***Qaraciyər xəstəliklərinin etiopatogenezi və müasir laborator diaqnostikası***

Qaraciyərdə dərin zədələnmə yaratmayan bir çox patologiyalar uzun müddət simptomsuz keçə bilər. Bu səbəbdən qaraciyər xəstəliklərinin araşdırılması və diaqnozunun qoyulması üçün qaraciyər hüceyrələrinin zədələnməsi, metabolizm, sintez və ekskresiya funksiyalarını göstərən laborator testlərdən istifadə olunur. Bu göstəricilərə qaraciyər parenximasının enzimləri (ALT, AST), xolestaz enzimləri (ALP, GGT), albumin, PT (İNR), və serum bilirubin səviyyələri aiddir. Bu testlər qaraciyər patologiyalarında ən çox istifadə olunan birincili testlərdir. Adı çəkilən testlərdəki patoloji dəyişikliklər daha spesifik testlərin təyininə və patologiyanın etiologiyasını tapmağa kömək edir. Bundan başqa, bu testlərdən xəstəliyin növünü, zədələnmənin dərəcəsini müəyyən etmək və müalicəyə orqanizmin verdiyi cavabı izləmək üçün də istifadə olunur.

* ***Hepatositlərin zədələnməsini göstərən testlər (parenxima enzimləri)***
* Alanin aminotransferaza (ALT) və aspartat aminotransferaza (AST).
* Bu enzimlər normada hepatositlərdə olur və fizioloji olaraq amin turşulardan amin qrupunun daşınmasında rol oynayır.
* AST qaraciyərdən başqa ürək əzələsi, əzələlər, leykosit, eritrosit, beyin, böyrək və pankreasda tapılır. Bəzi ürək və əzələ xəstəliklərində qanda arta bilər.
* ALT qaraciyərdən kənar toxumalarda çox az tapılır və qaraciyər zədələnmələri üçün daha spesifikdir.

ALT və AST-ın qan serumunda normal miqdarı 10-40 BV/l-dir. Bu enzimlərin yüksək səviyyəsi qaraciyər zədələnməsinin önəmli bir göstəricisidir. Amma normal olması qaraciyər xəstəliyini inkar etmir. Minimal səviyyədə iltihab və ya gecikmiş sirrozlu xəstələrdə bu göstərici normal ola bilər. ALT və AST bir çox qaraciyər xəstəliklərində yüngül, orta səviyyədə artır və əsasən 300 BV/l-dən az olur. Bu xəstəliklər aşağıdakılardır.

* Steatohepatit (ən çox görülən)
* Xronik hepatitlər
* Metabolik qaraciyər xəstəlikləri
* Dərman və toksik hepatitlər
* Sistem xəstəlikləri
* ALT və AST-ın > 500 BV/l olduğu xəstəliklər aşağıdakılardır.
* Kəskin viral hepatit
* Toksik hepatit
* Kəskin qaraciyər işemiyası
* Kəskin sağ mədəcik çatışmazlığı
* Kəskin biliar obstruksiya
* ALT və AST-ın > 1000 BV/l olduğu xəstəliklər aşağıdakılardır.
* İşemik hepatit
* Parasetamolun yüksək dozasının təsiri
* Ağır viral hepatit
* Ağır autoimmun hepatit
* AST/ ALT > 2 olması alkoqol hepatitinin göstəricisidir.
* Laktat dehidrogenaza (LDH)
* LDH-ın 5 izoenzimi var. LDH 5 izoenzimi qaraciyər zədələnmələri üçün spesifikdir.
* Hepatositlərin zədələnməsilə gedən patologiyalarda LDH artır.
* Ürək çatışmazlığı ilə əlaqədar işemik hepatitdə LDH çox yüksəlir.
* ***Xolestaz testləri.***
* Qələvi fosfataza (ALP)
* Bir çox orqan və toxumalarda sintez olunur. Bunlara aiddir:
* Hepatobiliar sistem : hepatosit, öd kanalı epiteli
* Sümüklər: sümük mənşəli qələvi fosfataza yüksəkliyinin əsas səbəbi sümüyün Pedcet xəstəliyidir. Bundan başqa, sümük sınıqları zamanı da qələvi fosfataza qan serumunda artır.
* Nazik bağırsağın epitel hüceyrələri: bağırsağın işemik xəstəliklərində artır.
* Plasenta: hamilələrdə yüksək olur.
* Böyrəyin proksimal borucuq epiteli: metabolizmə uğramadığı üçün xronik böyrək çatışmazlığında artır.

Normada qan serumunda 30-140 BV/l-dir. Bir çox toxumalarda sintez olunduğu üçün qaraciyər xəstəliklərində spesifikliyi aşağıdır və təkbaşına yüksələrsə, qaraciyərdən kənar patologiyalar haqqında düşünmək lazımdır. Böyümə çağında, hamilələrdə, klimakterik dövrdə fizioloji olaraq arta bilər.

* Qamma- qlütamil transferaza (GGT)
* Xolestazın ən spesifik göstəricisidir. ALP-dən daha əvvəl yüksəlir və daha uzun müddət qan serumunda qalır. Normal serum dəyəri 0-45 BV/l-dir.
* Alkohol xəstələrində ALP normal olduğu halda GGT yüksək olur.
* 5' – nukleotidaza və Leysin aminopeptidaza:
* Bu enzimlər qaraciyər üçün daha spesifikdir və hepatobiliar patologiyalarda yüksəlir.
* GGT kimi, ALP yüksəkliyinin qaraciyər mənşəli olub-olmadığını ayırd etmək üçün istifadə olunur. Hamilələrdə fizioloji olaraq arta bilirlər.

