تقييم تأثيير العلاج بالأدويه المباشره المضاده للفيروسات في علاج مرضى الالتهاب الكبدي الفيروسي (سي) المزمن المصابين بعدوى بفيروس(CMV)

رسالة مقدمة توطئة للحصول على درجة الدكتوراه
في طب الأمراض المتوطنه

بواسطة

ط/ إيمان محمود محمد فارس

ماجيستير الأمراض المتوطنه
جامعة الفيوم

تحت إشراف

أ.د/ جمال الدين عصمت محمد جميل

أستاذ الأمراض المتوطنه
كلية الطب ، جامعة القاهره

أ.د/ مصطفي مصطفي كامل العوضي

أستاذ الوراثة الجزيئيه
المركز القومي للبحوث

أ.د/ احمد علي جمعه عفيفي

أستاذ الأمراض المتوطنه
كلية الطب ، جامعة الفيوم

د/ عصام علي حسن سليمان

أستاذ مساعد الأمراض المتوطنه
كلية الطب ، جامعة الفيوم

جامعة الفيوم

٢٠٢٠

الملخص العربى

يصيب فيروس (سي) ١ ٪ من سكان العالم،لذلك يعدتحديًا خطيرًا للصحة العالمية.

أدى إدخال الأدوية المباشرة المضادة للفيروسات إلى نقل علاج الإلتهاب الكبدي الفيروسي (سي) المزمن إلى مستوى أفضل لأنها أكثر فعالية مع معدلات إستجابة أعلي؛ حتى في المرضى الذين يصعب علاجهم.

يعتبر الفيروس المضخم للخلايا (CMV) عضو في عائلة الفيروسات المعروفة باسم فيروسات الهربس (Herpes virus) . تأتي غالبا العدوي بفيروس (CMV) بدون ظهور أعراض في الأشخاص الأصحاء حيث يسيطر عليه الجهاز المناعي دون القضاء عليه تماما فيبقى الفيروس في حالة كامنة ولكن قد ينشط خلال فترات ضعف الجهاز المناعي : مثل العلاج ببعض الأدوية و حالات الامراض الحادة أو أثناء التنشيط المستمر للجهاز المناعي ببعض الإلتهابات، أو وجود عدوى مشتركة ببعض الميكروبات المسببة للأمراض. قد بينت الدراسات أن هذا الفيروس يوجد كعدوى مزدوجة مع الإلتهاب الكبدي الفيروسي (سي) .

أجريت هذه الدراسة لتقييم تأثير العلاج بالأدوية المباشرة المضادة للفيروسات في علاج مرضى الالتهاب الكبدي الفيروسي(سي) المزمن المصابين بعدوي كامنه بفيروس (CMV) (التأثير غير المباشر من خلال القضاء على فيروس سي).

أجريت هذه الدراسة على مائة وإثنين وتسعين مريضا بالإلتهاب الكبدي الفيروسي (سي) المزمن المترددين علي وحدة الفيروسات الكبدية في مستشفى الفيوم العام خلال الفترة من يوليو ٢٠١٨ إلى أكتوبر ٢٠١٩ وتم علاجهم بالأدوية المباشرة المضادة للفيروسات وفقا للبروتوكول الصادر عن اللجنة القومية لمكافحة الفيروسات الكبدية.

تم أخذ التاريخ المرضي كاملا لجميع المرضى مع إجراء الفحص السريري الكامل وإجراء بعض الفحوصات المعمليه مثل (صورة دم كاملة ، إنزيمات ووظايف كبد ، وظائف كلى ، و الأجسام المضادة لفيروس CMV (IgM &IgG)) مع عمل أشعة موجات فوق صوتية على البطن والحوض. تم عمل الأجسام المضادة (CMV IgM) مرة أخرى في

نهايــة العــلاج (الأســبوع الثــاني عشــر) للمرضــى المصــابين بعــدوى مزدوجــة كامنــة بفيروس (CMV) لبيان إعاده تنشيط فيروس (CMV) من عدمه وتم تأكيد إعادة تنشيط فيروس(CMV) بواسطة عمل تحليل الحمض النووي الكمي للـفيروس عن طريق تقنية الPCR. أتم المرضـي المتابعـة المقـررة لهـم حتـى الإسـتجابة الفيروسـية المسـتدامة عنـد الأسبوع الثاني عشر بعد انتهاء العلاج (SVR12) .

و تـم أيضـا حسـاب معـادلتي (FIB-4) و (APRI) لجميـع المرضـى فـي بدايـة العـلاج بالأدوية المباشرة المضادة للفيروسات وعند الأسبوع الثاني عشر من نهاية العلاج.

