

هاریس ۲۰۲۵

بیماری‌های کبد و پانکراس

ترجمه کامل

به همراه اطلس رنگی تصاویر تمامی فصول

ویراست ۲۲

■ تحت نظارت

دکتر محمد طاهر

فوق تخصص گوارش و کبد،

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ ترجمه

دکتر امیرحسین فصاحت

دکتر مهدی دهقان لاطانی

دکتر سیدعلی امامی نجفی

دکتر فرگس گودرزی

■ سرپرست مترجمین

دکتر محمد شریفی تشنیزی

دستیار تخصصی قلب دانشگاه تهران

کتاب *اصول طب داخلی* هریسون از معتبرترین و جامع‌ترین منابع آموزش طب داخلی در جهان است که طی دهه‌های متمادی، به عنوان اساس آموزش بالینی و مرجع اصلی تصمیم‌گیری علمی در حوزه پزشکی داخلی مورد استفاده قرار گرفته است. ترجمه حاضر از بخش «کبد و پانکراس» این کتاب، تلاشی است در جهت فراهم‌سازی دسترسی دانشجویان، متخصصان و پژوهشگران فارسی‌زبان به تازه‌ترین یافته‌ها و رویکردهای علمی در زمینه بیماری‌های مرتبط با این ارگان‌های حیاتی.

بیماری‌های کبدی و پانکراس از جمله مباحث کلیدی و پیچیده طب داخلی‌اند که درک فیزیولوژی، بیوشیمی و پاتوفیزیولوژی آن‌ها، پایه اصلی تشخیص و درمان مؤثر بالینی را شکل می‌دهد. امروزه، با افزایش شیوع اختلالات متابولیک، ویروسی و التهابی در حیطه این ارگان‌ها، ضرورت بهره‌مندی از منابع علمی معتبر بیش از پیش احساس می‌شود. ترجمه دقیق و علمی این فصل می‌تواند گامی مؤثر در ارتقای سطح آموزش و به‌کارگیری دانش مبتنی بر شواهد در سیستم درمانی کشور باشد.

در این ترجمه، کوشش مترجمان بر آن بوده است که ضمن حفظ وفاداری کامل به متن اصلی و دقت در واژه‌گزینی تخصصی، روانی و انسجام مطالب نیز رعایت گردد. بی‌تردید کیفیت نهایی این اثر، حاصل هم‌اندیشی و همکاری جمعی از اساتید گران‌قدر، پزشکان متخصص و ویراستاران علمی است که هر یک با دلسوزی و دانش خود در غنای اثر سهم داشته‌اند.

امید است مطالعه این بخش برای علاقه‌مندان به طب داخلی، به‌ویژه در زمینه بیماری‌های کبد و پانکراس، سودمند واقع شود و به عنوان منبعی علمی و قابل اعتماد در آموزش، پژوهش و practice بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

با آرزوی موفقیت روزافزون برای تمامی دانشجویان پزشکی

إِنَّ الْعِلْمَ حَيَاةُ الْقُلُوبِ وَ نُورُ الْأَبْصَارِ مِنَ الْعَمَى وَ قُوَّةُ الْأَبْدَانِ مِنَ الضَّعْفِ

به راستی که دانش، مایه حیات دل‌ها، روشن کننده دیدگان کور و نیروبخش بدن‌های ناتوان است.

مولای متقیان حضرت علی (ع)

در سرآغاز سخن، پروردگار حکیم و رحیم را سپاسگزاریم که ما را یاری نمود تا با ترجمه مجموعه پیش رو نقشی هرچند کوچک در جهت گسترش علم و دانش ایران عزیز داشته باشیم. اثر پیش رو ترجمه‌ای از آخرین ویرایش کتاب "اصول طب داخلی هاریسون - بیماری‌های کلیه" می‌باشد، که پس از مدت‌ها سعی و تلاش مستمر اساتید فرهیخته، مترجمین و عوامل انتشارات آرتین طب، اینک در اختیار دانشجویان، دستیاران و اساتید محترم سراسر کشور قرار گرفته است. در فرایند ترجمه‌ی این اثر، سعی بر آن بوده که در عین وفاداری به متن و رعایت اصول امانت‌داری و ترجمه، نگارشی روان، قابل فهم و خالی از ابهام تقدیم نگاه ارزشمند شما گردیده و از ترجمه‌های تخت‌الفاظی خشک و خسته‌کننده پرهیز شود. از آن جا که مخاطب اصلی این کتاب دانشجویان مقاطع عمومی و تخصصی پزشکی می‌باشند، از ترجمه‌ی مواردی از اصطلاحات پزشکی متن مرجع که در ترجمه و برگردان فارسی، ناملموس و نامانوس هستند خودداری شده، و صرفاً نگارش فارسی اصطلاحات آورده شده است چرا که هدف اصلی از ترجمه‌ی این کتاب، بیان قابل فهم مفاهیم بوده است.

