

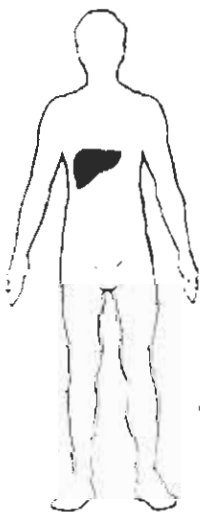


ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α, Β, C, D, Ε -
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ



ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ
ΣΑΚΚΑ ΚΑΣΣΙΑΝΗ
ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ - ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
Dr. ΜΠΑΤΣΟΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

ΠΑΤΡΑ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2000

ΑΡΙΘΜΟΣ
ΕΠΙΛΟΓΗΣ 3400

**«ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ Α, Β, С, D, E
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ»**

Αφιερώνω την εργασία μου,

- ◆ Στον σύζυγό μου και τον ευχαριστώ για την υπομονή και το κουράγιο που έδειξε

- ◆ Στην οικογένειά μου και την ευχαριστώ για την υποστήριξη που είχα όλα αυτά τα χρόνια
 - ◆ Στους καθηγητές-τριες μου, και τους/τις ευχαριστώ, για τις τόσο πολύτιμες γνώσεις που μου πρόσφεραν

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....σελ. 10

Εισαγωγή.....σελ. 11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφ. 1

1α – Ανατομία ήπατος.....σελ. 14

1β – Φυσιολογία ήπατος.....σελ. 17

1γ – Παθοφυσιολογία – Παθολογική ανατομία ήπατος και χοληφόρων
οδών.....σελ. 25

1δ – Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας.....σελ. 32

1ε– Διαγνωστική προσπέλαση των νοσημάτων του ήπατος.....σελ.34

Κεφ. 2

Ηπατίτιδα Α (HAV)

2α – Ορισμός και αιτιολογία της HAV.....σελ. 41

2β – Επιδημιολογία HAV και συχνότητα.....σελ. 41

2γ – Ο ιός της HAV.....σελ. 43

2δ – Παθογένεια της HAV.....σελ. 46

2ε – Μετάδοση του ιού της HAV.....σελ.47

2στ – Διάγνωση.....σελ.49

2στ₁ Εργαστηριακές εξετάσεις _ Ευρήματασελ. 49

2στ₂ Διαφορική διάγνωση.....σελ. 50

2ζ – Κλινική εικόνα - Συμπτωματολογία.....σελ.50

2 η – Θεραπεία της HAV.....	σελ. 52
2θ – Πρόληψη – προφύλαξη από τον ιό της HAV.....	σελ. 53
2ι – Επιπλοκές και πρόγνωση της HAV.....	σελ. 56

Κεφ. 3

Ηπατίτιδα Β (HBV)

3α – Ορισμός και αιτιολογία της (HBV)	σελ. 58
3β – Επιδημιολογία και Συχνότητα της (HBV)	σελ. 58
3γ - Ο ιός της (HBV)	σελ. 59
3δ – Ανοσοπαθογένεια της (HBV)	σελ. 60
3ε– Τρόποι μετάδοσης του ιού της (HBV)	σελ. 63
3στ – Κλινική εικόνα – Συμπτωματολογία.....	σελ. 64
3ζ – Διάγνωση της (HBV)	σελ. 67
3ζ ₁ Εργαστηριακές εξετάσεις – Ευρήματα.....	σελ. 69
3ζ ₂ – Ομάδες υψηλού κινδύνου.....	σελ. 71
3ζ ₃ – Συχνότητα της οροθετικής ηπατίτιδας Β στις έγκυες γυναίκες	σελ. 73
3 η – Θεραπεία της (HBV)	σελ. 76
3η ₁ - Μεταμόσχευση ήπατος στην (HBV)	σελ. 79
3θ – Πρόληψη της HBV	σελ. 84
3ι - Επιπλοκές και πρόγνωση της HBV	σελ. 88

Κεφ. 4

Ηπατίτιδα C (HCV)

4α – Ορισμός και αιτιολογία της ηπατίτιδας (HCV)	σελ. 91
4β – Ο ιός της HCV.....	σελ. 93
4γ - Επιδημιολογία του ιού της HCV.....	σελ. 93
4δ – Τρόποι μετάδοσης της λοίμωξης με τον ιό της HCV.....	σελ. 95
4ε– Λοίμωξη με τον ιό HCV και αυτοάνοσες εκδηλώσεις – Κλινικά χαρακτηριστικά	σελ. 104
4στ – Διάγνωση της ηπατίτιδας HCV.....	σελ. 113

4ζ – Θεραπεία της HCV.....	σελ. 116
4ζ ₁ – Μεταμόσχευση ήπατος στην HCV.....	σελ. 121
4η – Επιπολασμός κρουσφαιριναιμίας σε ασθενείς με χρόνια HCV – λοίμωξη και ανταπόκριση στην θεραπεία με ιντερφερόνη – α.....	σελ. 123
4θ – Η HCV στην αιτιολογία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.....	σελ. 129
4ι – Συμβουλές για τους ασθενείς.....	σελ. 134
4κ – Επιπλοκές και επακόλουθα της HCV	σελ. 135
4λ – Πρόγνωση της HCV.....	σελ. 135

Κεφ. 5

Ηπατίτιδα D (HDV)

5α – Ιολογία και Αιτιολογία της HDV.....	σελ. 138
5β – Επιδημιολογία της HDV.....	σελ. 139
5β ₂ – Επιπολασμός της HDV σε παιδιά της Μακεδονίας	σελ. 142
5γ - Ο ιός της HDV.....	σελ. 142
5γ ₁ – Μορφολογία – Ονοματολογία.....	σελ. 142
5γ ₂ – Χαρακτηριστικά του ιού της HDV.....	σελ. 143
5δ – Λοίμωξη με τον ιό της HDV.....	σελ. 144
5δ ₁ – Συνλοίμωξη.....	σελ. 145
5δ ₂ - Επιλοίμωξη.....	σελ. 147
5ε– Ορολογική προσέγγιση της HDV.....	σελ. 150
5ε ₁ – Οροεπιδημιολογικές παρατηρήσεις.....	σελ. 152
5στ – Κλινική και εργαστηριακή εικόνα της HDV.....	σελ. 152
5ζ – Θεραπεία και προφύλαξη από τον ιό της HDV.....	σελ. 154
5ζ ₁ – Μεταμόσχευση ήπατος στην HDV.....	σελ. 155
5η – Πρόγνωση της HDV.....	σελ. 156
5θ – Δέλτα ηπατίτιδα και κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια.....	σελ. 157

Κεφ. 6

Ηπατίτιδα Ε (HEV)

6α – Ορολογική προσέγγιση του ιού της HEV.....	σελ. 160
6β – Ο ιός της HEV.....	σελ. 160
6γ – Μετάδοση του HEV και κλινική εικόνα.....	σελ. 161
6δ – Θεραπεία και προφύλαξη από τον ιό της HEV.....	σελ. 161
6ε – Επιπλοκές και πρόγνωση της HEV.....	σελ. 161
6στ – Νέοι ιοί ηπατίτιδας για να καλύψουν το κενό της μη Α – Ε ηπατίτιδας.....	σελ. 162
6ζ – Θεραπεία χρόνιας τύπου μη Α, μη Β/С ηπατίτιδας.....	σελ. 186

Κεφ. 7

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7α - Νοσηλευτική φροντίδα ατόμων που πάσχουν από τον ιό της ηπατίτιδας (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV)	σελ. 191
7 ^α ₁ - Υψηλός κίνδυνος για ελλιπή φροντίδα στο σπίτι – Παρέμβαση.....	σελ. 198
7β – Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β στα μέλη της οικογένειας, από χρόνιους ηπατοπαθείς και “υγιείς” φορείς του HbsAg.....	σελ. 199
7γ – Μελέτη της διασποράς των ιών της ηπατίτιδας μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών.....	σελ. 202
7δ – Κίνδυνοι σε ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό.....	σελ. 207
7ε – Εκτίμηση του κινδύνου λοιμώξεως από ηπατίτιδα Β και της προτεραιότητας για προφυλακτικό εμβολιασμό του νοσοκομειακού προσωπικού.....	σελ. 213
7στ – Επιπολασμός αντισωμάτων έναντι ιού της ηπατίτιδας C και δεικτών λοιμώξεως με τον ιό της HBV σε νοσοκομειακό προσωπικό..	σελ. 219

7ζ – Ο ρόλος του Νοσηλευτή/-τριας στον έλεγχο και την πρόληψη της ΗΒV	σελ. 224
7ζ ₁ – Πρόληψη της ιογενούς ηπατίτιδας στα παιδιά.....	σελ. 225
7ζ ₂ – Πρόληψη λοιμώξεων στο οδοντιατρικό τμήμα του νοσοκομείου.....	σελ.228
7ζ ₃ – Ο ρόλος του Νοσηλευτή στο οδοντιατρικό τμήμα του Νοσοκομείου.....	σελ. 233

Κεφ. 8

8α– Νοσηλευτική διεργασία ατόμου που πάσχει από τον ιό της ηπατίτιδας Α.....	σελ. 237
8β – Νοσηλευτική διεργασία ατόμου που πάσχει από τον ιό της ηπατίτιδας Β	σελ. 249
Περίληψη	σελ. 259
Συμπεράσματα – Προτάσεις	σελ. 262
Επίλογος	σελ. 264
Βιβλιογραφία	σελ. 266

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ηπατίτιδες θεωρούνται σαν τις πιο σοβαρότερες και σημαντικότερες λοιμώξεις, και αποτελούν το κυριότερο ηπατολογικό θέμα της εποχής. Η ακριβής διάγνωση των νοσημάτων του ήπατος είναι ένα από τα δυσκολότερα και σπουδαιότερα κλινικά προβλήματα.

Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση αποκτά μεγάλη αξία, αν σκεφθεί κανείς τη βαρύτητα της πρόγνωσης ορισμένων ηπατοπαθειών.

Με βάση αυτές τις διαπιστώσεις αποφάσισα να γράψω αυτή την εργασία. Ελπίζω να συμβάλλω και εγώ έστω και ελάχιστα στη διαφώτιση και παρουσίαση της νόσου.

Στην αρχή της εργασίας μου, αναφέρομαι στην ανατομία και φυσιολογία του ήπατος. Συνεχίζω με την αναφορά στις κυριότερες διαγνωστικές εξετάσεις του ήπατος.

