها) نشان‌دهنده ظاهر ویژه سلول‌های حاوی ویروس می‌باشند. (تری کروم ماسون x۱۰۰) - شکل C - هپاتیت مزمن فعال با فعالیت متوسط - شدید را نشان می‌دهد. نکروز Piece-meal با تهاجم سلول‌های التهابی از فضای باب به داخل لوبول‌های کبدی که بیش از ۵۰ درصد از محیط فضایهای باب را شامل می‌شود (پریودیک اسید - شیف ۲۰۰ x) . شکل D - یک سلول با ظاهر ground-glan (G) را نشان می‌دهد. تک سلول در مرکز تصویر با سیتوپلاسم هموژن حاوی مقدار فراوانی HBsAg است (هماتوکسیلین - ائوزین x۱۰۰۰)



شکل ۴ - انواع اشکال آسیب‌شناسی در هپاتیت B (قسمت دوم)

شکل E - رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمیونو - پراوکسیدازی HBsAg (شکل قهوه‌ای) را نشان می‌دهد که در سیتوپلاسم و به مقدار کم در جدار سلول قرار دارند. (کمپلکس آویدین - بیوتین x۱۰۰۰) شکل F - رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمیو- پراوکسیدازی HBcAg با نوکلئوکاپسید را کـه در هسـته سلول کبدی متمرکز است نشان می‌دهد کمپلکس آویدین - بیوتین ۱۰۰۰ x) . شکل G - سیروز ناشی از عفونت مزمن با ویروس را نشان می‌دهد. نوارهای پهن فیبروتیک که گره‌های بازسازی شده سلول کبدی را دور کرده‌اند با مقدار کمی سلول التهابی مزمن دیده می‌شود. (تری کروم ماسـون x۲۰۰) . شکل H - نمای کارسینومای هپاتوسلولر moderately - differentiated را نشان می‌دهد. سلول‌های سرطانی ظاهر سلول‌های کبدی را دارند و روزت‌های کوچکی درست می‌کنند. اشکال میتوتیک فراوان (پیکان‌ها) دیده می‌شوند. (هماتوکسیلین و ائوزین ۶۰۰ x)



درمان گروه‌های بخصوص بیماران

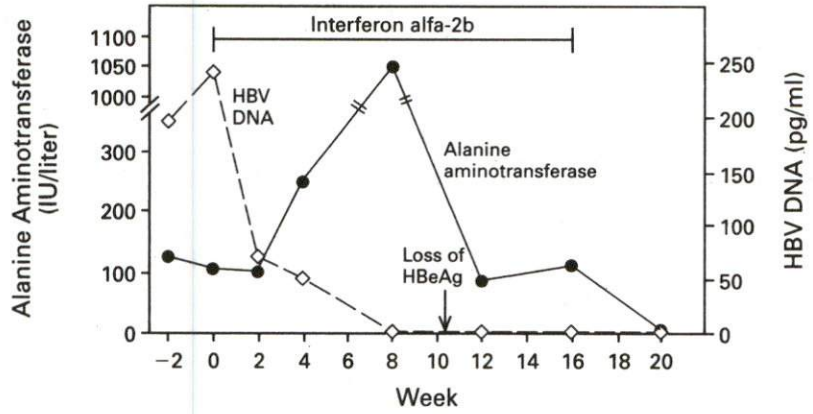
بیماران با سیروز کبدی غیرجبران شده (Decompensated)

با در نظر گرفتن ایـن کـه سـالی ۳۵۰۰ نفـر بیمـار سـیروزی در ایـالات متحده آمریکا از این بیماری می‌میرند، درمان با انترفرون حتـی اگـر بـه کند کردن سیر پیشرونده بیمـاری در مراحـل پیشـرفته آن منجـر شـود دارای ارزش خواهد بود. معهذا دارو بـه مـیزان تجویـز شـده در بیمـاران جبران شده قابل مصرف در بیماران با سیروز غیرجبران شـده نمی‌باشـد، چون با تشدید وخامت بیماری منجر به نارسائی کبد می‌شود و یا این که باعث پیدایش عوارضی نظیر عفونـت (Sepsis) و یـا خونریـزی بـه علـت کاهش نوتروفیل‌ها و پلاکت‌های خون می‌شـود. اخـیراً در یـک مطالعـه، تجویز مقدار کمتر انترفرون در بیماران سیروز غیرجبران شـده بـا نتـایج نسبی محدودی همراه بوده است.