پیشاپیش ضمن پوزش از وجود اشکالات احتمالی، از صاحب نظران، اساتید و دانشجویان گرامی درخواست می‌کنیم که دیدگاه‌های خود را به پست الکترونیکی به آدرس Harrison.artinteb@gmail.com ارسال نمایند تا در ویرایش‌های بعدی این کتاب مورد استفاده قرار گیرد.

در خاتمه جا دارد از زحمات بی‌شائبه دکتر علی هاشمی و ویراستار و صفحه آرا محترم این اثر سرکار خانم معصومه زیرک و خصوصاً جناب آقای عباس علی‌دایی مدیر مسئول محترم انتشارات آرتین طب که در این مدت بزرگواران و دلسوزانه همراه ما و صبور در کاستی‌هایمان بودند تقدیر و تشکر نماییم.

محمد شریفی تشنیزی

دی ماه 1404

عنوان	صفحه
فصل 52: زردی	9
فصل 53: تورم شکم و آسیت	21
فصل 87: تومورهای کبد و درخت صفراوی	29
فصل 88: سرطان پانکراس	51
فصل 347: رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری کبدی	63
فصل 348: ارزیابی عملکرد کبد	79
فصل 349: هایپربیلی روبینمی ها	89
فصل 350: هپاتیت ویروسی حاد	101
فصل 351: هپاتیت های سمی و دارویی	151
فصل 352: هپاتیت مزمن	167
فصل 353: بیماری کبدی مرتبط با الکل	221
فصل 354: بیماری کبد چرب و استئاتوهپاتیت وابسته به اختلالات متابولیک	227
فصل 355: سیروز کبدی و عوارض آن	247
فصل 356: پیوند کبد	269
فصل 357: بیماری های کیسه صفرا و مجاری صفراوی	287
فصل 358: رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری پانکراس	313
فصل 359: پانکراتیت حاد و مزمن	323
فصل A13: اطلس بیوپسی های کبد	349
ضمیمه: اطلس رنگی	357



زردی

Savio John, Daniel S. Pratt

بی‌اشتهایی عصبی مرتبط است، اما معمولاً به دلیل مصرف بیش از حد سبزیجات و میوه‌هایی مانند هویج، سبزیجات برگ دار، کدو حلوائی، هلو، پرتقال حاوی کاروتن ایجاد می‌شود. در زردی، رنگ زرد پوست به طور یکنواخت در بدن پخش می‌شود، درحالی‌که در کاروتنودرما، رنگدانه روی کف دست، پا، پیشانی و چین‌های بینی متمرکز می‌شود. کاروتنودرما از زردی را می‌توان با زردی کمتر در صلبیه تشخیص داد. کویناکرین باعث تغییر رنگ زرد پوست در 4 تا 37 درصد از بیماران تحت درمان با آن می‌شود. همچنین در استفاده از مهارکننده‌های تیروزین کیناز سونیتینیب و سورافنیب گزارش شده است.

یکی دیگر از شاخص‌های حساس افزایش بیلی‌روبین سرم تیره شدن ادرار است که به دلیل دفع کلیوی بیلی‌روبین کونژوگه است. بیماران اغلب ادرار خود را به رنگ چای توصیف می‌کنند. بیلی‌روبینوری نشان دهنده افزایش کسر مستقیم بیلی‌روبین سرم و در نتیجه وجود بیماری کبدی یا صفراوی است.

سطح بیلی‌روبین سرم زمانی که عدم تعادل بین تولید و پاکسازی بیلی‌روبین وجود داشته باشد افزایش می‌یابد. ارزیابی منطقی بیمار مبتلا به زردی نیاز به درک درستی از تولید بیلی‌روبین و متابولیسم دارد.

تولید و متابولیسم بیلی‌روبین

(به فصل 349 مراجعه کنید) بیلی‌روبین، یک رنگدانه تتراپیرول، محصول تجزیه هم (ferroprotoporphyrin IX)