Στη συνέχεια επεκτείνομαι στις διάφορες μορφές των ηπατίτιδων και τις επιπλοκές τους.

Στο τέλος αναφέρομαι 1) στη νοσηλευτική φροντίδα ασθενών που πάσχουν από ηπατίτιδα, 2) σε μερικές περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν ηπατολογικά προβλήματα και 3) στα μέτρα που είναι απαραίτητα για την προστασία του νοσοκομειακού προσωπικού.

Θα ήθελα τέλος να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα. Μπατσολάκη Μαρία, που με βοήθησε να φέρω εις πέρας την εργασία αυτή.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλες τις καθηγήτριες της Νοσηλευτικής, που συμβάλλουν καθημερινά στον τομέα της Υγείας, μιας και η υγεία είναι το πολυτιμότερο αγαθό στον άνθρωπο και αποτελεί τη βάση για μια ευτυχισμένη ζωή.

Η νοσηλευτική φροντίδα είναι υπηρεσία, είναι αγαθό στο νοσηλευόμενο ασθενή, είναι θυσία και προσφορά, έργο κοινωνικό, είναι λειτούργημα. Και για να είναι πάντα πρέπει κι εμείς να συμβάλλουμε καθημερινά, όχι μόνο ψυχικά και σωματικά αλλά και πνευματικά. Και κυρίως πνευματικά γιατί η 'υγεία μόνο με τη γνώση κερδίζεται'.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιογενής ηπατίτιδα είναι μη ειδική φλεγμονή του ηπατικού κυττάρου. Διάφορα αίτια μπορεί να προκαλέσουν ηπατίτιδα, όπως φάρμακα, μικρόβια, ισχαιμία κ.α., κυρίως όμως προκαλείται από ιούς. Περισσότερες από τις ιογενείς ηπατίτιδες οφείλονται σε ιούς, οι οποίοι αν και διαφέρουν στη μορφή, το σχήμα και τον τρόπο μετάδοσης, όλες προκαλούν περίπου τα ίδια συμπτώματα λοίμωξης και γι' αυτό καλούνται ιογενείς ηπατίτιδες.

Αρχικά ήταν γνωστές η ηπατίτιδα Α ή επιδημική και η Β ή εξ ομολόγου ορού. Ακολούθησε ανεύρεση ιών που δεν ανήκουν ούτε στην Α ούτε στη Β ηπατίτιδα γι' αυτό ονομάστηκαν μηΑ, μηΒ. Σήμερα υπάρχουν πέντε τύποι ιών ηπατίτιδας. Οι δύο γνωστοί Α και Β και οι τελευταίοι ανακαλυφθέντες C, D, E, που ανήκουν στη μηΑ, μηΒ ηπατίτιδα. Χαρακτηρίζονται με γράμματα του αγγλικού αλφάβητου, όπως ηπατίτιδα Α (HAV)= αρχικά Hepatitis A Virus, Β (HBV), C (HCB), D (HDV), E (HEV).

Η ιογενής ηπατίτιδα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Έχει πολύ επιδημιολογικό και κλινικό ενδιαφέρον και αφορά άμεσα τους εργαζομένους σε επαγγέλματα υγείας, όπως ιατρούς και νοσηλευτές και τις οικογένειές τους, ενήλικες και παιδιά.

Η μετάπτωση σε χρονιότητα της οξείας ηπατίτιδας τύπου Β ή C, καθώς και της D επιλοίμωξης αποτελούν δυσμενή εξέλιξη της οξείας νόσησης. Αντίθετα οι λοιμώξεις HAV και HEV είναι αυτοπεριοριζόμενες, όμως προκαλούν επιδημικά κύματα, κυρίως σε περιοχές με κακές συνθήκες διαβίωσης και ατομικής υγιεινής. Η E προκαλεί υδατογενείς επιδημίες σε χώρες του τρίτου κόσμου και σποραδικά κρούσματα σε άτομα που έχουν ταξιδέψει στις χώρες αυτές. Η HEV φαίνεται να ενδημεί στη χώρα μας, από ελάχιστα σποραδικά κρούσματα που έχουν ορολογικά τεκμηριωθεί¹.



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

- ◆ Ανατομία ήπατος
- ◆ Φυσιολογία ήπατος
- ◆ Παθοφυσιολογία - Παθολογική ανατομία ήπατος
- ◆ Δοκιμασίες ελέγχου φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος
- ◆ Διαγνωστικές εξετάσεις ήπατος

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του σώματος. Βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα στο άνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλίας και εκτείνεται ως το άνω αριστερό τεταρτημόριο. Το ήπαρ είναι ζωτικό όργανο και εκτελεί βασικές λειτουργίες του σώματος. Εκκρίνει χολή με μεγάλη ταχύτητα ημερησίως και αυτή μέσω των χοληδόχων πόρων στην χοληδόχο κύστη. Η χολή είναι ένα υγρό πράσινο πορτοκαλί και χρειάζεται την πέψη των λιπαρών. Η χολή αποτελείται βασικά από νερό με υπολείμματα ερυθρών αιμοσφαιρίων που έχουν καταστραφεί και μεταφέρονται στο ήπαρ από τα σπλήνα και την πυλαία φλέβα. Η χρωστική ανταλλάσσεται στο έντερο και εκκρίνεται στο υλικό των κοπράνων δίνοντας κίτρινο και καφέ χρώμα. Ο σίδηρος από τα κατεστραμμένα κύτταρα επαναπορροφάται από το σώμα.

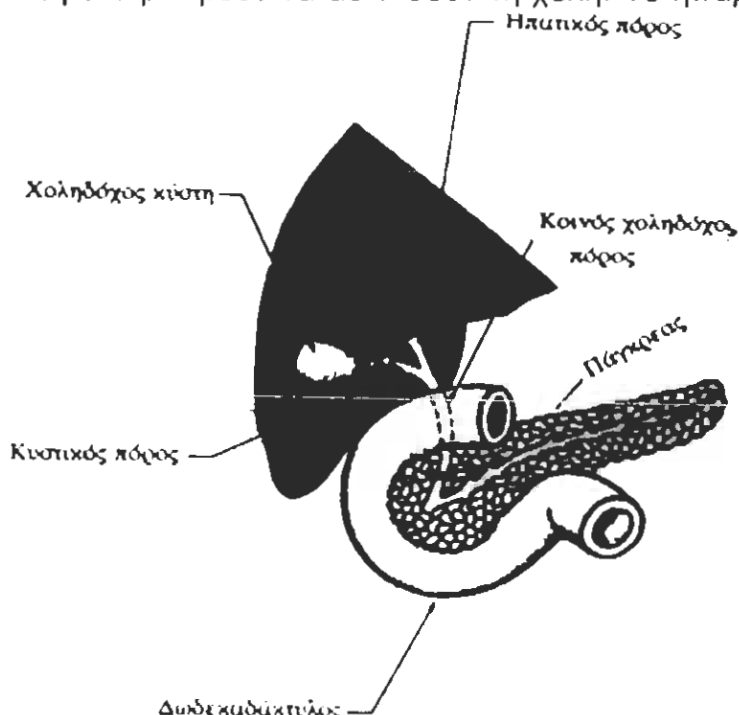
Το ήπαρ αποθηκεύει γλυκογόνο, μία μορφή γλυκόζης (υδατάνθρακας). Όταν το σώμα χρειάζεται περισσότερο σάκχαρο αίματος μεταβάλλει το γλυκογόνο σε γλυκόζη και το απελευθερώνει. Επιπλέον το ήπαρ επεξεργάζεται τις πρωτεΐνες από τα αμινοξέα και είτε καιει λίπη σαν καύσιμα είτε τα αποθηκεύει. Το ήπαρ εκτελεί βασικές λειτουργίες για την διατήρηση της ζωής και την παρασκευή ινωδογόνου, προθρομβίνης και άλλων ουσιών που απαιτούνται για την διαδικασία της πήξης του αίματος. Τα αντισώματα για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων ασθενειών παράγονται στο ήπαρ. Επίσης τοξίνες που απορροφούνται από το έντερο εγχύονται και λαμβάνονται από τα σώμα και κυκλοφορούν στο αίμα όπου καταλήγουν στο ήπαρ όπου στο μεγαλύτερο μέρος καθίστανται αβλαβή. Το ήπαρ επίσης έχει σημαντική αποθηκευτική περιοχή για το αίμα και τα σωματικά υγρά λόγω του μεγάλου μεγέθους του.

Το ήπαρ λαμβάνει το αίμα από δύο ξεχωριστά συστήματα. Από το αρτηριακό αίμα για δική του υποστήριξη και διατήρηση μέσω της ηπατικής αρτηρίας. Επίσης λαμβάνει αίμα από την πυλαία φλέβα που δίνει απορροφημένα συστατικά και άλλες ουσίες από τα κοιλιακά όργανα για επεξεργασία.

Η χοληδόχος κύστη είναι μικρός σάκος που βρίσκεται κολλημένος στην κάτω πλευρά του ήπατος. Ο μόνος σκοπός της είναι η περιεκτικότητα και αποθήκευση χολής. Όταν το σώμα χρειάζεται χολή για να χωνέψει την τροφή,

η χοληδόχος κύστη απελευθερώνει υγρό για να ενισχύσει αυτό που έχει ήδη παραχθεί από το ήπαρ. Η χολή είναι πικρή και πρασινοκίτρινη σε χρώμα. Η χοληδόχος κύστη, αδειάζει το περιεχόμενό της μέσω του κυστικού πόρου. Ο κυστικός πόρος από την χοληδόχο κύστη με τον ηπατικό πόρο από το ήπαρ συνδυάζονται για να σχηματίσουν τον κοινό χοληδόχο πόρο. Αυτός ο συνδυαζόμενος αγωγός αδειάζει την χολή κατευθείαν στο δωδεκαδάκτυλο και έτσι προστίθεται στους χυμούς κατά την διάρκεια της πεπτικής διαδικασίας. Το δωδεκαδάκτυλο είναι πολύ σημαντικό τμήμα του πεπτικού συστήματος. Όχι μόνο λαμβάνει τους χυμούς από το στομάχι και την χολή από το ήπαρ και την χοληδόχο κύστη αλλά όπως θα δούμε σύντομα λαμβάνει και τον παγκρεατικό χυμό από το πάγκρεας.