***Qaraciyərin sintez funksiyasını qiymətləndirmə testləri***

* **Albumin:**
* Qaraciyərdə sintez olunur, norma 3,5-5 qr/dl-dir.

Xronik qaraciyər xəstəliklərində serum albumin səviyyəsi azalır, qlobulin isə artır. Bu zaman albumin qlobulin nisbəti qlobulinin hesabına yüksəlir.

Xronik qaraciyər xəstəliklərində xəstəliyin proqnozu və fibrozun təyinində istifadə olunur.

Serumda albuminin səviyyəsi qaraciyər xəstəliklərindən başqa aşağıdakı patologiyalarda da azala bilər.

* Nefrotik sindrom və digər böyrək mənşəli patologiyalar
* Xronik infeksiyalar
* Maldigestiya və malabsorbsiya sindromları və s.
* **Protrombin zamanı (PT/İNR)**
* Koaqulyasiyanın xarici yolunda VII amilin fəallaşması ilə başlayıb trombinin əmələ gəlməsinə qədər keçən bir vaxtdır. Normada 9,1-12,1 san-dir.

Bu yolda ən önəmlisi VII amil olmaqla bütün faktorlar qaraciyərdə sintez olunduğu üçün qaraciyər xəstəliklərində PT uzanır.

Qaraciyərin funksional testləri içərisində kəskin qaraciyər zədələnməsini göstərən, proqnostik dəyəri ən yüksək olan testdir.

PT-də 5 saniyədən çox uzanma (vitamin K vurulmasına baxmayaraq) istər kəskin və istərsə də xronik qaraciyər xəstəlikləri üçün proqnozun pis olduğunu göstərir.

Klinik laboratoriyalarda PT-nin təyin olunmasında ölçmə fərqliliyini (ölçmə cihazlarının, maddələrinin dəyişkənliyini) nəzərə alaraq PT İNR (international normalized ratio) ilə ifadə edilir. Norma 0,9-1,1-dir.

* Xolestazla əlaqədar K vitamini çatışmazlığında qaraciyərdə II, VII, IX və X amillərin sintezi azalır və PT uzanır.

Xolestazla əlaqədar K vitamini çatışmazlığı olanlara K vitamini təyin olunarsa PT 12-24 saat içərisində normallaşır.

Qaraciyər parenximasının zədələnməsi nəticəsində də PT uzanır, bu zaman K vitamini təyin etdikdə PT normallaşmır.

Parenximanın zədələnməsilə xolestaz nəticəsində yaranan PT uzanmasının fərqi cədvəldə göstərilmişdir.

|  |
| --- |
| **Qaraciyərin sintez funksiyasını qiymətləndirmə testləri** |
| Albumin | PT/İNR |
| * Serumda qalma müddəti uzundur (20 gün)
* Kəskin zədələnmədə normal olur, xronik patologiyada azalır
* Xronik zədələnmədə proqnostik göstəricidir
 | * Serumda qalma müddəti qısadır (saatlar)
* Həm kəskin, həm də xronik zədələnmələrdə uzanır
* Kəskin zədələnmələrdə proqnostik dəyəri ən yüksək testdir
* Xronik zədələnmədə də proqnoz göstəricisidir
 |

* **Parsial tromboplastin zamanı (aPTT- N-24,3-35 san)**
* Koaqulyasiyanın daxili yolundakı faktor aktivliyini göstərir.
* Bu yoldakı ən önəmli amil olan VIII amil qaraciyərdən kənar sintez olduğu üçün qaraciyər xəstəliklərində PT-yə görə daha az dəyişir.

**Qaraciyərin nəqletmə və eliminasiya funksiyalarını göstərən testlər**

* Bunun üçün ən çox serum bilirubinləri yoxlanılır.
* ***Sərbəst bilirubin:*** Suda həll olmur, sidiklə xaric olmur. Albuminlə birləşərək qaraciyərə daşınır. Serumda normal miqdarı 0,3-0,7 mq/dl arasındadır.
* Hemolitik anemiyalar (sərbəst bilirubin artır, retikulositoz olur)
* Qaraciyərə sərbəst bilirubinin daxil olmasının və konyuqasiyasının azalması (Gilbert və Crigler-Najjar sindromu)
* ***Birləşmiş bilirubin.*** Serumda miqdarı 0,1-0,3 mq/dl-dir. Xolestaz, posthepatik sarılıqlarda artır.
* İntra və ya ekstra hepatik öd yollarında maneə olduqda (xolestaz, şiş, daş və s)
* Qaraciyərdən birləşmiş bilirubinin ekskresiyasının pozulması (Dubin-Jhonson, Rotor sindromları zamanı)
* ***Həm sərbəst, həm də birləşmiş bilirubinin*** yüksəlməsi (total bilirubin)
* Hepatositlərin zədələnməsi (bütün hepatitlər)
* Uzun müddət öd yollarında obstruksiyanın davam etməsi