بیماران مبتلا به عفونت همزمان با HDV

گرچه عفونت همزمان با HDV تکثیر HBV را مهار می‌کند ولـی نتـایج

درمانی در بیماران مبتلا به عفونت مضاعف ویروسی B و D مأیوس‌کننده بوده است. برای این بیماران ابداع روش‌های درمانی مؤثر کاملاً مورد نیاز می‌باشد زیرا عفونت مضاعف باعث تشدید بیماری می‌شود. درمان با انترفرون به کاهش میزان آمینوترانس‌فرازهای خون منجر شده است که در برخی از بیماران، این کاهش درازمدت بوده ولی با ریشه‌کن شدن ویروس‌ها همراه نبوده است. در همه بیماران پس از قطع درمان، عفونت عود کرده است. حتی درمان با مقادیر بالاتر انترفرون برای مدتی بیشتر از یک سال نیز با آرامش (ریمیسیون)[1] ویرولوژیک بیماری قرین نشده است.



شکل ۵ - سیر بالینی عفونت در مرحله ۲ در بیماری که با انترفرون به خوبی جواب داده است.

بعداز شروع درمان HBV DNA به سرعت کاهش می‌یابد و ب طور تیپیک میزان آمینوترانس‌فراز سروم بالا می‌رود. HBeAg که در ابتدا وجود دارد در نهایت ناپدید می‌شود و میزان آمینوترانس‌فرازها پس از توقف تکثیر ویروس (مرحله ۳) به حد طبیعی می‌رسد.

بیماران مبتلا به ویروس‌های جهش‌یافته

در بیماران مبتلا به ویروس‌های جهش‌یافته HBeAg - منفی پژوهش‌هائی انجام شده است. در سه پژوهش، تا ۹۰ درصد از بیماران درمان شده، پس از آرامش بالینی اولیه، دچار عود عفونت شدند. در مطالعه دیگری، آرامش درازمدتی در ۵۳ درصد از بیماران درمان شده ۱۸ ماه پس از پایان درمان گزارش شده است.

داروهای همتای نوکلئوزیدها (Nucleoside analogues)

درمان با انترفرون فقط در بیمارانی که دارای واکنش ایمنی فعال هستند موفقیت‌آمیز است ولی حتی در آنان نیز نتایج نهائی غیرقابل پیش‌بینی است و لازم است تعدادی زیاد از بیماران درمان شوند تا از میان آنان تعدادی شفا یابند. بیماران در مرحله اول یا مرحله کمون بیماری (یا مرحله تحمل ایمنی) احتیاج به درمان فوری ندارند، بدیهی است بیمار در این مرحله عفونت را دارد و این امکان وجود دارد که در معرض خطر ابتلا به هپاتیت مزمن فعال، سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر قرار بگیرد. بنابراین در این مرحله هم داروهای دیگر ضد ویروسی که بر تکثیر ویروس اثر می‌گذارند مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. یکی از این داروها به نام فیالوریدین (Fialuridine) بسیار مؤثر بوده، ولی متأسفانه عوارض تأخیری وخیمی را همراه داشته است که شامل اسیدوزلاکتیک، نارسائی کبد، نارسائی کلیه، اختلالات انعقادی شدید و مرگ بوده‌اند.

همتاهای نوکلئوزیدی دیگر که بر رتروویروس‌ها تأثیر می‌گذارند مکانیسم‌های درمانی متفاوت از فیالوریدین دارند و خوشبختانه فاقد عوارض سمی این دارو هستند. از آنجا که تکثیر HBV بر مبنای یک قالب RNA ئی (RNA Template)[2] قرار دارد، آنزیم DNA-Polymerase ویروسی شباهت به Reverse Transcriptase رتروویروس‌ها دارد. لامی وودین (Lamivudine) که یک انان تیومر ۳- تیاسیتیدین[3] است و تکثیر HIV را مهار می‌کند دارای خاصیت ضدویروسی بر HBV نیز می‌باشد و کمتر از داروی قبلی Zulcitabine سمی است. اخیرا FDA درمان با لامی‌وودین را تصویب کرده است که یا به جای Zidovudine و یا همراه با آن به کار رود. در مورد بیماران مبتلا به HBV ، درمان با لامی‌وودین برای ۴ تا ۱۲ هفته موجب پالایش ویروس در طول درمان در تمام بیماران شده است. متأسفانه پس از قطع درمان، این تأثیر فقط در ۱۹ درصد از بیماران باقی می‌ماند. درمان یکساله با این دارو نیز تأثیر مشابهی داشته است: در این حال نمره‌های (Scores) التهاب کاهش یافتند و HBV DNA در ۹۶ درصد از بیماران در پایان درمان ناپدید شد. عود عفونت بعد از قطع درمان بسیار محتمل است - با درمان طولانی‌تر، انواع جهش‌یافته ویروس ظهور می‌کنند (تقریباً در ۱۶ درصد بیماران پس از یک سال درمان) زیرا که جایگزینی