زردی یک تغییر رنگ مایل به زرد در بافت‌های بدن است که در نتیجه رسوب بیلی‌روبین ایجاد می‌شود. رسوب بافتی بیلی‌روبین فقط در حضور هایپر بیلی‌روبینمی سرم رخ می‌دهد و نشانه بیماری کبدی یا در موارد کمتر اختلال همولیتیک یا اختلال متابولیسم بیلی‌روبین است. میزان افزایش بیلی‌روبین سرم را می‌توان با معاینه فیزیکی تخمین زد. افزایش جزئی در سطح بیلی‌روبین سرم به بهترین وجه با بررسی صلبیه از نظر وجود ایکتر (زردی) تشخیص داده می‌شود. صلبیه به دلیل محتوای الاستین بالایشان تمایل خاصی به بیلی‌روبین دارند و وجود ایکتر صلبیه نشان دهنده سطح بیلی‌روبین سرم حداقل 51 میکرومول در لیتر (3 میلی‌گرم در دسی لیتر) است. در صورتی که اتاق معاینه دارای نور فلورسنت باشد، توانایی تشخیص ایکتر صلبیه دشوارتر می‌شود. اگر معاینه کننده به ایکتر صلبیه مشکوک باشد، محل دوم برای معاینه زیر زبان است. در نهایت، با افزایش سطح بیلی‌روبین سرم، پوست در بیمارانی که پوست روشن دارند زرد می‌شود و اگر این روند طولانی مدت باشد، حتی سبز می‌شود. رنگ سبز از اکسیداسیون بیلی‌روبین به بیلی‌وردین ایجاد می‌شود.

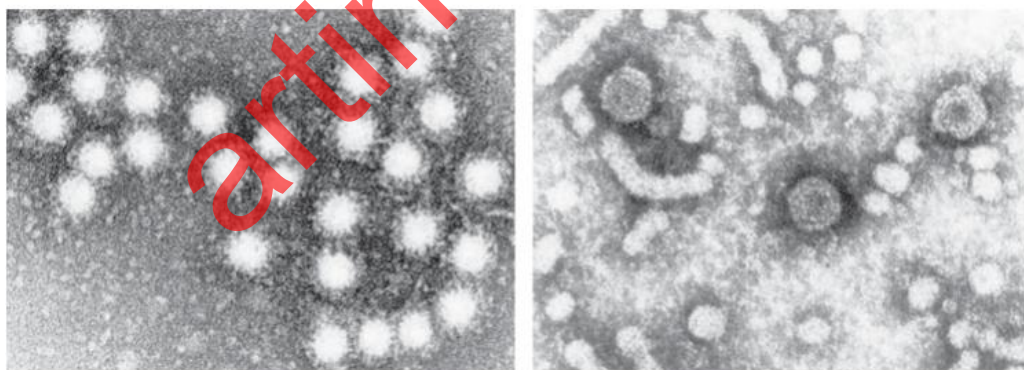
تشخیص افتراقی برای زردی پوست محدود است. علاوه بر یرقان، شامل کاروتنودرما می‌شود؛ استفاده از داروهایی از جمله کویناکرین، سونیتینیب و سورافنیب؛ و قرار گرفتن بیش از حد در معرض فنول‌ها. کاروتنودرما، یک زردی پوست که با دیابت، کم کاری تیروئید و

می‌ماند. با این حال، این امر احتمالاً به دلیل وجود آنتی‌بادی خنثی‌کننده، با عفونت‌زایی مداوم همبستگی ندارد. HAV را می‌توان به طور تکراری‌پذیر در شرایط آزمایشگاهی و در مدل‌های پستانداران کشت داد.

آنتی‌بادی‌های ضد HAV (aniti-HAV) را می‌توان در فاز حاد بیماری، هنگامی که فعالیت آمینوترانسفراز سرمی بالا رفته و ریزش مدفوعی ویروس ادامه دارد، شناسایی نمود. این واکنش آنتی‌بادی عمدتاً از نوع IgM بوده و برای چندین ماه (حدوداً 3 ماه و در موارد نادر تا 6 یا 12 ماه) ادامه دارد. با این حال در طول دوره نقاهت، anti-HAV از نوع IgG آنتی‌بادی غالب می‌شود (شکل 2-350). بنابراین، تشخیص هپاتیت A در طول بیماری حاد با نشان دادن آنتی‌بادی ضد HAV از کلاس IgM انجام می‌شود. بعد از دوره حاد بیماری، آنتی‌بادی ضد HAV از کلاس IgG به طور نامحدود قابل تشخیص باقی می‌ماند و بیمارانی که آنتی‌بادی ضد HAV سرم دارند، در برابر عفونت مجدد مصون هستند. فعالیت آنتی‌بادی خنثی‌کننده همزمان با ظهور آنتی‌بادی ضد HAV است و آنتی‌بادی IgG ضد HAV موجود در ایمونوگلوبولین، محافظتی را که در برابر عفونت HAV ایجاد می‌کند، توجیه می‌کند.