***Total bilirubin*** (norma 0,2-1,0 mq/dl) serumda əsasən 1,5 mq/dl-dən yüksək olarsa hiperbilirubinemiyadır.

***Digər serroloji testlər***

* İmmunoqlobulinlər (IgG, IgM, IgA)
* Autoanticisimlər
* Antimitoxondrial anticisim (ANA): birincili biliar xolangit
* Saya əzələ anticisimləri (ASMA): autoimmun hepatit I tip
* Böyrək və qaraciyər anticisimləri (Anti LKM): autoimmun hepatit II tip

**KƏSKİN HEPATİTLƏR**

 Kəskin hepatitlər qaraciyərin müxtəlif etiologiyalı kəskin iltihabi-nekrotik xəstəliyi olub, klinik olaraq ümumi intoksikasiya sindromu, hepato-splenomeqaliya, müxtəlif intensivlikdə sarılıq və iltihab əlamətləri ilə müşahidə olunur. Əgər xəstəlik 6 aya qədər davam edərsə və əsasən sağalma ilə nəticələnərsə kəskin hepatit, 6 aydan çox davam edərsə, qaraciyərdə qalıcı iltihabi dəyişiklik yaranarsa xronik hepatit adlanır.

 Bir qayda olaraq, kəskin hepatitlər sağalma ilə başa çatır, lakin 5-10% hallarda xronik hala keçə bilər. Son illərdə müxtəlif etiologiyalı kəskin hepatitli xəstələrin sayında nəzərəçarpacaq artım müşahidə olunur, bütün halların 50%-ə qədəri alkohol və narkotik vasitələrin çox istifadəsindən qaynaqlanır.

Kəskin hepatitlər aşağıdakı kimi təsnif edilir:

A. Etiologiyasına görə: dərman, alkohol, bakterial, toksik, travmatik, şüa, viral (A, B, C, D, E, F, G, sitomeqalovirus, herpes virusu, infeksion mononukleoz və s.).

B. Klinik formasına görə: simptomsuz, subklinik, ikterik, xolestatik, anikterik.

C. Gedişinə görə: kəskin, xronik .

D. Ağırlıq dərəcəsinə görə: yüngül, orta ağır, ağır.

E. Fəsadlarına görə:

a) erkən: qaraciyər ensefalopatiyası; qaraciyər koması; portal hipertenziya, assit, öd yollarının və pankreasın zədələnməsi (kəskin kataral xolesistit, kəskin pankreatit), miokardit, miokard distrofiyası, kəskin nefrit, Guillain-Barre sindromu;

b) gecikmiş: xronik hala keçmə, hepatoselülar karsinoma, öd yollarının və mədəaltı vəzinin zədələnməsi (xronik xolesistit, xronik pankreatit, öd yollarının diskineziyası), portal hipertenziya, hepatomeqaliya.

***Kəskin virus hepatitləri***

Hazırda virus hepatitlərinin 6 növü məlumdur. A,B,C,D,E,G. Bunlar bir-birindən inkubasiya dövrünə, xəstəliyin əsas simptomlarının şiddətinə, gedişinə və nəticələrinə görə fərqlənir.

***Hepatit A***

**Etiologiyası**-ilk dəfə hepatit A virusu (HAV) 1973-cü ildə kəşf edilmişdir. 27-32 nm diametrli və RNT tərkibli virusdur. Virus qanda, nəcisdə, hepatositlərdə və öddə tapılır.

Yoluxma yolu 95% hallarda fekal - oraldır. İnkubasiya dövrü 7 gündən 45 günə qədər uzana bilir.

**Patogenezi-** virus ağız udlaq və bağırsaqlardan keçərək əvvəlcə regional limfa düyünlərinə daxil olur, sonra isə portal venadan limfogen və hematogen yolla qaraciyərə nüfuz edir. Onun hepatositə daxil olması hüceyrə membranında spesifik reseptorların olması ilə əlaqədardır. Hepatositlərə daxil olan virus orada intensiv şəkildə artıb çoxalaraq öd yollarına, sonra isə bağırsaqlara daxil olur və nəcislə xaric olur.

**Klinikası-** simptomsuz (subikterik), ikterik, xolestatik, ildırımsürətli formalarda müşahidə oluna bilir. Hepatit A xronik hala keçmir.

**Laborator diaqnostika-**

* **Anti-HAV IgM-in pozitiv** olması xəstəliyin kəskin formasını göstərir.IgM səviyyəsi infeksiyadan 4 həftə sonra qanda maksimal səviyyəyə çatır və 2 ay müddətində yüksək səviyyədə qalır. Xəstəlik başlanandan 6 ay müddətində ölçülə bilən səviyyədə qala bilir.
* **Anti – HAV IgM neqativ** olarsa kəskin hepatit A infeksiyasının olmadığını göstərir.
* **Anti-HAV IgG pozitiv** olarsa keçirilmiş hepatit A-ya qarşı immunitetin yarandığını və ya peyvənd olunmanı göstərir.