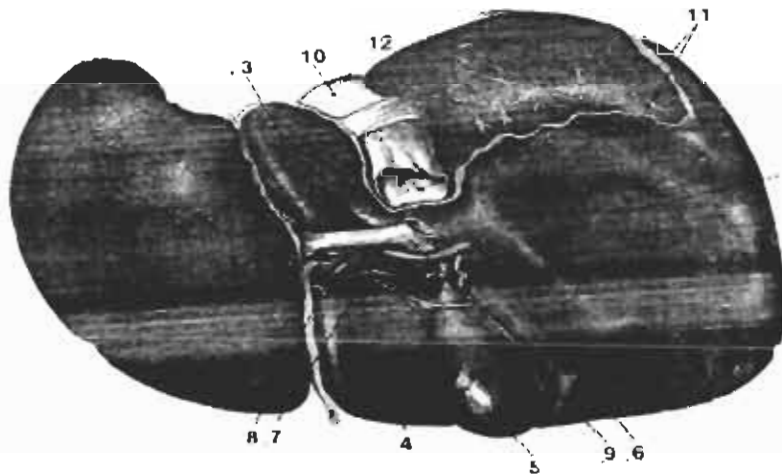
Εμπόδια του χοληδόχου πόρου από χολολιθίαση δεν είναι ασυνήθιστο. Η χολή περιέχει συγκεκριμένα μεταλλικά άλατα που γίνονται κρύσταλλοι δηλαδή πέτρες στην χοληδόχο κύστη που προκαλείται ίσως από φτωχή παροχέτευση ή παρατεταμένη αποθήκευση. Συχνά οι πέτρες αποβάλλονται μέσα στον κυστικό πόρο προκαλώντας πόνο, ανεπαρκή εφοδιασμό χολής και συχνά απαιτώντας χειρουργική αφαίρεση. Εάν η πέτρα φτάσει στον κοινό χοληδόχο πόρο συμβαίνει μια πολύ πιο σοβαρή κατάσταση. Τώρα ούτε το ήπαρ ούτε η χοληδόχος κύστη δεν μπορούν να αδειάσουν τη χολή. Το ήπαρ διατηρεί την παραγωγή του αλλά η χολή απορροφάται από το αίμα παράγοντας κίτρινο χρώμα στο σκληρό χιτώνα, στον βλεννογόνο και στην επιδερμίδα γνωστά σαν ίκτερο. Η χοληδόχος κύστη μπορεί να μολυνθεί ή να γεμίσει με πέτρες και να καταστεί μη λειτουργική. Οι περιοδικοί κολικοί της χολής συνήθως απαιτούν χολοκυστεκτομή, δηλαδή χειρουργική αφαίρεση. Ο



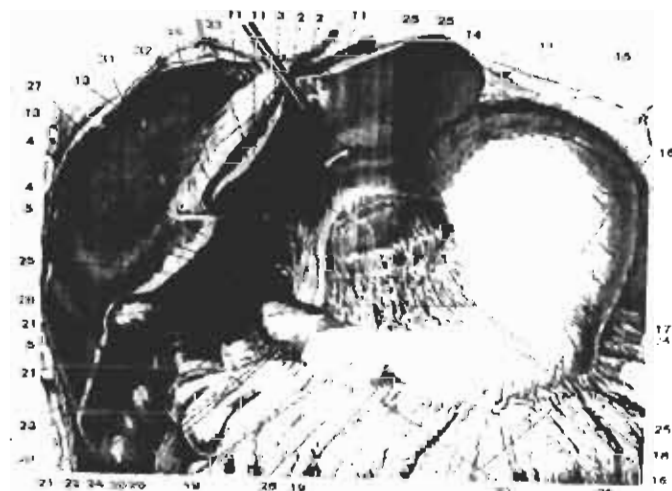
ηπατικός πόρος και ο κοινός χοληδόχος πόρος παραμένουν όμως, για να λειτουργεί το ήπαρ.

Μια νέα χειρουργική διαδικασία στην αφαίρεση των λίθων της χολή έφερε επανάσταση στον τρόπο με τον οποίο αφαιρούνται οι πέτρες. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την χρήση τριών λαπαροσκοπίων που μπαίνουν στην κοιλιά. Το ένα χρησιμεύει ως φακός, το άλλο εφοδιάζει αέρα για να χειριστούμε τους ιστούς και το άλλο είναι εκείνο μέσα από το οποίο εκτελείται η διαδικασία.

Η χοληδόχος κύστη και το περιεχόμενό της εάν υπάρχει τέμνονται και αφαιρούνται. Μετά την χειρουργική χρειάζονται λίγα μόνο ράμματα για να κλείσουν τα μικρά κοιλιακά ανοίγματα. Προηγούμενα η χειρουργική επέμβαση επέφερε μακρά τομή στο κάτω δεξιό μέρος της κοιλιάς και μια ιδιαίτερα επώδυνη μετεγχειρητική περίοδο. Η νέα μέθοδος μείωσε την περίοδο ανάρρωσης σε δύο εβδομάδες από έξι που ήταν πριν.



1. Αιτίων κίβητος και σπληνός
2. Ηπατικός πόρος, τοίχος, τριχοειδής
3. Χοληδόχος κύστη
4. Κοινός χοληδόχος πόρος
5. Χοληδόχος κύστη
6. Κοινός χοληδόχος πόρος
7. Χοληδόχος κύστη
8. Κοινός χοληδόχος πόρος
9. Χοληδόχος κύστη
10. Κοινός χοληδόχος πόρος
11. Χοληδόχος κύστη
12. Κοινός χοληδόχος πόρος
13. Χοληδόχος κύστη
14. Κοινός χοληδόχος πόρος
15. Χοληδόχος κύστη





Το ήπαρ παίζει δύο ζωτικής σημασίας ρόλους: παράγει νέες χημικές ουσίες και εξουδετερώνει τα δηλητήρια και τις άχρηστες ουσίες.

Κάθε σταγόνα αίματος που έρχεται από τα έντερα και το οποίο περιέχει όλα τα θρεπτικά συστατικά από τις τροφές που τρώμε, περνάει οπωσδήποτε από το ήπαρ. Με άλλα λόγια, το αίμα μπορεί να επιστρέψει στην καρδιά και τους πνεύμονες από το στομάχι αφού πρώτα περάσει από ένα σύστημα φλεβών που διαθέτει το ήπαρ και είναι γνωστό σαν πυλαίο σύστημα.

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος και ζυγίζει από 1,36 μέχρι 1,81 κιλά. Βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα, ενώ τα κάτω πλευρά το προστατεύουν από ενδεχόμενους τραυματισμούς. Διαθέτει δύο λοβούς, τον αριστερό και το δεξιό. Ο δεξιός είναι μεγαλύτερος και καταλαμβάνει ολόκληρο το δεξιό πάνω μέρος της κοιλιακής χώρας. Ο αριστερός λοβός είναι μικρότερος και φτάνει μέχρι τη μέση της αριστερής πλευράς.

Λειτουργίες

Όπως συμβαίνει και με όλα τα άλλα μέρη του σώματος, τα κύτταρα είναι αυτά που εργάζονται πραγματικά για να διατηρηθούν οι διαδικασίες της ζωής.

Η ιατρική επιστήμη έχει ονομάσει ηπατοκύτταρα τα «δημιουργικά» κύτταρα του συκωτιού. Αυτά είναι εξειδικευμένα και μπορούν να διαχειρίζονται τις βασικές ουσίες με τις οποίες διατηρείται στη ζωή ο οργανισμός μας: τις πρωτεΐνες, τους υδατάνθρακες και τα λίπη.

Επεξεργασία των πρωτεϊνών: Οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητες για την ανανέωση και τη δημιουργία κύτταρων σε όλα τα μέρη του σώματος, για το σχηματισμό ορμονών, των «χημικών αγγελιαφόρων» του σώματος και την παραγωγή ενζύμων.

Οι πρωτεΐνες που καταναλώνουμε είναι φυτικής και ζωικής προέλευσης. Από τις «ανεπεξεργαστες» πρωτεΐνες το ήπαρ πρέπει να δημιουργήσει πρωτεΐνες αποδεκτές από τον οργανισμό, με το να τις διασπάσει αρχικά και στη συνέχεια με το να τις ξαναφτιάξει.

Η διαδικασία αυτή ονομάζεται σύνθεση και σημαίνει ότι οι ανεπεξεργαστες πρωτεΐνες που λαμβάνονται ή απορροφώνται από το αίμα, διοχετεύονται μέσω της πυλαίας φλέβας στα ηπατοκύτταρα, υφίστανται τη διαδικασία της σύνθεσης από τα ένζυμα του συκωτιού και στη συνέχεια

παραδίδονται με τη νέα τους μορφή. Οι άχρηστες ουσίες όμως δεν επανέρχονται στη κυκλοφορία του αίματος.

Επεξεργασία των υδατανθράκων: οι υδατάνθρακες είναι η μεγαλύτερη κατηγορία χημικών ουσιών που αποτελούνται από τρία άτομα που είναι βασικά συστατικά της ζώσας ύλης: άνθρακας, υδρογόνο και οξυγόνο.

Συναντώνται πιο συχνά στις σακχαρώδεις ή αμυλώδεις τροφές και τα χρειαζόμαστε για ενέργεια. Οι μύες του σώματος και η κυριολεξία σάκχαρα ή ουσίες που μοιάζουν με σάκχαρα όποτε εργάζονται. Η διαδικασία αυτή υποβοηθείται από το οξυγόνο. Το συκώτι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μετατροπή αυτής της καύσιμης ύλης σε μορφή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Αυτό γίνεται με τη μετατροπή των υδατανθράκων σε δύο μορφές που πλησιάζουν πολύ τη γνήσια ζάχαρη. Η μια μορφή είναι η γλυκόζη ή «άμεση ενέργεια». Η άλλη είναι ενέργεια που μπορεί να αποθηκευτεί και είναι μια ουσία όμοια με τη γλυκόζη που ονομάζεται γλυκογόνο. Η έλλειψη σακχάρων προκαλεί άμεσα βλάβες στον εγκέφαλο. Γι' αυτό η στάθμη των σακχάρων στο αίμα πρέπει να διατηρείται μέσα σε συγκεκριμένα επίπεδα. Τα αποθέματα σακχάρων είναι απαραίτητα για να τα χρησιμοποιήσουμε όταν τα χρειαζόμαστε, όπως στην περίπτωση ξαφνικής και έντονης δραστηριότητας ή σε περίπτωση ασιτίας. Κατ' ανάλογο τρόπο, όταν η ποσότητα σακχάρων που υπάρχει στο αίμα είναι μεγάλη, τότε παρεμβαίνει μια ορμόνη που παράγεται από το συκώτι και η οποία το μετατρέπει σε γλυκογόνο.