قد شملت الدراسة سبعين مريضًا فقط لديهم عدوي مزدوجـة كامنـه بفيروس (CMV) في بداية الدراسة قبل العلاج بالأدويـة المباشرة المضـادة للفيروسـات من بين ١٩٢ مريضًـا مصـابين بـالإلتهاب الكبـدي الفيروسـي (سـي) المـزمن و كـان متوسـط عمـرهم هـو٤٦.٧٣سـنة ، وكـان ٥٨.٦% منهم من الإناث ، و بعد عمل تحليل الاجسام المضادة (CMV IgM) في نهايـة العـلاج تبين أن تم إعاده تنشيط فيروس CMV في عشرين مريضـا فقط (٢٨,٥ ٪) بينمـا ثلاثـة عشر فقط (٦٥ %) إيجابي للتحليل الكمي للحمض النووي لفيروس (CMV) باستخدام تقنيه PCR.

لم يظهر هؤلاء المرضي أي أعراض مرضية ولكن بينـت الفحوصـات زيـادة ملحوظـة في نسـبة الصـفراء وارتفـاع قـيم معـادلتي (APRI& FIB-4) فـي نهايـة العـلاج (الأسـبوع الثـاني عشر) بينما زيادة طفيفة في إنزيمات الكبد (ليس لهـا دلالـة إحصـائية)، ولكن تم تحسـنهم جميعـا وحدوث إنخفاض ملحوظ عند الأسبوع الرابع والعشرين .

كانـت غالبيـة هـؤلاء المرضـى مـن الإنـاث (٦٥٪) وقرابـة نصـف المرضـى (٤٥%) تـم علاجهـم بعقـاري السوفوسـبوفير والدكلاتاسـفير، يلـيهم (٣٥%) تـم علاجهـم بعقـاري الكيوريفـو والريبافيرين.

حقق جميعهم استجابة كليـة دائمـة للعـلاج عنـد الأسـبوع الثـاني عشـر بعـد انتهـاء العـلاج (SVR12).

كانـت نسـبة الإسـتجابة الكليـة (SVR12) للعـلاج حـوالي ٩٧,٤٪ وسـط إجمـالي المرضـى الخاضـعين للدراسـة ؛ ووصـلت إلـي ٩٨.٤ % فـي المرضـى الـذين يعـانون مـن عـدوي مزدوجـة

نشطة بفيروس CMV و ٩٥,٧ ٪ في المرضى الذين يعانون من عدوي مزدوجة كامنة في بداية العلاج ، وكانت نسبة الاستجابة ١٠٠٪ بإستخدام عقار الكيوريفو مع الريبافيرين و ٩٥,٢٪ و ٩٧,٦٪ في المرضى الذين تم علاجهم باستخدام السوفوسبوفير والدكلاتاسفير مع او بدون الريبافرين على التوالي.

ولقد لوحظ تحسن ملحوظ (معتد به إحصائيًا) في إنزيمات وظائف الكبد وأيضا تحسن تشمع الكبد باستخدام معادلتي (APRI & FIB-4) بعد علاج فيروس(سي) بالأدوية المباشرة المضادة للفيروسات عند الأسبوع الثاني عشر من إنتهاء العلاج مقارنه ببداية العلاج.

نستخلص من هذه الرساله:

- قد يسبب علاج الإلتهاب الكبدي الفيروسي (سي) المزمن بواسطة الأدوية المباشرة المضادة للفيروسات إلي إعادة تنشيط العدوي الكامنه بفيروس (CMV).
- لا يؤثر وجود عدوى مزدوجة لمرضي الإلتهاب الكبدي الفيروسي (سي) المزمن بفيروس CMV قبل العلاج على الإستجابة للأدوية المباشرة المضادة للفيروسات.
- فتحت الأدوية المباشرة المضادة للفيروسات الباب لعلاج فعال وحقيقي لفيروس سي بمعدلات إستجابة مستدامة عالية؛ لذا نحن نتحدث الآن عن إمكانية القضاء التام على فيروس (سي).
- أظهرت الدراسة تحسنا وإنخفاضا كبيرا في درجات ال FIB-4 و APRI في المرضى المصابين بفيروس (سي) المزمن بعد تحقيق الاستجابة المستدامة للعلاج مما يؤكد إمكانيه تحسن تشمع الكبد بعد علاج فيروس (سي) بالأدوية المباشرةالمضادة للفيروسات.
- أظهرت الدراسة تحسنا كبيرا في إختبارات وظائف وإنزيمات الكبد ؛ الذي بالضرورة سيقلل من حدوث تليف بالكبد ومضاعفاته مثل فشل بوظائف الكبد والأورام السرطانيه به مما يؤدي إلي إنخفاض نسب الوفيات جراء ذلك.