Qan serumunda HAV-na qarşı yaranan IgG səviyyəsi virus təmizləndikdən sonra kəskin yüksəlir və uzun illər serumda ölçülə bilən səviyyədə qalır.

|  |
| --- |
| **Klinikada istifadə olunan HAV seroloji testlər** |
| **Anti-HAV IgM pozitiv** | Kəskin infeksiya var |
| **Anti – HAV IgM neqativ** | Kəskin infeksiya yoxdur |
| **Anti-HAV IgG pozitiv** | Keçirilmiş hepatit A |

***Hepatit B***

**Etiologiyası**- hepadnavirus ailəsindən olan DNT tərkibli virusdur. İnkubasiya dövrü 30-180 (ortalama 80) gündür. Xronik hala keçmə riski yüksəkdir. Perinatal yoluxanlarda 90%, 1-5 yaş arası yoluxanlarda 20-50% və yetkin yaşlarda yoluxanlarda isə 1-5% xronik hala keçmə riski var.

*Yoluxma yolları-*vertikal yol: HVeAg pozitiv olan analardan dünyaya gələn uşaqlarda yoluxma riski 90%-dir. Üfüqi yol: bu yolun ən çox görüləni cinsi və intravenoz yoldur. HBV bədəndən kənar mühitdə uzun müddət canlı qala bildiyi üçün diş fırçası, ülgüclə də yoluxma baş verə bilər. Həmçinin dəri və selikli qişalardakı kiçik çatlardan da virus orqanizmə daxil ola bilər.

**Klinikası-** kəskin hepatit B subklinik, ikterik və ildırımvari formada gedərək qaraciyər çatışmazlığı ilə nəticələnə bilər. İştahanın itməsi, hərarətin yüksəlməsi, sağ qabırğa altı nahiyyədə ağrı, sarılıq və s. əlamətlər müşahidə olunur.

**Patogenezi**- hepatit B virusu (HBV) qaraciyərə hematogen yolla daxil olur. Bu virus hepatositlərin membranında olan zülal qatındakı pre-S1 reseptorlarına doğru hərəkət edir, yəni tropizmə malikdir. Hepatositlərdə virus DNT-genetik matriksdən azad olur, ayrı-ayrı komponentləri (nüvədə-HBsAg və HBeAg, sitoplazmada –HBsAg antigenləri) isə replikasiya olunur, virionun tam toplanması baş verir. HBsAg və HBeAg antigenləri çox sintez olunduğu üçün qana keçir. Daha sonra hepatositlərin membranında bu antigenlərin immunositlər tərəfindən “tanınması"baş verir.Virus ilə makroorqanizmin immun sisteminin qarşılıqlı əlaqəsi nəticəsində bu sistemin ayrı-ayrı hissələrində fəallaşma müşahidə olunur. Məsələn,T- və B- limfositlərdə, makrofaqlarda, sitokinlərdə və s.

Xəstəliyin gedişi və nəticəsi bir çox amillərdən, yəni immun cavab reaksiyasının xüsusiyyətindən, əlamətlərin təzahür etmə dərəcəsindən, genetik determinə olunmadan və virusun özünün xassələrindən asılıdır.

Hepatit B virusu sitopatik deyil. İnfeksiyalaşmış hepatositlərin sitoliz prosesi immun sistem ilə əlaqəlidir və bu proses virus antigenlərinin tanınmasından sonra sitotoksik T- limfositlər tərəfindən həyata keçirilir. Əsas hədəf kimi HBcAg götürülür. Bu antigenin immunogenliyi digərlərinə nisbətən 100 dəfə çoxdur. Hepatositlərdə yalnız HBsAg –nin olması hüceyrə lizisinə səbəb olmur, amma qana sekresiya olunan HBeAg antigeni anticisim əmələ gəlməsini və interferonun sekresiyasını azaldır.

Humoral cavab reaksiyası zamanı spesifik anticisimlər (anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs) toplanır ki, onların da müvafiq antigenlər ilə birləşməsi nəticəsində antigenlərin qanda sərbəst dövr etməsi dayanır. Bu zaman anticisimlərdən, antigenlərdən, C3 komplement fraqmentindən əmələ gələn immun komplekslər yaranır. Bunlar da makrofaqlar tərəfindən tutulur, faqositoza uğradılır və orqanizmdən xaric edilir. İmmunokomplekslərin əmələ gəlmə sürətinin onların eliminasiya sürətindən üstün olması isə autoimmun prosesin inkişafına səbəb olur. Hepatit B virusunun immunopatogenezində autoimmun mexanizmlərə xüsusi önəm verilir.Virusların təsirindən strukturu dəyişilmiş hüceyrə membranları T-limfositlər tərəfindən “yad” hüceyrə kimi tanınır, ona görə də həm hüceyrə, həm də humoral reaksiyalar təkcə “yad”hüceyrələrə deyil, orqanizmin “öz” hüceyrələrinə qarşı da yönəlmiş olur. Getdikcə proqressivləşən autoimmun proses hepatositlərin sitolizini daha da dərinləşdirir və qaraciyər nekrozunun yayılmasına səbəb olur. Autoimmun proseslər bir qayda olaraq hiperimmun cavab zamanı inkişaf edir. Əgər immun cavab reaksiyası zəif olarsa, xəstəlik xronik gedişə malik olur, klinik əlamətləri aydın olmur, virusun uzunmüddətli persistensiyası müşahidə olunur.Yalnız adekvat olan immun cavab reaksiyası infeksion prosesin qarşısını ala bilər və orqanizmi törədicidən azad edə bilər.

İmmun cavab reaksiyası genetik olaraq determinə olunmuş olur və histouyğunlaşma antigenləri ilə (HLA) əlaqəlidir. Hiperimmun cavab reaksiyası olan xəstələrin qanında B8, A1-B8 antigenləri, zəif cavab reaksiyası olanlarda isə B7, B18, B35 antigenləri aşkar edilir.