Η μετατροπή των λιπών: Και τα λίπη είναι απαραίτητα στον οργανισμό μας. Το συκώτι τα μετατρέπει έτσι ώστε να μπορούν να σχηματίσουν ή να ανανεώσουν τον υπάρχοντα λιπώδη ιστό ο οποίος συνήθως βρίσκεται κάτω από το δέρμα μας και λειτουργεί σαν μονωτικό υλικό και σαν απορροφητής κραδασμών. Το λίπος είναι μια ακόμη μορφή αποθήκευσης ενέργειας.

Απομάκρυνση των άχρηστων ουσιών: οι εσωτερική επένδυση των φλεβών του συκωτιού αποτελείται από πολύ εξειδικευμένα κύτταρα, τα γνωστά σαν κύτταρα κούπφερ, τα οποία καθαρίζουν τα αίμα από τις άχρηστες ουσίες, όπως είναι τα βακτηρίδια. Τα κύτταρα αυτά «ξεριζώνουν» και τα περιττά ερυθρά αιμοσφαίρια (το σώμα μας πάντα παράγει περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια από πόσα χρειάζονται) και τα παραδίδουν στα ηπατοκύτταρα για περαιτέρω επεξεργασία.

Από όλες τις πηγές που προαναφέρθηκαν – το αίμα, οι πρωτεΐνες, τα λίπη και σε μικρότερη έκταση οι υδατάνθρακες – τα παραπροϊόντα παράγονται κατά τη διάρκεια της εκ νέου κατασκευής που συνεχίζεται στα ηπατοκύτταρα. Μερικά, όπως είναι η αμμωνία (παράγεται κατά τη διάρκεια της διάσπασης των πρωτεϊνών) είναι δηλητηριώδη και τα κύτταρα του συκωτιού τα εξουδετερώνουν, διοχετεύοντας την ακίνδυνη άχρηστη ουσία, την ουρία και πάλι στην κυκλοφορία του αίματος. Τα λίπη και οι άχρηστες ουσίες του αίματος μετατρέπονται σε χολή.

Το ίδιο ισχύει και στα πραγματικά δηλητήρια που καταναλώνουμε – όπως είναι το αλκοόλ – και τα φάρμακα. Αν κάποιο φάρμακο έχει παρατεταμένες επιπτώσεις χρειάζεται είτε να έχει αντοχή απέναντι στα ένζυμα του συκωτιού ή να αποφεύγει τελείως την επαφή του με το συκώτι.

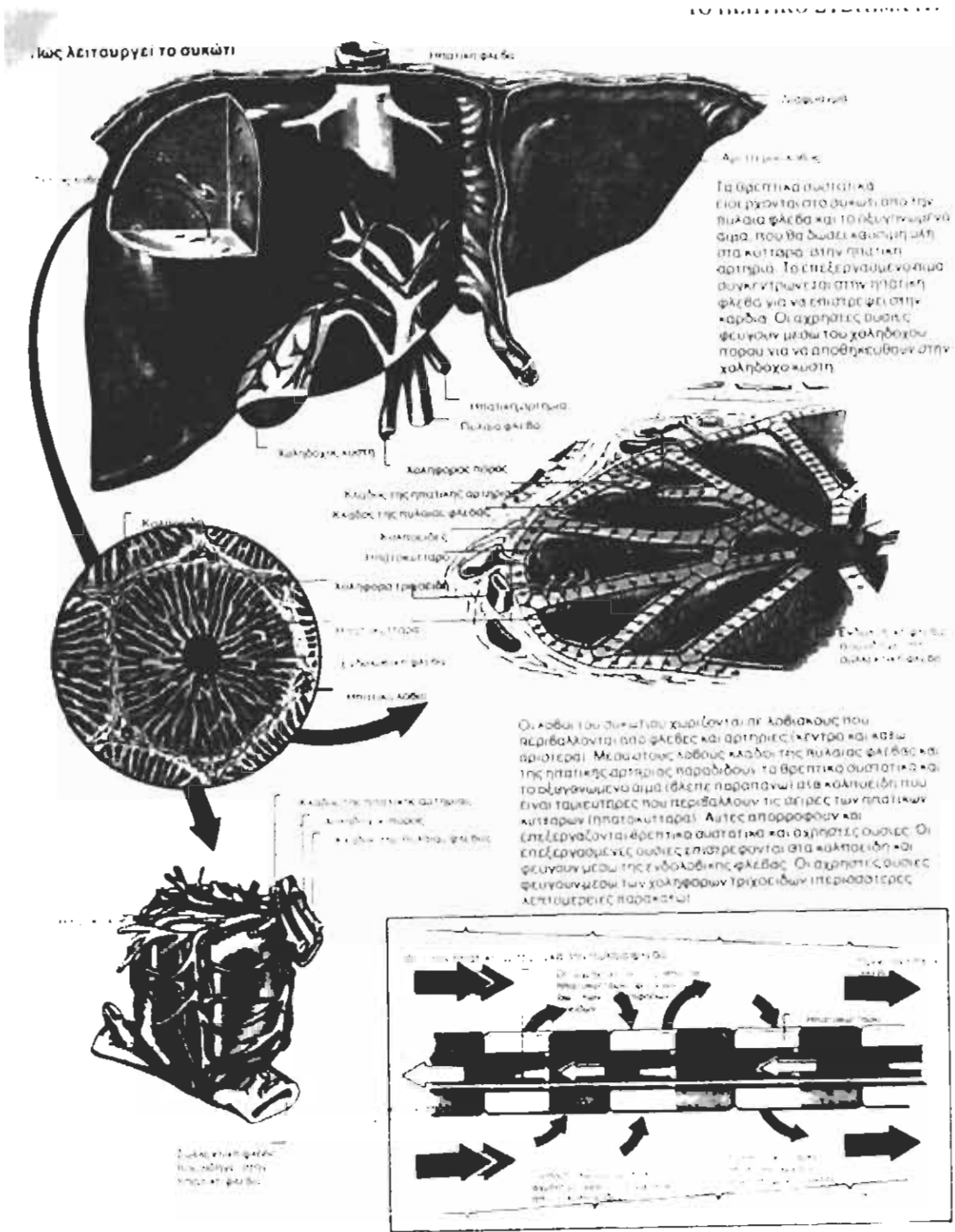
Οι κετόνες

Χρειαζόμαστε μια συνεχή παροχή γλυκόζης στο αίμα για να γίνουν όλες οι λειτουργίες του σώματος και για να εφοδιαστούν οι ιστοί με ενέργεια. Όταν η λαμβανόμενη ποσότητα γλυκόζης είναι μικρή όπως για παράδειγμα συμβαίνει όταν κάνουμε δίαιτα τότε διασπώνται πρωτεΐνες και υδατάνθρακες για να παράγεται περισσότερη γλυκόζη. Επειδή όμως όλα τα αποθέματα της πρωτεΐνης (κυρίως μυϊκής) θα εξαντληθούν γρήγορα, πολλοί ιστοί προτιμούν να χρησιμοποιούν σαν εναλλακτική καύσιμη ύλη τα προϊόντα που προκύπτουν από τη διάσπαση των λιπών. Τα προϊόντα αυτά λέγονται κετόνες.

Τρία είναι τα είδη των κετονών: δύο κετονικά σώματα (ακετο-ακετικό οξύ και βήτα-υδροξυλικό – βουτυρικό οξύ) και η ακετόνη. Η ακετόνη, η οποία είναι υποπροϊόν της διάσπασης των λιπών, παράγεται ταυτόχρονα με τα κετονικά σώματα αλλά δεν είναι χρήσιμη. Τα κετονικά σώματα, όμως, χρησιμοποιούνται εύκολα σαν μια πηγή ενέργειας.

Όταν η ποσότητα γλυκόζης είναι μικρή, τότε παράγονται κετόνες και μεταφέρονται με το αίμα από τους λιπαρούς ιστούς στο συκώτι, όπου σχηματίζονται τα κετονικά σώματα. Στη συνέχεια διοχετεύονται οι κετόνες μέσα στο αίμα για να απορροφηθούν και να χρησιμοποιηθούν σαν ενέργεια από τους μύες, την καρδιά, τον εγκέφαλο και πολλούς άλλους ιστούς.

Στην υγεία και στην αρρώστια



Οι κετόνες δεν εμφανίζονται στο αίμα παρά μόνο όταν περάσουν αρκετές ώρες αφότου φάγαμε ένα εξισορροπημένο γεύμα. Το πρωί που ξυπνάμε οι περισσότεροι έχουμε στον οργανισμό μας αρκετές κετόνες είτε στα ούρα είτε στο αίμα μας. Την περισσότερη ενέργεια που χρειάζεται για το πρωινό μας τζόκινγκ θα τη δώσουν στους μύες μας αυτές οι κετόνες οι οποίες εξαφανίζονται από το αίμα μας μετά από ένα καλό πρόγευμα.

Όταν κάνουμε δίαιτα για να αδυνατίσουμε, παρουσιάζεται στο σώμα μας μια μέτρια ποσότητα κετονών.

Κετόνες εμφανίζονται και στις γυναίκες κατά την ώρα του τοκετού. Όμως η μεγάλη ποσότητα κετονών στο αίμα ενδεχομένως να καθυστερήσει την πρόοδο του τοκετού επειδή περιορίζουν την ικανότητα της μήτρας να συσπάται σωστά. Γι' αυτό χορηγείται στην επίτοκο γλυκόζη με ενδοφλέβιο ορό που αποτρέπει το σχηματισμό κετόνης στο σώμα.

Όταν η ποσότητα της γλυκόζης είναι μικρή, τότε διασπώνται λιπώδεις ιστοί, μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα και μεταφέρονται με το αίμα στο συκώτι όπου σχηματίζονται τα σώματα κετόνης.

Το συκώτι έχει την καταπληκτική ιδιότητα της αυτό-ανανέωσης. Μέσα σε διάστημα μερικών εβδομάδων μπορεί να αντικατασταθεί ολόκληρος λοβός που αφαιρέθηκε με χειρουργική επέμβαση. Όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ρυθμός καταστροφής των ηπατικών κυττάρων είναι πιο γρήγορος από το ρυθμό αντικατάστασης τους και αυτό οδηγεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια.