تاباندن اشعه ماورا بنفش می‌توان این ویروس را غیرفعال نمود. علیرغم تنوع توالی نوکلئوتیدی تا 20٪ در بین سویه‌های HAV و با وجود شناسایی شش ژنوتیپ (که سه مورد از آنها بر انسان تأثیر می‌گذارند)، همه سویه‌های این ویروس از نظر ایمونولوژیکی غیرقابل تشخیص هستند و به یک سروتیپ تعلق دارند. ویروس HAV انسانی می‌تواند باعث ایجاد هپاتیت در شامپانزه‌ها، تamarinها (مارموس‌ها) و چند گونه میمون دیگر بشود. هپاتوویروس‌های مشابه HAV همچنین در پستانداران کوچک، از جمله خفاش‌ها و جوندگان، شناسایی شده‌اند.

هپاتیت A دوره نهفتگی حدوداً 3 تا 4 هفته دارد. تکثیر آن منحصر در کبد روی می‌دهد، اما در طول دوره کمون و فاز حاد قبل از زردی/پیش از علامت بیماری، ویروس در کبد، صفرا، مدفوع و خون وجود دارد. با وجود ماندگاری کمی طولانی‌تر ویروس در کبد، دفع مدفوع، ویرمی و عفونت‌زایی به محض آشکار شدن زردی به سرعت کاهش می‌یابد. گزارش شده است که تشخیص RNA HAV با استفاده از سنجش‌های حساس واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس، تا چند ماه پس از بیماری حاد در سطوح پایین در مدفوع، کبد و سرم باقی



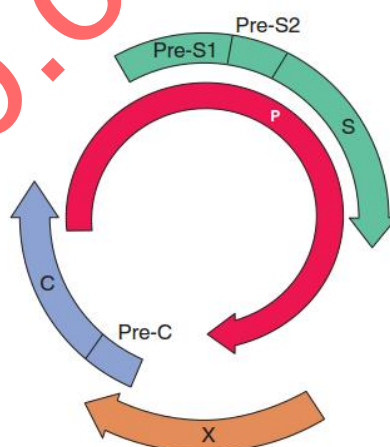
شکل 1-350. میکروگراف‌های الکترونی از ذرات ویروس هپاتیت A و سرم در بیماری با هپاتیت B. چپ: ذرات 27 نانومتری هپاتیت A تخلیص شده از بیماری با هپاتیت حاد A و تجمع یافته توسط آنتی‌بادی ضد هپاتیت A. راست: سرم تغلیظ شده از بیماری با هپاتیت B که ویروئین‌های 42 نانومتری، به فرم توپولار، همراه با ذرات 22 نانومتری کروی آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B را نشان می‌دهد. 132,000x، (هپاتیت D به صورت مشابه ویروئین‌های 42 نانومتری هپاتیت B اما کوچکتر خود را نشان می‌دهد (اندازه 35 تا 37 نانومتر). ویروس هپاتیت E مشابه ویروس هپاتیت A بوده اما مختصری بزرگتر و در سایز 32 تا 34 نانومتر دیده می‌شود، ویروس هپاتیت C به صورت ذراتی با اندازه 55 نانومتری دیده می‌شود.

گونه‌های HBV در 10 ژنوتیپ مختلف (A-J) و چندین زیرگروه قرار می‌گیرند که توسط توالی‌های ژنی منحصر به فرد پروتئین HBsAg پوششی تعیین می‌شوند. زیرگروه‌های HBsAg پوششی شامل یک آنتی‌ژن واکنشی گروهی مشترک، a، که توسط همه گونه‌های HBsAg به اشتراک گذاشته شده است و یکی از چندین آنتی‌ژن اختصاصی زیرگروه - d یا y، w یا r - هستند.

این ژنوتیپ‌ها و زیرگونه‌ها از نظر جغرافیایی توزیع متفاوتی دارند؛ ژنوتیپ‌های دسته A (که با زیرنوع adw نظیر اند) و دسته D (ayw) در ایالات متحده و اروپا غالب اند، در حالی که ژنوتیپ B (adw) و C (adr) در آسیا غالب اند؛ البته این توزیع جغرافیایی با مهاجرت‌های بین قاره‌ای در دهه اخیر، کم رنگ تر شده است. سیر بالینی و پیامد به زیرگونه مربوط نیست، اما به نظر می‌رسد که ژنوتیپ B در مقایسه با ژنوتیپ C، D یا F، با سرعت کمتری بیماری کبدی پیشرونده و سیروز داده، و با احتمال کمتر یا با تاخیر بیشتری کارسینوم هیپاتوسلولار می‌دهد. در یک کوهورت بزرگ ژاپنی، پس از عفونت حاد، بیماران دارای ژنوتیپ A بیشتر احتمال داشت که عفونت پایدار داشته باشند (4,23٪) با ژنوتیپ A در مقابل 6,8٪ با ژنوتیپ‌های غیر A). همچنین، ژنوتیپ ممکن است بر پاسخ به درمان با اینترفرون و سایر داروهای ضد ویروسی تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، میزان بالاتری از از دست دادن HBeAg و HBsAg در بیماران دارای ژنوتیپ A مشاهده شده است. یک پیامد مهم دیگر ژنوتیپ، تمایل به ظهور جهش‌های «precore» است (در ادامه ببینید).