Son zamanlar sübut edilmişdir ki, virusun qaraciyərdənxaric replikasiyası qan hüceyrələrində, sümük iliyində, dalaqda, limfa düyünlərində də baş verə bilər. Bu da virusların immun nəzarətdən “yayınmasına” səbəb olur, çünki limfositlərə və monositlərə immunositlər nəzarət etmir. Nəzarətdən yayınma halları virusun mutasiyaya uğramasına səbəb olur.

**Laborator diaqnostika**

1. Qan serumunda HBV markerlərinin təyini:
* **Hepatit B səthi antigeni (HBsAg) və anticismi (anti- HBs):** yoluxduqdan 1-10 həftə sonra ALT-dakı yüksəlmədən əvvəl ilkin olaraq HBsAg təyin olunur. HBsAg virusun xarici membranını əmələ gətirən proteindir. Qanda tapılması xəstəliyə yoluxmanı göstərir.
* Sağalan xəstələrdə 4-6 ay ərzində qanda azalır.
* HbsAg 6 aydan çox yüksək həddə qalarsa, xəstəliyin xronik hala keçməsini göstərir.
* **Anti-HBs:** xəstəliyin kəskin dövrünün sonuna qədər təyin edilmir və adətən HBsAg antigen yox olduqdan bir neçə həftə və ya aylar ərzində aşkar edilmir. Anti –HBs anticismi ömür boyu qanda tapılır və orqanizmin mühafizəsini təmin edir. Bu anticismin tapılması orqanizmin hepatit B-yə qarşı immunitetinin yarandığını göstərir.

**Hepatit B nüvə antigeni (HBcAg):** Yalnız infeksiyalaşmış hepatositlərin içərisində tapılan bir antigendir. Qan serumunda tapılmır. Amma bu antigenə qarşı əmələ gələn anti –HBc anticismi kəskin hepatit diaqnozunun qoyulmasında istifadə olunur.

* **Anti-HBcIgM:** kəskin hepatitin əsas göstəricisidir. Kəskin hepatit B-nin gedişində HBsAg-nın yox olub, anti-HBs əmələ gəlməsinə qədər keçən müddətə “pəncərə dövrü” (“boşluq dövrü”) deyilir. Bu dövrdə HBsAg və anti HBs neqativ olan müddətdə anti-HBcIgM pozitiv olur.
* **Anti-HBcIgG:** keçirilmiş hepatit B xəstəliyinin göstəricisidir. Həm xronik infeksiyada, həm də immunitet qazananlarda həyatları boyu pozitiv olur.
* **HBeAg:** qaraciyər hüceyrələrindən qana keçən hepatit B virusunun sintez etdiyi viral proteindir. HBV-nun replikasiyasının göstəricisidir. Xəstəliyin erkən dövründə qanda tapılır və xronik hepatitin inkişaf etmə riskinin yüksək olduğunu göstərir.
* **Anti-HBe:** HbeAg-yə qarşı sintez olunan və yoluxuculuğu azaldan anticisimdir.
* **HBV DNA:** Hepatit B virusunun genidir. HBV-u nə qədər çox artarsa qanda HBV DNA o qədər çox tapılar. Əgər qan serumunda HBs antigen neqativ olduğu halda HBV DNA azda olsa tapılarsa gizli hepatit B kimi qəbul olunur. HBV DNA virusun replikasiyasını göstərən ən etibarlı göstəricidir.

|  |
| --- |
| **Klinikada istifadə olunan HBV seroloji testlər** |
| **HBsAg** infeksiyanın göstəricisidir (kəskin, xronik aktiv və ya daşıyıcı)  | **Anti-HBs:** immunitet |
| **Anti- HBc IgM:** kəskin infeksiya | **Anti-HBc IgG:** daha əvvəl virusa yoluxma |
| **HBeAg, HBV DNA:** replikasiya  | **Anti HBe:** replikasiyanın azalması |

**Hepatit C**

**Etiologiyası-** Hepatit C-nin törədiciləriflaviviruslar ailəsinə aid olan RNT tərkibli viruslardır. Dünyada xronik hepatit, sirroz və hepatosellülar karsinomaya ən çox səbəb olan HCV-dur.

Orqanizmə əsas daxil olma yolu parenteral yoldur. İnkubasiya dövrü 15-160 gündür.

**Klinikası-** xəstəlik çox zaman simptomsuz olur. Bəzən halsızlıq, iştahsızlıq, sarılıq, səbəbsiz çəki itkisi, ishal, tünd rəngli sidik ifrazı və s. əlamətlər müşahidə oluna bilər. Gedişinə görə kəskin və xronik olur.

**Patogenezi-** hepatit C-nin patogenezində həm immunoloji reaksiyaların, həm də virusların bir başa sitopatik təsirinin rolu vardır. HCV-nun immunogenliyinin zəif olması onların hepatositlərdən xaric olmasını da ləngidir. Virusların immun nəzarətdən kənarda qalmasının əsas səbələrindən biri onların antigen quruluşunun daima dəyişərək yenilənməsidir. Nəticədə immun sistem əmələ gəlmiş yeni variantlara uyğunlaşa bilmir. Bu yeni yaranan ştammların orqanizmdə saxlanılmasına və replikasiyasına səbəb olur. Bu zaman mutasiyanın sürəti replikasiya fəallığından artıq olur və C hepatit viruslarının orqanizmdə uzun müddətli persistensiyası ilə nəticələnir.