Το αποτέλεσμα της ηπατικής ανεπάρκειας είναι ευκολονόητο αν αναλογιστεί κανείς τις λειτουργίες που εκτελεί το συκώτι.

Το πεπτικό σύστημα

Η χολή

Η χολή είναι ένα παχύ, πικρό, κίτρινο ή πρασινωπό υγρό που παράγεται στο συκώτι και αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη. Εκκρίνεται από τη χοληδόχο κύστη μέσα στο λεπτό έντερο μόλις γίνει απαραίτητα για την πέψη των λιπών.

Επίσης αποτελεί ένα μέρος του συστήματος απέκκρισης ή απομάκρυνσης των άχρηστων ουσιών του σώματος γιατί περιέχει τα υπολείμματα των φθαρμένων αιμοσφαιρίων.

Καθημερινά το συκώτι παράγει περίπου ένα λίτρο χολής. Παρόλο που πάνω από το 95% του συνολικού της βάρους είναι νερό, περιέχει ένα ευρύ φάσμα χημικών ουσιών μεταξύ των οποίων είναι άλατα της χολής, μεταλλικά άλατα, χοληστερόλη και χρωστικές ουσίες της χολής οι οποίες της δίνουν το χαρακτηριστικό χρώμα.

Παράγεται συνεχώς και σε μικρές ποσότητες από όλα τα κύτταρα του συκωτιού. Καθώς ρέει από τα κύτταρα, συλλέγεται σε μικροσκοπικά κανάλια

που υπάρχουν ανάμεσα σε ομάδες ηπατικών κυττάρων που ονομάζονται χοληφόροι πόροι και οι οποίοι αδειάζουν το περιεχόμενό τους στους αγωγούς της χολής που βρίσκονται ανάμεσα στους λοβούς ή τα προεξέχοντα τμήματα του συκωτιού.

Από τους αγωγούς της χολής η χολή χύνεται στους σωλήνες εξόδου που είναι γνωστοί με το όνομα ηπατικοί πόροι. Η χολή, αν δεν χρειάζεται άμεσα για την πέψη, οδεύει κατευθείαν στη χοληδόχο κύστη, τον ειδικό σάκο αποθήκευσης της που βρίσκεται κάτω από το συκώτι.

Η χολή παραμένει στη χοληδόχο κύστη μέχρι να λάβει το κατάλληλο μήνυμα για να παίξει το ρόλο της στη διαδικασία της πέψης. Μόλις η τροφή – και ειδικότερα κάθε λιπαρή τροφή – μπει στο δωδεκαδάκτυλο (το πρώτο τμήμα των εντέρων) από το στομάχι, το δωδεκαδάκτυλο παράγει μια ορμόνη που ονομάζεται χολοκυστοκινίνη.

Η ορμόνη αυτή μεταφέρεται με το αίμα στη χοληδόχο κύστη και αναγκάζει τα τοιχώματά της να συσταθούν και να ωθήσουν χολή προς τα έξω. Στη συνέχεια η χολή περνάει από έναν άλλο σωλήνα, τον χοληφόρο πόρο και μέσα από ένα στενό άνοιγμα, τον Σφιγκτήρα του Όντι, που της επιτρέπει να εισέλθει στο λεπτό έντερο.

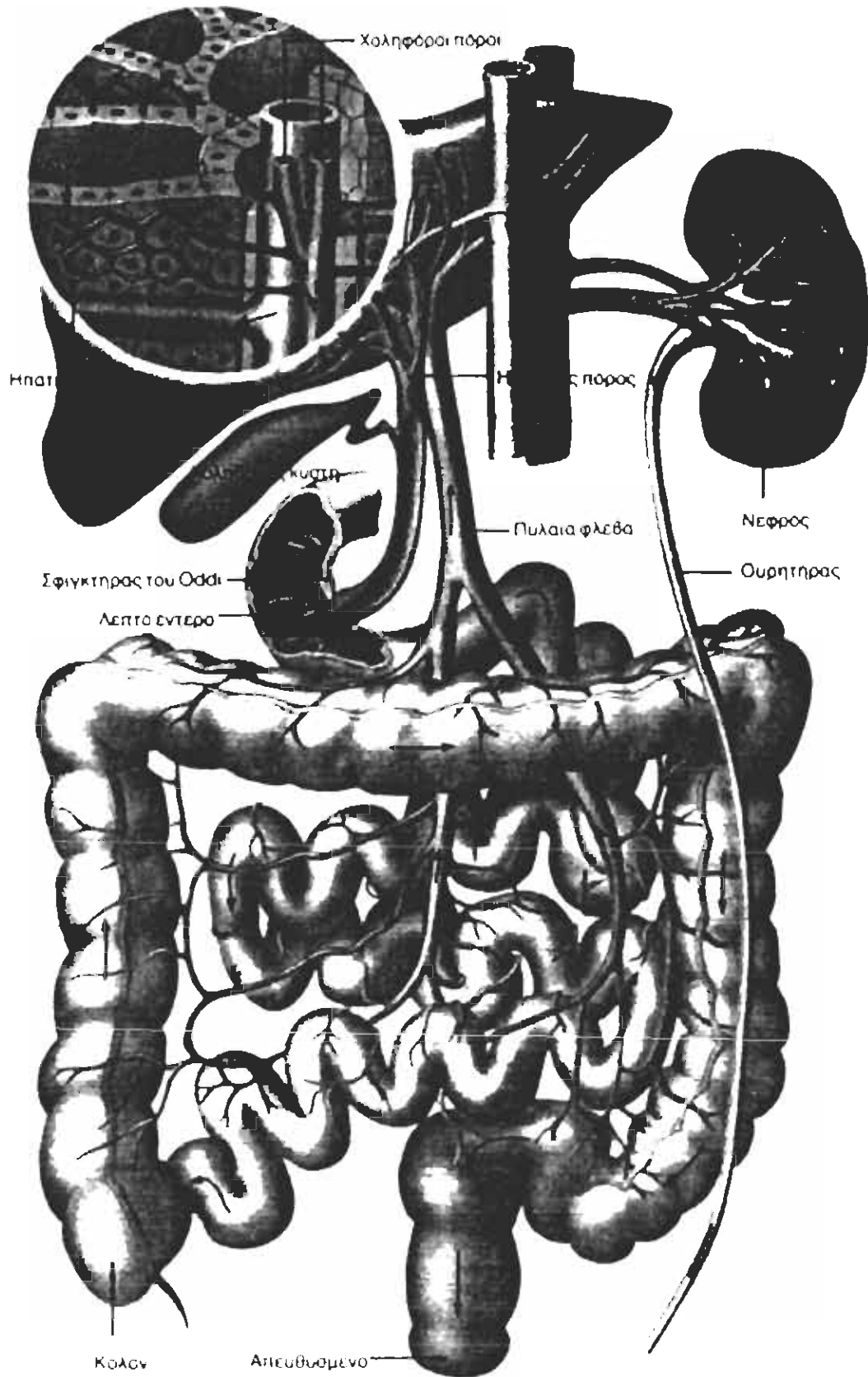
Η δράση της χολής

Στη συνέχεια τα μεταλλικά άλατα της χολής, μεταξύ των οποίων και τα δισανθρακικά, εξουδετερώνουν την οξύτητα της μερικώς χωνεμένης τροφής στο στομάχι. Τα άλατα της χολής, τα οποία είναι χημικές ουσίες γλυκοχονικό νάτριο και ταυροχολικό νάτριο, διασπούν τα λίπη για να είναι σε θέση οι πεπτικές χημικές ουσίες να αρχίσουν τη δουλειά τους.

Εκτός από αυτή τη δράση που θυμίζει απορρυπαντικό, τα άλατα της χολής πιστεύεται ότι λειτουργούν και σα – πορθμεία - σε άλλο κατώτερο σημείο των εντέρων, δίνοντας τη δυνατότητα στα χωνεμένα λίπη να διαπεράσουν τα εντερικά τοιχώματα. Επίσης είναι φορείς των βιταμινών A, D, E και K.

Το σώμα χρησιμοποιεί πολύ συντηρητικά τα άλατα της χολής. Μετά τη χρησιμοποίησή τους δεν καταστρέφονται. Αντίθετα, το 80 – 90% του συνόλου τους μεταφέρεται στο συκώτι με τη βοήθεια του αίματος όπου και δίνουν το έναυσμα για την έκκριση περισσότερης χολής και χρησιμοποιούνται ξανά από τον οργανισμό³.

Η κυκλοφορία της χολής



Το χρώμα της χολής

Η χολή παίρνει το χρώμα της από τη χρωστική ουσία χολερυθρίνη. Μία από τις πολλές δουλειές που κάνει το συκώτι είναι να διασπά τα φθαρμένα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Όταν γίνεται αυτό, η κόκκινη χρωστική ουσία, αιμοσφαιρίνη, που υπάρχει στα κύτταρα διασπάται χημικά και σχηματίζει την πράσινη χρωστική ουσία χολοπρασίνη η οποία γρήγορα μετατρέπεται σε κιτρινο – πράσινη χολερυθρίνη.

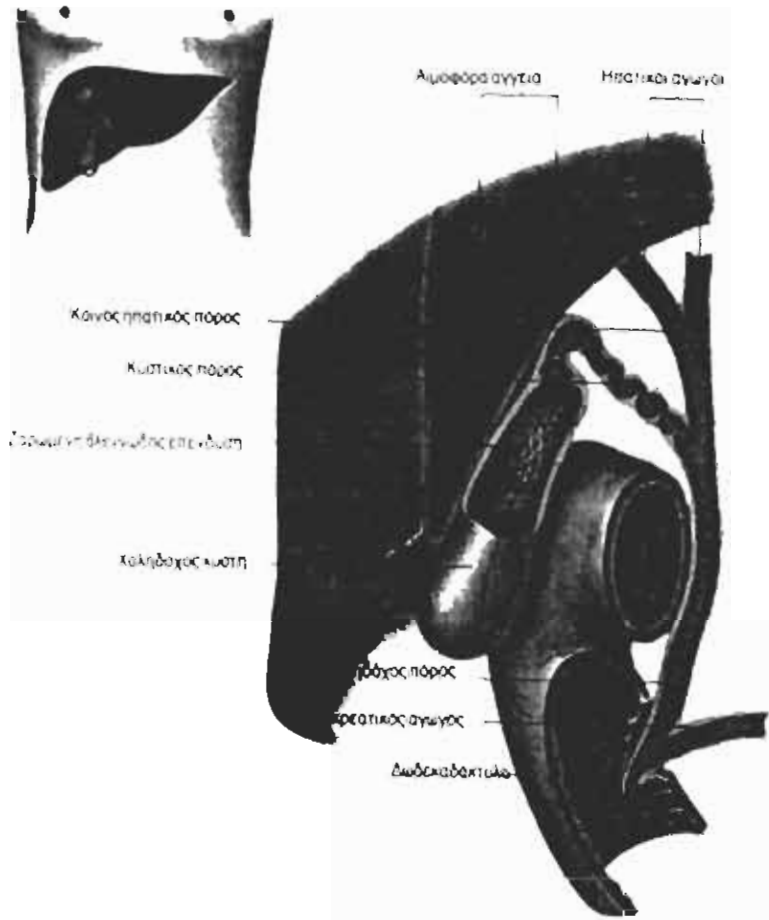
Η πρασινωπή απόχρωση της χολής οφείλεται στα υπολείμματα της χολοπρασίνης που δεν έχει μετατραπεί.