در بالادست ژن S، ژن‌های preS قرار دارند (شکل 350-3) که محصولات ژن preS، از جمله گیرنده‌های روی سطح HBV برای آلبومین سرم انسانی پلیمریزه شده و پروتئین‌های غشای هیپاتوسیت را کد می‌کنند. ناحیه pre-S در واقع از pre-S1 و pre-S2 تشکیل شده است. با توجه به آن که ترجمه از کجا آغاز شده است، 3 محصول بالقوه از ژن HBsAg ایجاد می‌شود. محصول ژن S، HBsAg یا همان پروتئین اصلی است، محصول همراهی ژن S و pre-S2، پروتئین میانی است، و همراهی هر سه قسمت pre-S1، pre-S2 و S باعث ایجاد پروتئین درشت (large protein) می‌شود. در مقایسه با ذرات کوچکتر کرووی و توبولار HBV، ویروئین‌های 42 نانومتری کامل، پر

نظر آنتی‌ژنی با سطح بیرونی یا پروتئین پوششی HBV قابل افتراق نیستند و به این صورت گمان می‌رود که مازاد پروتئین پوششی این ویروس باشند. دسته دیگری از ذرات که 100 تا 1000 برابر کمتر از دسته قبلی در سرم وجود دارند، ذراتی 42 نانومتری و کرووی بزرگ با دو پوسته هستند که ویروئین کامل ویروس هیپاتیت B می‌باشند (شکل 1-350). پروتئین پوششی در سطح بیرونی ویروئین و بر روی ساختارهای کوچکتر کرووی و لوله‌ای، آنتی‌ژن سطحی هیپاتیت B (HbsAg) نامیده می‌شود. غلظت HbsAg و ذرات ویروسی در خون ممکن است به ترتیب تا 500 میکروگرم در میلی‌لیتر و 10 تریلیون ذره در هر میلی‌لیتر برسد. سنجش HBsAg در کاربردهای بالینی رایج، تمام اشکال HBsAg (ذرات ویروئین و زیرویروسی) را شناسایی می‌کند. HbsAg، فرآورده ژن S در HBV می‌باشد.



شکل 350-3. ساختار فشرده ژنومی ویروس هیپاتیت B. این ساختار با ژن‌های همپوشان، به HBV اجازه می‌دهد تا چندین پروتئین را رمز دهد. ژن S رمز پروتئین "اصلی" پوشش، HbsAg، را می‌دهد. Pre-S1 و pre-S2 در بالادست S، با آن ترکیب شده تا 2 پروتئین بزرگتر را کد کند که یکی، پروتئین "میانی" که حاصل $pre-S2 + S$ می‌باشد و دیگری پروتئین "بزرگ" که از جمع $pre-S1 + pre-S2 + S$ ساخته می‌شود، بزرگترین ژن، P، DNA پلیمراز را کد می‌کند. ژن C رمز 2 پروتئین نوکلئوکاپسیدی را می‌دهد: HbeAg، که یک پروتئین محلول ترشح شده است (شروع آن از ناحیه pre-C ژن)، و HbcAg، که پروتئینی درون سلولی مرکزی است (شروع آن پس از ناحیه pre-C ژن). یک ژن دیگر X می‌باشد که HbxAg را کد می‌کند، که توانایی فعال سازی نسخه برداری ژن‌های سلولی و ویروسی را دارد؛ تاکنون اهمیت بالینی آن شناسایی نشده اما می‌تواند با اتصال به P53 در سرطان زایی این ویروس نقش داشته باشد.