CVH-də virusların replikasiya sürətinin zəif olması, fəal antigen dəyişikliyinə malik olması virusemiyanın aşağı səviyyədə olmasına, nəticədə immun cavabın kifayət qədər olmamasına səbəb olur. İnsanın genetik amilləri də hepatit C viruslarının antigenlərinin tanınmasına təsir göstərərək immun cavabın zəif olmasına gətirib çıxara bilir. Bu T-limfositlərin fəallığının zəifləməsi, anticisimlərin əmələ gəlməsinin azalması və gec meydana çıxması ilə nəticələnir. Meydana çıxan anticisimlər isə öz spesifikliyi ilə fərqlənir, virusun yeni əmələ gəlmiş variantlarına təsir etmir. Həmçinin məlum olmuşdur ki, viruslar T-limfositlərin reseptorlarının funksional antoqonistləri olan peptidlər induksiya etmək qabiliyyətinə malikdirlər. Bu zaman T-hüceyrələrin anergiyası baş verir. Onların helper və sitotoksik fəallığı müəyyən dərəcədə blokadaya alınır. Virus əleyhinə spesifik T-limfositlərin apoptozunun da hüceyrə immunitetinin zəifləməsinə səbəb ola bilməsi güman edilir.

Uzun müddət, illərlə virusun qaraciyərdə qalması hepatositlərin tələf olmasına CVH-nin xronik formasının, hətta qaraciyərin bədxassəli şişlərinin inkişafına gətirib çıxarır.

**Laborator diaqnostikası:**

* **HCV-RNA:** ALT yüksəlməsindən əvvəl bu marker qanda pozitiv ola bilir. Kəskin hepatit C-də və virusların persistensiyası zamanı xronik hepatit C-də aşkar edilir.
* **Anti-HCV:** Qan serumunda ALT yüksəlməsindən sonra meydana çıxır. HCV RNA-dan sonra pozitivləşir.

|  |
| --- |
| **Hepatit C virusunun seroloji müayinəsi** |
| **Anti HCV** | **HCV RNA** | **ALT** | **Patologiya** |
| - | **+** | Nəzərə çarpacaq səviyyədə yüksəlmiş | Kəskin C hepatiti (erkən dövr) |
| + | **+** | Nəzərə çarpacaq səviyyədə yüksəlmiş | Kəskin C hepatiti  |
| + | **+** | Zəif-orta dərəcədə yüksəlmiş | Xronik C hepatiti |
| + | **-** | Normal | Keçirilmiş hepatit, xronik inaktiv hepatit |

**Hepatit D**

**Etiologiyası-** RNT tərkibli virusdur. İnkubasiya dövrü 15-80 gündür. Hepatit D virusunun mühim xüsusiyyətlərindən biri onun köməkçi virusdan mütləq asılılığıdır. Köməkçi virus onun çoxalmasını şərtləndirir. Bu rolu hepatit B virusları oynayır. Köməkçi virus D viruslarının hepatositlərə daxil olması üçün zəruridir. Belə ki, B virusunun səthi antigeni HBsAg hepatit D viruslarını əhatə edərək onun xarici qişası rolunu oynayır və hepatositlərə daxil olmasını təmin edir. İki klinik forması var.

1. Hepatit D koinfeksiyası: Hepatit B virusu və D virusunun birlikdə xəstəlik törətməsidir. Həm hepatit B virusu, həm də hepatit D kəskin iltihab törədir.
2. Hepatit D superinfeksiyası: Xronik hepatit B daşıyıcısı olan bir xəstənin kəskin D virus infeksiyasına yoluxmasıdır. Bu xəstələrdə xəstəlik 20% ildırımvari formada müşahidə olunur. Xronik hala keçmə riski 95%-dir.

Yoluxma yolları demək olar ki, HBV-u kimidir.

**Klinikası-**Qızdırma, oynaq ağrıları, dalağın böyüməsi, sarılıq və s. əlamətlər müşahidə olunur.

**Patogenezi-** Hepatit D-nin patogenezi kifayət qədəröyrənilməmişdir. Belə hesab edilir ki, bu zaman HBV-ları ilə müqayisədə əsas rolu HDV-lar oynayır. Belə ki, B viruslarından fərqli olaraq onlar birbaşa sitopatik təsirə malikdir. Ona görə də hepatit D-də hepatositlərdə gedən sitolitik dəyişikliklər iltihabi prosesləri üstələyir.

**Laborator diaqnostikası:**

* **HDV Ag:**Kəskin infeksiyada qısa bir müddət pozitiv ola bilər.
* **Anti-HDV IgM:** Klinik əlamətlər yaranandan qısa bir müddət sonra müşahidə olunur, 2-3 aydan sonra qanda tapılmır. Kəskin infeksiyanın göstəricisidir.
* **Anti-HDV IgG:** pozitiv olması xəstənin hepatit D virusuna yoluxduğunu göstərir.
* **HDV-RNA:**Replikasiyanı göstərir. Kəskin hepatit və ya xronik hepatitin replikasiya fazasının markeridir.

|  |
| --- |
| **Hepatit D virusunun seroloji müayinəsi** |
| **HbsAg** | **Anti-HBs** | **Anti-HBc-IgM** | **Anti-HDV IgM** |  |
| + | - | + | + | B+D ko-infeksiyası |
| + | - | - | + | B+D superinfeksiyası  |

**Hepatit E**

**Etiologiyası-**Hepatit E-nin törədicisi RNT tərkibli virusdur. Xəstəliyin inkubasiya dövrü 15-60 gündür. Oral-fekal yolla yoluxur.