---

۱ - به جای ریمیسیون واژه دیگری مانند "فروکش" نیز آورده شده است.

۲ - به یک رشته ملکول‌های RNA یا DNA (در این جا RNA است) که خصوصیات ردیفی رشته‌هائی را که به وسیله پلی‌مراز شناخته می‌شوند، Template گفته می‌شود. در اینجا مراد از قالب RNA ئی است.

۳ - Enantiomerof 3' - thiacytidine به دو ملکول که با هم از نظر تصویر آینه‌ای، ارتباط خویشاوندی نشان دهند انان تیومر enantiomer می‌گویند.

جفت‌های Base در جایگاه‌های ویژه در کانون‌های YMDD ژن DNA - پلی مراز صورت می‌پذیرد. از آنجا که YMDD در ناحیه‌ای قرار دارد که در آن ژن‌های P و S روی هم قرار دارند (شکل ۱)، جهش بر ژن S و یا سنتز پروتئین سطحی تأثیری ندارد ولی با عود عفونت همراه می‌باشد. با وجود عفونت با ویروس جهش‌یافته، تکثیر HBV معمولاً نسبت به ویروس غیرجهش‌یافته در سطح پائین‌تری ادامه می‌یابد و ممکن است با ادامه درمان حتی با وجود ویروس جهش‌یافته به بهبود عفونت برسیم. پیدایش جهش در HBV به مراتب کمتر از HIV است. جهش در HBV به طور تیپیک معمولاً فقط بعد از شش ماه درمان رخ می‌دهد. در بیماران پیوند کبدی نیز لامی‌وودین مؤثر است. در یک پژوهش کوچک، تجویز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم لامی‌وودین به مدت یک سال، باعث پالایش HBV DNA و HBsAg در ۹۰ درصد بیماران شده است. درمان در این بیماران قبل از انجام پیوند آغاز شده بود. احتمالاً درمان با این دارو - حداقل در بیماران مهار شده از نظر ایمنی - باید به طور دائم ادامه یابد. خوشبختانه به علت عوارض ناچیز، این درمان طولانی قابل اجرا به نظر می‌رسد.

داروی شبه نوکلئوزیدی دیگر، فام سیکلویر (Famciclovir) است که با تأثیر روی ویروس‌های هرپسی مؤثر واقع می‌شود، این دارو با اثر بر روی DNA پلی‌مراز ویروس هپاتیت B و وقفه عمل آن باعث پالایش HBV DNA از سروم می‌گردد. در پژوهش‌های مقدماتی در بیماران پیوند کبدیِ HBV مثبت با این دارو، درمان باعث کاهش میزان آمینوترانس‌فرازها شد و حدود HBV DNA را به مقادیر غیرقابل اندازه‌گیری رساند، و در ۲۰ درصد موارد نیز تبدیل سرولوژیک HBeAg صورت گرفت. متأسفانه در این بیماران یک نوع ویروس جهش‌یافته منحصربه‌فرد ظهور کرد. دیگر داروهای همتای نوکلئوزیدها در مراحل I و II بیماری، تحت پژوهش قرار دارند.

با درنظرگرفتن این که پیدایش انواع جهش‌یافته و مقاوم به درمان ویروس، مسئلهٔ مهمی شده است، درمان مختلط انترفرون - شبه نوکلئوزید یا درمان همزمان دو داروی شبه‌نوکلئوزیدی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات در این مورد هنوز در مراحل مقدماتی قرار دارد. در نهایت، در درمان مختلط احتیاج است که داروهای تعدیل‌کننده ایمنی Immunomodulators نیز حضور داشته باشند زیرا داروهای همتای نوکلئوزیدی به تنهائی، فقط تکثیر HBV را مهار می‌کنند ولی باعث ریشه‌کن شدن نهائی ویروس نمی‌شوند.