Glecaprevir-pibrentasvir

یک رژیم 8 هفته‌ای از این تک قرص، ترکیبی با دوز ثابت از مهارکننده پروتئاز گلکاپرویر (300 میلی گرم) و مهارکننده NS5A پیبیرنتاسویر (120 میلی گرم)، دو DAA پان ژنوتیپی با ممانعت بالا در برابر مقاومت (تأیید شده در آگوست 2017) در نزدیک به 100٪ از بیمارانی که قبلاً درمان نشده‌اند با همه ژنوتیپ‌ها، با یا بدون سیروز، SVR12 حدود 99٪ برای ژنوتیپ‌های 1، 2، و 4-6 و 98-95٪ برای ژنوتیپ 3 به دست آمد. درمان طولانی مدت به مدت 12 هفته اثربخشی را افزایش نداد. در کارآزمایی‌هایی که روی بیماران تجربه کننده درمان انجام شد، درمان با 12 هفته از این ترکیب DAA، برای همه ژنوتیپ‌ها به جز ژنوتیپ 3 به اندازه 16 هفته مؤثر بود. با این حال، با افزایش تعداد دوره‌های درمانی قبلی، نرخ SVR12 کاهش یافت - 100٪ برای بیمارانی که فقط با یک مهارکننده پروتئاز درمان شده بودند، 88٪ برای بیمارانی که فقط با یک مهارکننده NS5A درمان شده بودند، و 79٪ برای بیمارانی که قبلاً با یک مهارکننده پروتئاز و یک مهارکننده NS5A درمان شده بودند. به طور مشابه، RAS‌های پایه نرخ SVR12 را از 100٪ بدون RAS (یا با RAS‌های محدود به مواردی که منعکس کننده مقاومت مهارکننده پروتئاز هستند) به 89٪ برای بیمارانی مبتلا به شکست قبلی درمان با گلکاپرویر-پیبیرنتاسویر، 16 هفته گلکاپرویر-پیبیرنتاسویر به همراه سوفوسبوویر توصیه می‌شود (به عنوان جایگزین، sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir به مدت 12 هفته + ریباویرین در بیماران سیروزی).

گلکاپرویر-پیبیرنتاسویر به مدت 16 هفته نیز پس از پاسخ ندادن به ترکیب دارویی سه گانه sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir توصیه می‌شود (به زیر مراجعه کنید).

برای درمان مجدد بیماران مبتلا به شکست درمان با sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir، 16 هفته گلکاپرویر-پیبیرنتاسویر به همراه ریباویرین توصیه می‌شود، همانطور که یک دوره تکراری از sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir به همراه ریباویرین به مدت

بازدارنده NS5A، velpatasvir-sofosbuvir افزوده شد، ترکیبی از داروهای سه گانه بسیار خوب تحمل شده با حدود 97٪ SVR12 در همه ژنوتیپ‌های HCV و زیرگروه‌های بیماران ارائه کرده است. اینها شامل درصد کمی از بیماران با ژنوتیپ 1 و ژنوتیپ 3 مقاوم به ترکیبات DAA تأیید شده قبلی و همچنین گروه‌های غیرسیروتیک/سیروتیک، بدون درمان/با تجربه درمان، از جمله کسانی که درمان قبلی NS5A را دریافت کرده‌اند یا دریافت نکرده‌اند، می‌شود. اثربخشی مستقل از تعداد کلاس‌های دارویی دریافت شده DAA قبلی بود و هیچ اثری از RAS‌های پایه NS5A مشاهده نشد. پتانسیل درمان مختصر (8 هفته‌ای) با این ترکیب سه گانه در یک کارآزمایی بالینی شامل بیمارانی که قبلاً درمان نشده بودند مورد بررسی قرار گرفت. با این حال، مدت زمان کوتاه‌تر از یک دوره کامل 12 هفته‌ای بود. پروفایل عوارض جانبی sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir مشابه با گروه دارونما در بیماران کارآزمایی بالینی بود و شامل سردرد خفیف و غیر معمول، خستگی، تهوع و اسهال بود. از آنجایی که سایر رژیم‌های DAA در اکثر بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن بسیار مؤثر هستند، توصیه‌ها برای sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir محدود به زیر مجموعه کوچکی از بیماران مقاوم به درمان است:

برای بیماران سیروزی بدون سابقه درمان با ژنوتیپ 3 و پایه NS5A velpatasvir RAS Y93H، برای بیماران بدون سابقه درمان (طبق AASLD، نه EASL)، یا با سابقه درمان با اینترفرون-ریباویرین در ژنوتیپ 3 با یا بدون سیروز (جدول 6-352) و در بیماران با یا بدون سیروز جبران شده و سابقه قبلی درمان با مهارکننده NS5A که ناموفق بود (به www.hcvguidelines.org مراجعه کنید).

این ترکیب دارویی سه گانه، مانند تمام ترکیبات حاوی سوفوسبوویر، در بیمارانی که آمیودارون مصرف می‌کنند و مانند سایر ترکیبات حاوی مهارکننده پروتئاز، در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده منع مصرف دارد. همزمان امپرازول 20 میلی گرمی را می‌توان با این رژیم حاوی سوفوسبوویر مصرف کرد. قبل از شروع درمان، بررسی تداخلات دارویی توصیه می‌شود.