**Patogenezi-** Hepatit E-nin patogenezi kifayət qədər öyrənilməsə də belə hesab edilir ki, onun gedişində hepatit A-nın patogenezinə xeyli oxşarlıq vardır. Belə ki, hepatit E virusları da birbaşa sitopatik təsirə malikdir və qaraciyərin zədələnməsində immun mexanizmlər o qədər də rol oynamır.

 **Klinikası-** İntoksikasiya, dispeptik əlamətlər, sarılıq, sağ qabırğaaltı nahiyədə ağrılar və s. müşahidə olunur. Hamilələrdə hepatit E 60% hallarda ağır gedişli olur. Bu halda letallıq 80%-ə çata bilir. Hamilələrdə hormonal disbalansla əlaqədar xəstəlik ildırımvari formada gedir.

**Laborator diaqnostikası:**

* **Anti-HEV IgM:** Kəskin infeksiyada pozitivdir.
* **Anti-HEV IgG:**Keçirilmiş infeksiyanı göstərir.

|  |
| --- |
| **Hepatit E virusunun seroloji müayinəsi** |
| Anti-HEV-IgM | + | Kəskin infeksiyada pozitivdir. |
| Anti-HEV-IgM | + | Keçirilmiş infeksiyanı göstərir |

**Xronik hepatitlər**

Xronik hepatit qaraciyərdə 6 aydan uzun sürən iltihabın nəticəsində qaraciyər parenximasının degenerasiya, nekroz və fibroz ilə zədələnməsidir.

 **Etiologiyası**

* Viruslar: hepatit C (ən çox), B,D
* Steatoz
* Alkohol
* Dərmanlar: Aspirin, dantrolen, izoniazid, metildopa, nitrofurantoin və s.
* Digər: Vilson xəstəliyi, hemoxromatoz, alfa-1 antitripsin çatışmazlığı, autoimmun hepatitlər.

**Klinikası-** İlk vaxtlar simptomsuzdur. Ən çox görülən simptom halsızlıq və yorğunluqdur. Xəstəlik proqressivləşdikdə sarılıq, iştahsızlıq, ürəkbulanma, qusma və s. əlamətlər meydana çıxır. Proses sirrozla nəticələndikdə portal hipertenziya əlamətləri müşahidə olunur.

**Laborator diaqnostika-** xronik viral hepatitlərdə əsasən qaraciyər testləri və seroloji müayinə aparılır.

* Qaraciyər enzimləri zəif-orta dərəcədə artır, qeyri-aktiv hepatitlərdə tamamilə normal və normaya yaxın olur.
* HBsAg və Anti-HCV təyin olunur. Bunlar neqativ olarsa, autoimmun hepatit, metabolik xəstəliklər və s. səbəblər araşdırılır.
* Dəqiq diaqnoz qaraciyər biopsiyası ilə qoyulur.

**Alkohol hepatiti**

Artıq miqdarda alkohol qəbulu ilə bağlı qaraciyərdə steatozdan sirroza qədər dəyişən patologiyadır. Hər gün 30 qramdan artıq etil spirti qəbul etmək qaraciyəri zədələyə bilir. Alkoholun qaraciyərə təsiri irsi və ətraf amillərə bağlı olaraq insanlar arasında nəzərə çarpacaq qədər fərqlilik göstərə bilir.

 **Patogenezi-** Hər alkoholdan istifadə edən insanın qaraciyərində ciddi zədələnmə baş vermir. Zədələnmənin baş verməsi alkoholun metabolizmi ilə sıx bağlıdır. Alkohol qaraciyərdə **MEOS (**mikrosomal etanol oksidləşdirici sistem**)** və **ADH** (alkohol dehidrogenaza) ilə asetaldehidə çevrilir. Asetaldehid isə asetilCoA, CO2 və H2O-ya qədər parçalanır. Asetaldehid qaraciyərdə toplandığında hepatosellülar zədələnmə törədir. Etanolun asetaldehidə çevrilməsi prosesində NAD+- dan NADH-ın sintezi artır, NAD+ qaraciyərdə yağ turşularının oksidləşməsi üçün lazımdır. Onun azlığı qaraciyərdə yağların toplanmasına səbəb olur. Bu isə başlanğıcda qaraciyərin piy infiltrasiyasına, proses davam edərsə piy distrofiyasına gətirib çıxarır. Alkohol qəbulu dayandırıldıqda hər iki proses geri dönən olur. Alkoholdan sui-istifadə uzun müddət davam edərsə, hepatositlərdə geri dönməyən dəyişikliklər baş verir və qaraciyər sirrozunun inkişafı ilə nəticələnir. Mədə və nazik bağırsaqlarda da ADH-ın aktivliyi vardır və alkohol burada da bir qədər metabolizmə uğrayır. Qadınlarda qastritik ADH-ın aktivliyi aşağıdır, bu səbəbdən qaraciyərdə zədələnmə daha tez baş verir.