واکسن هپاتیت B

با وجود موجود بودن واکسن از ۱۹۸۲ به این طرف، تاکنون برنامه ریشه‌کنی ویروس B به پیشرفت قابل توجهی نائل نیامده است. علت این امر در ابتدا ناکافی بودن برنامه واکسیناسیون بود که فقط گروه‌های در معرض خطر بالا را هدف واکسیناسیون قرار داده بود. به این جهت در ایالات متحده آمریکا از سال ۱۹۹۱ به بعد، واکسیناسیون عمومی نوزادان و جوانان به منظور قطع انتقال ویروس، به مرحله عمل درآمد. این برنامه مورد قبول آکادمی متخصصین پزشکی اطفال قرار گرفت، معهذا باوجود تأیید نتایج مطلوب واکسیناسیون در پیشگیری از بروز بیماری‌های پیشرفته کبدی و کانسر کبد، به نظر می‌رسد که مشکل اصلی عدم علاقه پزشکان به شرکت در این برنامه باشد.

درمان فتو دینامیک برای سرطان‌های محدود به مخاط

ترجمه از: دکتر صادق مسرت

ترکیبات هماتوپورفیرین (Hemato porphyrin) جذب سلول‌های تومور سرطانی می‌شوند و به نور حساسیت (Photo Sensitizer) نشان می‌دهند. در هنگام اشعه دادن به تومورهای سطحی دستگاه گوارش سلول‌های حاوی این مواد نکروزه می‌شوند و از بین می‌روند. علاوه بر داروی‌هماتوپورفیرین، اسید آمینولولینیک از این خاصیت برخوردارست (5-Aminolevulinic acid = 5- ALA acid) و می‌تواند در سلول‌های مخاط دستگاه گوارش بدون ایجاد عواقب سمی انباشته شود و دارای قدرت درمانی فتودینامیک (Photodynamic) است. دو مقاله در این رابطه منتشر شده است. در مقاله اول Gossner و همکاران در ۳۲ بیمار، ۱۰ نفربا دیسپلازی پیشرفته (High-grade dysplasia) و ۲۲ نفر با سرطان سطحی در مری با مخاط بارت (Barrett's esophagus) از این خاصیت استفاده کردند. ۶ ساعت پس از این که بیماران برای هر کیلوگرم وزن / ۵۰ میلی‌گرم 5-ALA مصرف کردند، اشعهٔ لیزر (dye Laser) با مقدار 150J/Co2 به محل مخاط داده شد. بررسی‌های بعدی نشان داد که دیسپلازی در هر ده نفر کاملاً برطرف شد و سرطان سطحی مخاط هم در ۱۷ نفر از ۲۲ بیمار پس از مدت بررسی (از یک تا ۳۰ ماه) از بین می‌رود. در این بیماران تومور محدود به مخاط با قطر کمتر از ۲ میلی‌متر کاملاً برطرف شده و هیچ کدام از بیماران دچار عارضه نامساعد نشدند. (Gastroenterology 1998; 114:448-455)

در مقاله دیگری از Ortner و همکاران، ۱۲ بیمار مبتلا به سرطان مجاری صفراوی که غیرقابل جراحی بودند تحت درمان فتودینامیک (Photodynamic therapy = PDT) با اشعه لیزر آرگون (Argon dye Laser) قرار گرفتند. در این روش، اشعه به وسیله اندوسکوپ مخصوص مجرای صفراوی (Cholangioscope) به تومور نزدیک ناف کبد در ۱۲ بیمار داده شد. تنگی مجرای صفراوی قبل از درمان به طور متوسط ۰/۹ ± ۱/۲ میلی‌متر بود که بعد از درمان ۱/۲ ± ۵/۹ میلی‌متر گشادتر شد. میزان بیلی‌روبین سرم بیمار پس از یک هفته به یک سوم قبل از درمان رسید و به همین ترتیب برای دو ماه بعدی باقی ماند. حال عمومی بیماران با درنظر گرفتن عدد کارنوفسکی (Karnovsky index) بهتر شد، به طور متوسط طول عمر بیماران حدود ۴۳۹ روز بود.

(Ortner MA e.J. et al Gastroenterology 1998; 114: 536-542)

* - مؤسسه پزشکی ایرانیان ، تهران

مأخذ:

Lee W.M. :Medical Progress : Hepatitis B Virus Infection. N. Engl. J. Med 1997;337:1733-45.