بیماری‌های کیسه‌ی صفرا و مجاری صفراوی

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner, Daniel S. Pratt

فیزیولوژی تولید و جریان صفرا

ترشح و ترکیبات صفرا

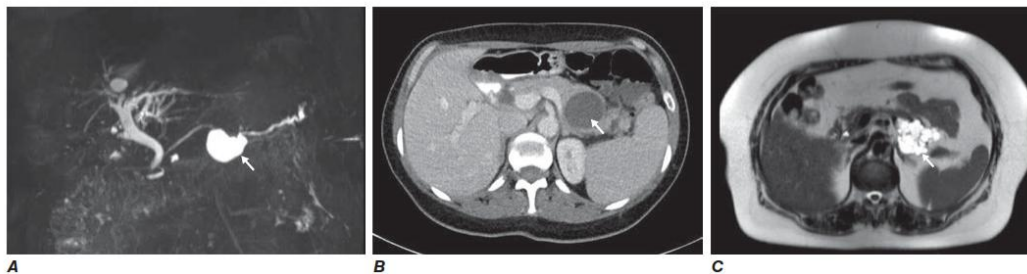
کیسه‌ی صفرا با صفرای کبدی تفاوت دارد زیرا اکثر آنیون‌های معدنی، کلرید و بی‌کربنات از طریق بازجذب در سرتاسر اپیتلیوم (بافت پوششی) کیسه‌ی صفرا حذف شده‌اند. به دلیل بازجذب آب، غلظت کل املاح صفرا از 4-3 گرم بر دسی‌لیتر در صفرای کبدی، به 10-15 گرم بر دسی‌لیتر در صفرای کیسه‌ی صفرا افزایش پیدا می‌کند.

اجزای اصلی املاح صفراوی برحسب درصد مولی شامل اسیدهای صفراوی (80%)، فسفولیپیدها (لستین‌ها، سفالین‌ها و اسفنگومیلین) (16%) و کلسترول استریفیه نشده (4,0%) می‌باشد. در حالت لیتوژنیک، میزان کلسترول می‌تواند به 8-10% هم برسد. سایر ترکیبات عبارتند از: بیلی‌روبین کونژوگه‌شده، پروتئین‌ها (همه‌ی ایمونوگلوبولین‌ها، آلبومین، متابولیت‌های هورمون‌ها و سایر پروتئین‌های متابولیزه شده در کبد)، الکترولیت‌ها، موکوس، فلزات سنگین و اغلب داروها و متابولیت‌های آنها.

مجموع ترشح پایه‌ی روزانه‌ی صفرا کبدی، حدود 500-600 میلی‌لیتر است. بسیاری از مواد جذب‌شده یا سنتز شده توسط سلول‌های کبدی به درون کانال‌های صفراوی ترشح می‌شوند. غشای کانالیکول‌ها از میکروویلی تشکیل شده و با میکروفیلانته‌های اکترین، میکروتوبول‌ها و سایر عناصر دارای قدرت انقباض در ارتباط است. بسیاری از مواد پیش از ترشح‌شان به درون صفرا، به درون سلول‌ها کبدی جذب می‌شوند، در حالیکه باقی مواد مانند

صفرای تشکیل شده در سلول‌های کبدی، به شبکه‌ای پیچیده از کانالیکول‌ها که با هپاتوسیت‌ها مفروش شده اند، ترشح می‌شود. سپس صفرا وارد کانال‌های هرینگ (Hering) می‌شود که بخشی از دیواره آن با هپاتوسیت‌ها و بخشی با کلانژیوسیت‌ها پوشیده شده است. پس از کانال‌های هرینگ، صفرا وارد داکتول‌های صفراوی کوچک و در ادامه مجراهای صفراوی بزرگ‌تر می‌شود که با کلانژیوسیت‌ها پوشیده شده‌اند و همراه با عروق لنفاوی و شاخه‌هایی از ورید پورت و شریان کبدی به ناحیه پورتال (پورتال تریاد) جریان می‌یابند. ناحیه پورتال بین لوبولی‌های کبدی واقع شده است. این مجاری صفراوی بین لوبولی، به هم می‌پیوندند و مجاری صفراوی سپتال بزرگتر را به وجود می‌آورند که به هم پیوسته و مجاری کبدی راست و چپ را تشکیل می‌دهند و از به هم پیوستن آنها نیز، مجرای مشترک کبدی (مجرای کبدی اصلی) تشکیل می‌شود. مجرای کیستیک کیسه‌ی صفرا به مجرای مشترک کبدی متصل شده و مجرای صفراوی مشترک (CBD) را به وجود می‌آورند که در نهایت از طریق آمپول واتر وارد دوازدهه می‌شود (اغلب بعد از پیوستن به مجرای اصلی پانکراس).