 **Risk faktorları**

1. Alkoholun miqdarı: Etil spirti >20 qr/gün qadınlarda, > 30 qr/gün kişilərdə
2. Zaman: 5-20 il
3. Digər səbəblər: qadın cinsi, genetik meyllilik, hepatit C, hepatit B xəstələri, köklük, fasiləsiz hər gün qəbul etmə, siqaret, qeyri-düzgün qidalanma və s.

**Laborator diaqnostika**

* Qanın müayinəsi: MCV , AST , GGT

Aminotransferazalardan tipik olaraq AST ALT-dan daha çox artır. (AST/ALT>2) Bu nisbətin 3-dən çox olması alkohol hepatiti üçün olduqca spesifikdir. ALT və AST kofaktor olaraq vitamin B6-dan istifadə edir. ALT vitamin B6-ya daha çox bağlanır. Alkohol vitamin B6-nı azaltdığı üçün ALT miqdarı bu xəstələrdə hepatositlərin zədələnəməsinə baxmayaraq daha aşağı olur. Plazmada qamma – qlütamil transferaza (GGT) əsasən yüksək olur.

Mütəmadi olaraq alkohol istifadə edən pasientlərdə ən çox rast gəlinən patologiya steatohepatitdir. Xronik olaraq alkoholdan istifadə edənlərin yalnız 8%-dən 20%-ə qədərində sirroz inkişaf edir.

|  |
| --- |
| **Alkohol hepatitinin diaqnostikası** |
| **MCV** | **Yüksəkdir** |
| **AST/ALT >2** | **3-dən artıq olması alkohol hepatiti üçün spesifikdir** |
| **ALT** | **Normal** |
| **GGT** | **Yüksəkdir** |

**Autoimmun hepatit**

**Etiologiyası-** Kifayət qədər öyrənilməyib. Hesab olunur ki, patologiyanın əsasında histouyğunlaşmanın əsas kompleksinin (insan HLA-sı; pasientlərin 80-85%-də aşkarlanan DR3 və DR4 allelləri) müəyyən antigenləri ilə əlaqə durur. Genetik meylli şəxslərdə autoimmun proseslərin yaranmasına gətirib çıxaran amillər Epşteyn-Barr virusu, hepatitlər (A,B,C), qızılca, herpes, həmçinin bəzi dərman preparatları (diklofenak, nitrofunantoin, atorvastatin və s.) ola bilər.

**Patogenezi-** autoimmun hepatitin əsasında immun tənzimlənmənin defisiti durur. Belə ki, T-superssor limfositlərin azalması B-hüceyrələrin nəzarətsiz IgG sintezinə səbəb olur, bu da qaraciyər hüceyrələrinin membranlarının zədələnməsinə gətirib çıxarır. Nəticədə xarakterik serum anticisimləri (ANA, SMA, anti-LKM-I) meydana çıxır.

Əmələ gələn anticisimlərdən asılı olaraq I (Anti-ANA, Anti-SMA +), II (Anti-LKM-I +), və III tip (Anti-SLA +) autoimmun hepatit ayırd edilir.

Autoimmun hepatitlərin 80-85%-ni I tip təşkil edir. Serumda antinuklear, anticisimlər (ANA) və saya əzələ anticisimlərinin (SMA-smooth mucle anticor) tapılması ilə səciyyəvidir. Xəstələrin 70%-i qadınlardır. Onların 40%-də başqa bir autoimmun xəstəlik (autoimmun tiroidit, xoralı kolit və s.) ilə birlikdə gedən orqanospesifik anticisimlərə rast gəlmə ehtimalı aşağıdır.

II tip autoimmun hepatit Anti LKM-1(liver kidney mikrosomal-1) və ALC-1 (liver sitosol-1) autoanticisimlərin tapılması ilə xarakterizə olunur. Bu tip autoimmun hepatitli xəstələrin əksəriyyəti uşaqlardır (2-14 yaş arası). II tip autoimmun hepatit autoimmun hepatitlərin ən ağır formasıdır. Başqa autoimmun xəstəliklərin (vitiliqo, insulindən asılı şəkərli diabet, autoimmun tiroidit) və orqanospesifik autoanticisimlərin pozitiv olması ehtimalı yüksəkdir.

III tip autoimmun hepatit serumda anti-SLA (soludle liver antigen) və anti-LP (qaraciyər pankreas antigenlərinə qarşı əmələ gələn anticisim) tapılması ilə xarakterizə olunur. Əsasən (90%) gənc və qadın xəstələrdə görülür.

|  |
| --- |
| **Autoimmun hepatitlərin tipləri və markerləri** |
| **Marker** | **Tip I** | **Tip II** | **Tip III** |
| **ANA** | **+** | **-** | **-** |
| **Anti SMA (saya əzələ anticisim)** | **+** | **-** | **-** |
| **Anti-liver Kidney Ab⁎ (anti LKM)** | **-** | **+** | **-** |
| **Anti-HCV** | **-** | **+** | **-** |
| **Qammaqlobulin (IgG)** | **Artıb** | **Norma** | **Norma** |
| **Anti SLA (soludle liver antigen)** | **-** | **-** | **+** |



**Şəkil 1. Alkoholun qaraciyərə zədələyici təsiri**