صفرای کبدی، مایعی ایزوتونیک با ترکیب الکترولیتی مشابه با پلاسمای خون است. ترکیب الکترولیتی صفرای



شکل 1-358. A. یک نئوپلاسم موسینوس پاپیلاری داخل مجرای شاخه‌ی جانبی (تصویربرداری با تشدید مغناطیسی [MRI] همراه با کالانژوپانکراتوگرافی تشدید مغناطیسی [IMRCP]). تصویر تهیه شده با استفاده از MRCP با پروتکل T2W نشان دهنده‌ی یک ساختار کیستیک غالب، لوبوله و هایپراپانتنس (پیکان) در تنه‌ی خلفی پانکراس می‌باشد. مجرای پانکراس در بالاتر از محل کیست متصل شده و شکل آن نامنظم است. سونوگرافی آندوسکوپی و آسپیراسیون مایع کیست با استفاده از سوزن ظریف (FNA) با خصوصیات کیست موسینوس همخوانی داشتند. هیستوپاتولوژی جراحی، یک آدنوکارسینوم ارتشاح یافته با تمایز متوسط و با اندازه‌ی 0,3 سانتی‌متر که در پس زمینه‌ای از نئوپلاسم موسینوس پاپیلاری داخل مجرای (IPMN) به وجود آمده بود را آشکار کرد. **B.** نئوپلاسم موسینوس کیستیک (اسکن توموگرافی کامپیوتری [CT]). در دم پانکراس، یک کیست هایپودنس با حاشیه‌ی مشخص (پیکان) و بدون هرگونه اجزای ندولار واجد افزایش وضوح (Enhancement) دیده می‌شود. سونوگرافی آندوسکوپی و بیوپسی با سوزن ظریف از مایع داخل کیست نشان دهنده‌ی یک کیست موسینوس بود. هیستوپاتولوژی جراحی، یک نئوپلاسم موسینوس کیستیک (با اندازه‌ی 3,4 سانتی‌متر) با دیسپلازی خفیف را نشان داد. استرومای کیست به صورت منتشر از نظر گیرنده‌ی پروژسترون و به صورت کانونی از نظر CD10 (استرومای تخمدان) مثبت بود که تایید کننده‌ی تشخیص می‌باشد. **C.** سیست‌آدنوم سرور (MRI). یک کیست میکروکیستیک لوبوله (پیکان) در دم پانکراس مشاهده می‌شود. هیچ ارتباطی نه با مجرای اصلی پانکراس و نه با اجزای ندولار که افزایش دهنده‌ی وضوح بافت نرم داخل کیستیک باشد مشاهده نشد. با این حال اندازه‌ی کیست افزایش پیدا کرده و پانکراتکتومی دیستال انجام شد. هیستوپاتولوژی یک آدنوم سرور میکروکیستیک را مشخص کرد.

جدول 1-358. آزمایشات کاربردی برای تشخیص پانکراتیت حاد و مزمن و نئوپلاسم‌های پانکراس

آزمایش	اصل	ملاحظات
آنزیم‌های پانکراسی در مایعات بدن		
لیپاز سرم	التهاب پانکراس منجر به افزایش سطح لیپاز سرم می‌شود.	آنزیم منتخب که مقدار آن برای تشخیص پانکراتیت اندازه گیری می‌شود؛ افزایش اختصاصیت آن در صورت رسیدن سطح سرمی آن به بیش از 3 برابر بیشینه‌ی نرمال
آمیلاز		
1- سرم	التهاب پانکراس منجر به افزایش سطح آمیلاز سرم می‌شود	ساده؛ افزایش اختصاصیت آن در صورت رسیدن سطح سرمی آن به بیش از 3 برابر بیشینه‌ی نرمال
2- ادرار	کلیرانس ادراری آمیلاز در پانکراتیت حاد افزایش پیدا می‌کند	استفاده از آن متداول نیست
3- مایع آسیت	پارگی غده یا مجرای اصلی پانکراس منجر به افزایش غلظت آمیلاز می‌شود	می‌تواند به تعیین منشأ آسیت کمک کند؛ در انسداد روده و زخم پرفوره به صورت کاذب مثبت می‌شود؛ می‌توان لیپاز را هم اندازه گرفت
4- مایع پلور	افیوژن اگزوداتیو پلور با پانکراتیت	نتایج مثبت کاذب در سرطان ریه و پرفوراسیون مری
مطالعات مربوط به ساختار پانکراس		
آزمایشات رادیوگرافیک و رادیونوکلئید		
1- فیلم ساده‌ی شکم یا پرتوهای ایکس دستگاه گوارش فوقانی	می‌تواند کلسیفیکاسیون‌های بزرگ را در پانکراتیت مزمن نشان دهد	چندان استفاده نمی‌شود