Η χολερυθρίνη εκτός από τον χρωματισμό της χολής βοηθάει και στη μερική απομάκρυνση της οσμής των περιττωμάτων και παρακινεί τα έντερα για να λειτουργούν σωστά.

Στο χρώμα της χολής οφείλεται μερικώς το κιτρινο χρώμα των ούρων. Όταν η χολερυθρίνη βρίσκεται στα έντερα δέχεται την επίθεση των βακτηριδίων που βρίσκονται μόνιμα εκεί και μετατρέπεται σε μια χημική ουσία που λέγεται ουροχολινογόνο κι η οποία μεταφέρεται στα νεφρά και απελευθερώνεται στα ούρα.

Όταν υπάρχει κάποιο πρόβλημα στο συκώτι ή στη χοληδόχο κύστη, η χολερυθρίνη έχει μια τάση να συσσωρεύεται στο αίμα και στο δέρμα και το λευκό μέρος των ματιών γίνεται κιτρινο.

Η θέση της χοληδόχου κύστης



Επίσης, επειδή η ποσότητα της χολής που φτάνει στα έντερα είναι πολύ μικρή, το χρώμα των περιττωμάτων μπορεί να είναι γκριζοκίτρινο³.

Παθοφυσιολογία ήπατος, χοληφόρων

A. Μεταβολισμός υδατανθράκων

Το ήπαρ παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Θεωρείται το βασικότερο όργανο που προλαμβάνει την πτώση του σακχάρου στο αίμα στις περιόδους ασιτίας.

Οι βασικές λειτουργίες του ήπατος όσον αφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων μπορεί να διαιρεθούν σε:

1. Λειτουργίες παραγωγής γλυκόζης, εδώ περιλαμβάνονται η μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη (γλυκογονόλυση) και η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές ουσίες (γλυκονεογένεση).
2. Λειτουργίες αποθήκευσης γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογονογένεση) και
3. Μεταβολισμός των υπόλοιπων εξόδων (κυρίως φρουκτόζης).

Εδώ θα πρέπει να αναφερθούμε στο τι συμβαίνει με το μεταβολισμό των υδατανθράκων στα φυσιολογικά άτομα και τι διαταραχές του μεταβολισμού παρατηρούνται σε άτομα με ηπατική βλάβη.

Έτσι λοιπόν αναλυτικότερα:

1. Φυσιολογικά άτομα. 1) Σε κατάσταση νηστείας η τιμή γλυκόζης του αίματος παραμένει σταθερή γιατί το ήπαρ παράγει γλυκόζη ή με γλυκογονόλυση από την οποία προκύπτει το 75% της απελευθερούμενης γλυκόζης ή με γλυκονεογένεση. Συνολικά το ήπαρ περιέχει 70 – 80 gr. γλυκογόνου. Μετά από 18-24 ώρες νηστείας το γλυκογόνο εξαντλείται με γλυκογονόλυση και η γλυκόζη παράγεται με γλυκονεογένεση. Οι πρόδρομες ουσίες για γλυκονεογένεση είναι: το γαλακτικό οξύ, το πυροσταφυλικό οξύ, η αλανίνη και η γλυκερόλη. 2) Μετά από αίτηση τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος παραμένουν σχετικά σταθερά γιατί το ήπαρ, αφ' ενός μετατρέπει ένα μεγάλο ποσοστό της απορροφούμενης γλυκόζης και φρουκτόζης σε γλυκογόνο, αφ' ετέρου σταματάει η παραγωγή γλυκόζης από γλυκογονόλυση.

2. Άτομα με ηπατική βλάβη. 1) Σε κατάσταση νηστείας σπάνια παρατηρείται υπογλυκαιμία: Η πρώτη είναι ότι το ήπαρ αδυνατεί να διατηρήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, τότε μόνον, όταν η λειτουργικότητά του μειωθεί κάτω από 20%. Η δεύτερη είναι ότι τα νεφρά έχουν μεγάλη ικανότητα για γλυκονεογένεση.

Υπογλυκαιμία γενικά συμβαίνει σε οξείες κεραυνοβόλες παθήσεις του ήπαρ όπως επίσης και σε σπάνιες περιπτώσεις αρρώστων με κίρρωση του ήπατος ή καρκίνωμα του ήπατος.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τα νοσήματα του ήπατος που προκαλούν υπογλυκαιμία.

Νοσήματα ήπατος που προκαλούν υπογλυκαιμία

Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα

Πρωτοπαθές καρκίνωμα ήπατος

Μεταστατικό καρκίνωμα ήπατος

Κίρρωση ήπατος

Χολαγγειίτιδα

Παθητική συμφόρηση ήπατος

Τοξικά αίτια π.χ. χλωροφόρμιο, Παρακεταμόλη, Οινόπνευμα

Τα πιθανά αίτια ηπατογενούς υπογλυκαιμίας είναι: α) μειωμένη σύνθεση και καταβολισμός του γλυκογόνου και β) μειωμένη γλυκονεογένεση. Στο πρωτοπαθές καρκίνωμα του ήπατος η υπογλυκαιμία μπορεί να οφείλεται και σε παραγωγή ουσιών με δράση ινσουλίνης.

2) Μετά από σίτιση στα φυσιολογικά άτομα, τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος παραμένουν σχετικά σταθερά. Σε άτομα όμως με παθήσεις του ήπατος παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η υπεργλυκαιμία συχνά συνοδεύεται και από αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στις περιόδους νηστείας ή μετά από γεύμα. Αυτό εξηγείται ή γιατί υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη ή από μειωμένο καταβολισμό ή και αυξημένη έκκριση ινσουλίνης.

Στον πίνακα 11-2 αναφέρονται τα πιθανά αίτια που προκαλούν υπεργλυκαιμία σε νοσήματα του ήπατος

Πίνακας. Πιθανά αίτια που προκαλούν υπεργλυκαιμία σε νοσήματα του ήπατος

Ανεπάρκεια καλίου

Μειωμένη έκκριση ινσουλίνης

Μείωση ηπατικού παρεγχύματος

Πυλαισοσυστηματική διαφυγή αίματος

Μειωμένη ικανότητα αποθήκευσης και σύνθεσης γλυκογόνου

Αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης, κορτιζόλης, αυξητικής ορμόνης

B. Μεταβολισμός λιπιδίων – λιποπρωτεϊνών

Τα κυριότερα λιπίδια που κυκλοφορούν στο πλάσμα είναι: η ελεύθερη χοληστερόλη, οι εστέρες της χοληστερόλης, τα φωσφολιπίδια και τα τριγλυκερίδια.

Επειδή τα λιπίδια είναι αδιάλυτα στο νερό, κυκλοφορούν στο πλάσμα με τη μορφή συμπλεγμάτων λιπιδίου – πρωτεΐνης που ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Με τη βοήθεια υπερφυγόκεντρου οι λιποπρωτεΐνες κατατάσσονται σε λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), χαμηλής πυκνότητας (LDL), υψηλής πυκνότητας (HDL) και σε χυλομικρά που επιπλέουν. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από πυρήνα που περιέχει τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης και από περίβλημα που περιέχει πρωτεΐνη (αποπρωτεΐνη), φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη.

Τα τριγλυκερίδια συντίθενται από τα λιπαρά οξέα και αποτελούν τη μορφή με την οποία αποθηκεύονται στον οργανισμό. Τα λιπαρά οξέα μπορεί να προέρχονται είτε από τη διάσπαση των τροφών στο έντερο ή από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού. Αποτελούν δε την κύρια μεταβολική πηγή ενέργειας.

Το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων με τρεις τρόπους: α) με οξείδωση των λιπαρών οξέων και παραγωγή κετονοσωμάτων των λιπαρών οξέων και παραγωγή κετονοσωμάτων ή Co_2 , β) με παραγωγή λιπαρών οξέων από περίσσεια γλυκόζης ή αμινοξέων και γ) με παραγωγή (σύνθεση) τριγλυκεριδίων, φωσφολιπιδίων.

Η χοληστερόλη συντίθεται από όλα τα κύτταρα του οργανισμού αλλά κατ' εξοχήν από τα ηπατοκύτταρα. Μια πιθανή εξήγηση για την αυξημένη

αυτή παραγωγή χοληστερόλης, από τα ηπατοκύτταρα, είναι ότι χρειάζεται για τη σύνθεση και έκκριση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Οι λιποπρωτεΐνες συντίθενται και εκκρίνονται από το ήπαρ και το έντερο.

Σε παθήσεις του ήπατος είναι επόμενο να παρατηρούνται διαταραχές στα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Σαν τέτοιες διαταραχές αναφέρονται η αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα, σε καταστάσεις αποφρακτικών ίκτερων και κυρίως της ελεύθερης χοληστερόλης καθώς επίσης και αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Σε αποφρακτικούς ίκτερους επίσης ανευρίσκεται στο πλάσμα ορισμένων αρρώστων και μια παθολογική λιποπρωτεΐνη (λιποπρωτεΐνη – X). Η λιποπρωτεΐνη αυτή είναι πλούσια σε φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη, ενώ αντίθετα πολύ φτωχή (σχεδόν λείπουν) σε τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης.

Παθγένεια της λιπώδους εκφύλισης του ήπατος

Στη λιπώδη εκφύλιση του ήπατος παρατηρείται διαταραχή στη φυσιολογική σύνθεση και έκκριση τριγλυκεριδίων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη συνάθροιση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα.

Οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους μπορεί να προκύψει η αυξημένη αυτή εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα είναι: 1) αυξημένη κινητοποίηση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό ή αυξημένη παροχή με την τροφή, 2) αυξημένη σύνθεση λιπαρών οξέων, 3) μειωμένη οξειδωση λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια του ηπατοκυττάρου, 4) μειωμένη έκκριση τριγλυκεριδίων σαν αποτέλεσμα αναστολής στη σύνθεση αποπρωτεϊνών ή μη επαρκούς σύνθεσης αποπρωτεϊνών.

Οι κυριότερες καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται λιπώδης εκφύλιση του ήπατος είναι: ο αλκοολισμός, η κακή διατροφή, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κύηση, το σύνδρομο του Cushing και διάφορα φάρμακα ή χημικές ουσίες (π.χ. τετρακυκλίνες, CCl₄, φωσφόρος).

Γ. Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Αμινοξέα

Το ήπαρ αποτελεί το κυριότερο όργανο του ενδιάμεσου μεταβολισμού των αμινοξέων. Εκεί γίνεται απαμίνωση και/ή τρανσαμίνωση των αμινοξέων

καθώς και σύνθεση πρωτεϊνών από τα αμινοξέα. Τρανσαμίνωση είναι η μεταφορά μιας α-αμινοομάδας από ένα αμινοξύ (π.χ. ασπαραγινικό οξύ) σε ένα α-κετοξύ συνήθως το α-κετογλουταρικό οξύ. Απαμίνωση (οξειδωτική απαμίνωση) είναι η περαιτέρω διάσπαση των αμινοξέων μετά την τρενσαμίνωση προς αμμωνία (NH₃).

Η σύνθεση της λευκωματίνης στα πολυριβοσωμάτια των ηπατοκυττάρων φαίνεται ότι αρχίζει από τη σύνθεση μιας πρόδρομης ουσίας, της προλευκωματίνης. Η ικανότητα αυτή του ήπατος για σύνθεση λευκωματίνης αυξάνει όταν μειώνεται η κολλοειδωσμητική πίεση του πλάσματος.

Στο ήπαρ επίσης παράγονται και αρκετοί από τους παράγοντες της πήξης του αίματος όπως: Ινωδογόνο (I),μ προθρομβίνη (II) και οι παράγοντες V, VII, VIII, IX, X, XI, XII και XIII. Η σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX και X προϋποθέτει τη φυσιολογική απορρόφηση της λιποδιάλυτης βιταμίνης K. σε καταστάσεις όπου υπάρχει μεγάλη ηπατοκυτταρική καταστροφή τα επίπεδα στο πλάσμα των παραγόντων II, V, VII, IX και X είναι μειωμένα, ενώ είναι πολύ σπάνια να βρεθούν χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (I) εκτός αν συνυπάρχει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Άλλες πρωτεΐνες που συντίθενται στο ήπαρ είναι: η τρανσφερίνη (β-σφαιρίνη), η σερουλοπλασμίνη (α₂-σφαιρίνη), η α-1-αντιθρυψίνη (α₁-σφαιρίνη), η φερίνη (β-σφαιρίνη), η απτοσφαιρίνη (α₂-σφαιρίνη) οι λιποπρωτεΐνες (α₁-σφαιρίνη και β-σφαιρίνη), αιμοπηκτίνη (β-σφαιρίνη).

Σε βλάβες του ήπατος παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα ορισμένων πρωτεϊνών όπως: ινωδογόνου, απτοσφαιρινών, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, α-1-αντιθρυψίνης και άλλων α και β σφαιρίνων.

Δ. Μεταβολισμός φαρμάκων και ορμονών

Το ήπαρ είναι το κυριότερο όργανο, όπου γίνεται αδρανοποίηση πάρα πολλών εξωγενών ουσιών (τοξίνες ή φάρμακα) και ενδογενών ουσιών (π.χ. ορμόνες).

Ο μεταβολισμός (αδρανοποίηση) αυτών των ουσιών γίνεται στα μιτοχόνδρια, στο κυτταρόπλασμα (cytosol) και στο λείο ενδοπλασματικό

δίκτυο. Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο αποτελεί το σημείο όπου γίνεται ο μεταβολισμός των περισσοτέρων ουσιών.

Μεταξύ των ενζύμων του λείου ενδοπλασματικού δικτύου ή συστήματος μικροσωμάτων, που παίρνουν μέρος στο μεταβολισμό αυτών των ουσιών είναι το κυτόχρωμα P-450, τα ένζυμα της φλαβίνης, εστεράσες και τρανσφεράσες. Οι μεταβολικοί δρόμοι αδρανοποίησης των διαφόρων ουσιών μπορεί να ταξινομηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ο μεταβολισμός γίνεται με οξείδωση (κυτόχρωμα P-450), αναγωγή (ένζυμα φλαβίνης) και υδρόλυση (εστεράσες). Στη δεύτερη κατηγορία γίνεται κυρίως σύζευξη, μεθυλίωση ή ακετυλίωση. Οι αντιδράσεις αυτές γίνονται με τη βοήθεια διαφόρων τρανσφερασών. Μερικές από τις αντιδράσεις της δεύτερης κατηγορίας γίνονται στο κυτταρόπλασμα.

Καταβολισμός ορμονών

1. Κυρίως στο ήπαρ: Ινσουλίνη, Γλυκαγόνη, Αυξητική ορμόνη, Κορτικοστεροειδή, Οιστρογόνα, προγεστερόνη, Παραθορμόνη, Εντερικές ορμόνες.
2. Στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς: Ορμόνες θυροειδούς, αντιδιουρητική ορμόνη, ωχρονότροπος ορμόνη, τεστοστερόνη, αλδοστερόνη, ωκυτοκίνη, θυρεότροπος ορμόνη (TSH), ορμόνη που εκλύει TSH (TRH).

Καταβολισμός φαρμάκων

Τα περισσότερα φάρμακα αδρανοποιούνται ή μετατρέπονται στο ήπαρ σε μεταβολίτες που μπορεί να απεκκριθούν από τα χοληφόρα ή τα νεφρά. Υπάρχουν όμως φάρμακα που στη διάρκεια του καταβολισμού τους στο ήπαρ μετατρέπονται σε τοξικούς μεταβολίτες (π.χ. η παρακεταμόλη). Όπως επίσης υπάρχουν φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων στο ήπαρ. Για παράδειγμα η φαινοβαρβιτάλη προκαλεί επαγωγή των ενζύμων του λείου ενδοπλασματικού δικτύου με αποτέλεσμα την αυξημένη αδρανοποίηση άλλων ουσιών.

E. Μεταβολισμός χολερυθρίνης

1. Φυσιολογικές πηγές και σχηματισμός χολερυθρίνης

Η ημερήσια παραγωγή χολερυθρίνης κυμαίνεται από 250-350 mg. Το μεγαλύτερο ποσοστό της χολερυθρίνης (περίπου 70%) προέρχεται από τον καταβολισμό της αιμοσφαιρίνης των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (σπλήνας, ήπαρ, μυελός των οστών). Στο μεταβολισμό της αιμοσφαιρίνης το πρώτο βήμα είναι η αποδέσμευση και καταβολισμός της σφαιρίνης. Στη συνέχεια γίνεται οξειδωση του σιδηροπρωτοπορφυρινικού δακτυλίου από την οξυγέναση του αίματος με αποτέλεσμα την παραγωγή χολοπρασίνης. Εδώ θα δράσει η αναγωγάση της χολοπρασίνης με αποτέλεσμα παραγωγή χολερυθρίνης. Το υπόλοιπο 20-30% της χολερυθρίνης προέρχεται 1) από τον καταβολισμό διαφόρων πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη (μυοσφαιρίνη) ή ενζύμων που περιέχουν αίμη (μιτοχονδριακά ή μικροσωματικά κυτοχρώματα) και κυρίως ενζύμων του ήπατος, που είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνα για αυτό το 20-30% της χολερυθρίνης και 2) από την πρώιμη καταστροφή ερυθροκυττάρων είτε στο μυελό των οστών ή αμέσως μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία.

2. Μεταβολισμός χολερυθρίνης στο έντερο

Η απορρόφηση της συνδεμένης χολερυθρίνης στη χοληδόχο κύστη και το έντερο είναι μηδαμινή, επειδή έχει μεγάλο μοριακό βάρος και εμφανίζει πολικότητα. Κατά συνέπεια η συνδεμένη χολερυθρίνη είτε αποβάλλεται ακέραια με τα κόπρανα ή υδρολύεται προς μη συνδεμένη χολερυθρίνη από τα βακτηρίδια του τελικού ειλεού και του παχέος εντέρου. Στη συνέχεια, η χολερυθρίνη αυτή ανάγεται με τη δράση και πάλι των βακτηριδίων του εντέρου με ουροχολινογόνο. Το ουροχολινογόνο επαναρροφάται στο λεπτό έντερο. Έτσι, ένα 20% περίπου από το ουροχολινογόνο που παράγεται τη μέρα στο έντερο, επαναρροφάται και απεκκρίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου, αμέσως από το ήπαρ (εντεροηπατική κυκλοφορία). Το υπόλοιπο 10% απεκκρίνεται από τα νεφρά. Η απέκκριση του ουροχολινογόνου από τα νεφρά αυξάνεται σε αιμολυτικές αναιμίες και σε αρρώστους με ηπατοκυτταρική βλάβη ή πυλαιοσυστηματική κυκλοφορία⁴.

Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Εξέταση	Φυσιολογικές τιμές	Σχόλια
Χρόνος προθρομβίνης	12-15 sec	Ο χρόνος προθρομβίνης είναι η πιο σπουδαία εξέταση στην εκτίμηση της παθολογικής λειτουργίας του ήπατος. Σε ηπατική πάθηση ο χρόνος αυξάνει εξαιτίας μείωσης της προθρομβίνης, την οποία συνθέτει το ήπαρ χρησιμοποιώντας βιταμίνη Κ. Η αδυναμία του ήπατος να συνθέσει προθρομβίνη, όταν υπάρχει βιταμίνη Κ, δείχνει κλινικά σημαντική βλάβη του ηπατικού κυττάρου
Αιματοκρίτης	35-45%	Ελαττωμένος στην προχωρημένη κίρρωση
Λευκά αιμοσφαίρια	5000-10000/mm ³	Φυσιολογικά στην αρχή της κίρρωσης και της ηπατίτιδας. Λευκοπενία με μεγάλο υπερδραστήριο σπλήνα στην κίρρωση. Λευκοπενία ακολουθεί τον πυρετό στην ηπατίτιδα
Πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG)	Μένουν στον ορό λιγότερο από 5%, 45 min μετά την ένεσή τους	Η δόση μειώνεται αν υπάρχουν ήδη κλινικά συμπτώματα. Η χρωστική κατακρατείται σε βλάβη των ηπατικών κυττάρων
Βρωμοσουλφοφθαλείνη (BSP)		
SGPT	5-35 u/ml	Η βλάβη των κυττάρων προκαλεί απελευθέρωση αυτών των ενζύμων στο αίμα. Όμως τα ψηλά επίπεδα του ορού δεν σχετίζονται άμεσα με τον βαθμό της ηπατικής βλάβης. Ανυψώσεις των επιπέδων τους συμβαίνουν και σε άλλες παθήσεις. Το αίμα παίρνεται από φλέβα
SGOT	5-40 u/ml	
LDH	100 u/ml (εξαρτάται από τη μέθοδο)	
Αλκαλική φωσφάταση		Μέτρο χολικής απόφραξης
Γ-Γ' λουταμινική τρανσεπιδάση (γ-GT)		Ένζυμο που βρίσκεται μόνο στις χοληφόρους οδούς. Ανύψωση του επιπέδου του στην ηπατίτιδα.
Επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας Β (HbsAg)		Το HBsAg εν υπάρχει φυσιολογικά στον ορό και η παρουσία του είναι διαγνωστική για την ηπατίτιδα

		τύπου Β. Οι εξετάσεις για ανίχνευση του HbsAg είναι ηλεκτροφορητικές, ανοσοενζυμικές και ραδιοανοσολογικές. Δεν βρίσκεται στον ορό αρρώστων με ηπατίτιδα Α.
Σπιθηρογράφημα ήπατος		Για τη διάγνωση χοροκατακτητικών εξεργασιών.
Βιοψία ήπατος		Γίνεται για διαπίστωση της παθολογοανατομικής εικόνας της ηπατικής βλάβης
Ηπατικές αιμοδυναμικές μελέτες (σε αρρώστους με υποψία κίρρωσης)		Σπληνοπυλαιογραφία, χρησιμεύει για διαπίστωση επάρκειας της πυλαίας αιματικής ροής (μειωμένη στην κίρρωση). Ενδοσκόπηση για διαπίστωση ύπαρξης και εκτίμηση βαθμού κίρσων ισοφάγου. Μέτρηση της πυλαίας πίεσης
Μεταβολισμός λευκωμάτων: Λευκωμάτινη ορού Ινωδογόνο ορού Σφαιρίνες ορού Συνολική πρωτεΐνη	3,5-5,5 g/100ml 0,2-0 4 g/100ml 2,5-3,5 g/100ml 6-8 g/100 ml	Τα λευκώματα του ορού παράγονται στο ήπαρ. Η λευκωματίνη μειώνεται αξιοσημείωτα σε ηπαστική ανεπάρκεια. Η γ-σφαιρίνες συνήθως αυξάνονται σε ηπατικές παθήσεις
Αμμωνία ορού	30-70 mg/100ml	Αύξησή της σε ηπατική ανεπάρκεια αφού δεν μπορεί να μετατραπεί σε ουρά
Μεταβολισμός υδατανθράκων: Εξέταση ανοχής γαλακτόζης	Απέκκριση στα ούρα λιγότερης από 3 g	Σε ηπατική ανεπάρκεια απεκκρίνονται πάνω από 3 g γαλακτόζης στα ούρα
Μεταβολισμός λιπιδίων χοληστερίνη ορού Φωσφολιπίδια οορού τριγλυκερίδια	150-250 mg/100ml 125-300 mg/100ml 30-135 mg/100 ml	Τα λιπίδια μειώνονται σε βλαβη των ηπατικών κυττάρων
Μεταβολισμός χολερυθρίνης Χολερυθρίνη ορού		Η άμεση αυξάνεται σε αποφράξεις των χοληφόρων οδών ή σε ελαττωμένη απέκκριση της συζευγμένης χολερυθρίνης από το ηπατικό κύτταρο. Η έμμεση

Άμεση (συζευγμένη, διαλυτή)	0,1-0,4 mg/100ml	αυξάνεται σε αιμολυτικές καταστάσεις, σε απουσία της γλυκουρονικής μεταφοράς και σε βλάβη των ηπατικών κυττάρων
Έμμεση μη συζευγμένη αδιάλυτη στο νερό	0,2-0,7 mg/100ml	
Χολερυθρίνη ούρων	Δεν υπαίρχει	Το ουροχολινογόνο των ούρων αυξάνεται σε πάθηση του ηπατικού κυττάρου, ενώ μειώνεται αξιοσημείωτα σε πλήρη απόφραξη. Το ουροχολινογόνο των κοπράνων μένει αμετάβλητο ή μειώνεται σε βλάβη του ηπατικού κυττάρου, ενώ μειώνεται σε απόφραξη ⁵ .
Ουροχολινογόνο ούρων	0,4 mg/24 ώρες	
κοπράνων	40-200 mg/24 ώρες	

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Βιοχημικός έλεγχος

Πολλές εξετάσεις περιλαμβάνονται στο λειτουργικό έλεγχο του ήπατος, αλλά καμία από αυτές δεν είναι σε θέση να εκτιμήσει συνολικά τη λειτουργική επάρκεια του οργάνου. Η κάθε εξέταση παρέχει κάποια συγκεκριμένη πληροφορία, η οποία θα πρέπει ανάλογα να αξιολογηθεί από τον κλινικό γιατρό.

Δείκτες ηπατοκυτταρικής νέκρωσης

Πρόκειται για ορισμένα ένζυμα τα οποία βρίσκονται μέσα στο ηπατοκύτταρο και απελευθερώνονται όταν αυτό υποστεί νέκρωση ή σοβαρή βλάβη. Στην πράξη προσδιορίζονται στον όρο κυρίως οι δύο τρανσαμινάσες (αμινοτρανφεράσες), η οξαλοξική (SGOT ή AST) και η πυροσταφυλική (SGPT ή ALT). Μέτρια αυξημένες τιμές τρανσαμινάσων ανευρίσκονται σε πολλές παθήσεις του ήπατος, όπως χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, χολόσταση, φλεβική στάση, επίδραση φαρμάκων, μεταβολικά νοσήματα κ.α. μικρή αύξηση (2-3 φορές) σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μπορεί να οφείλεται σε λιπώδη

δίηθηση του ήπατος, μια καλοήγη κατάσταση που συνοδεύει παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη ή κατάχρηση οινόπνευματων.

Τιμές πάνω από το εικοσαπλάσιο του φυσιολογικού δηλώνουν οξεία ηπατίτιδα (ιογενή, τοξική ή φαρμακευτική) ή νέκρωση λόγω shock ή ισχαιμίας του οργάνου. Τρανσαμινάσες άνω των 2000 U/l παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά σε δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη ή ηπατική ισχαιμία. Εν τούτοις παθολογικές τιμές τρανσαμινασών δεν σημαίνουν υποχρεωτικά ηπατική νόσο, επειδή τα δύο ένζυμα ανευρίσκονται και στο μυϊκό ιστό. Για το λόγο αυτό αύξηση της δραστηριότητάς τους παρατηρείται και σε εκτεταμένη μυϊκή νέκρωση ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πάντως η καθ' υπεροχήν αύξηση της SGPT θεωρείται περισσότερο ενδεικτική ηπατικής νόσου. Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι η ηπατοκυτταρική νέκρωση – ακόμη και η αθρόα – δεν συνεπάγεται υποχρεωτικά ηπατική ανεπάρκεια. Έτσι π.χ. ένα παιδί με οξεία ηπατίτιδα A έχει συνήθως πολύ ψηλές τιμές τρανσαμινασών λόγω νέκρωσης σημαντικού αριθμού ηπατοκυττάρων, αλλά η ηπατική του λειτουργία στο σύνολό της παραμένει ανεπηρέαστη αφού οι εφεδρείες του οργάνου είναι πολύ μεγάλες.

Δείκτης χολόστασης

Όταν υπάρχει χολόσταση είτε ενδοηπατική (π.χ. φάρμακα, χολοστατική μορφή οξείας ηπατίτιδας) είτε εξωηπατική (π.χ. χοληδοχολιθίαση, καρκίνος παγκρέατος) τρία ένζυμα παρουσιάζουν αξιόλογη αύξηση της δραστηριότητάς τους στον ορό: η αλκαλική φωσφάταση, η 5-νουκλεοτιδάση (5-N) και η γλουταμυλτρανσφεράση (γ-GT). Στην πράξη συνηθέστερα προσδιορίζεται η αλκαλική φωσφάταση η αύξηση της οποίας αποδίδεται σε επαγωγή της σύνθεσης ή διευκόλυνση της απελευθέρωσής της από τις κυτταρικές μεμβράνες λόγω της συσσώρευσης χολικών οξέων. Ψηλές τιμές αλκαλικής φωσφάτασης ανευρίσκονται επίσης στον ορό και σε δίηθηση του ήπατος από ξένο ιστό (π.χ. φυματίωση, σαρκοείδωση, λέμφωμα), αλκοολική ηπατοπάθεια ή ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασίας (πρωτοπαθούς ή μεταστατικής). Όμως το ίδιο ένζυμο υπάρχει και σε άλλα όργανα (οστά, λεπτό έντερο, νεφροί, πλακούντας). Έτσι η τιμή του αυξάνεται και σε άλλες καταστάσεις, όπως όταν υπάρχει έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα (π.χ. φυσιολογική οστική

ανάπτυξη, μεταστατικά νεοπλάσματα, νόσος Paget) ή κύηση. Προκειμένου να διαπιστώσουμε αν η αυξημένη τιμή της αλκαλικής φωσφάτασης οφείλεται σε οστική ή ηπατική νόσο μπορούμε να μετρήσουμε είτε τα αντίστοιχα ισοένζυμα στον ορό, ή, απλούστερα, ένα από τα άλλα δύο ένζυμα (5-N, γ-GT) που επίσης αυξάνονται σε χολόσταση αλλά δεν επηρεάζονται σε οστική νόσο. Εν τούτοις μερικές φορές στα αρχικά στάδια χολόστασης μπορεί να αυξάνεται μόνο η αλκαλική φωσφάταση και τα υπόλοιπα ένζυμα να επηρεάζονται αρκετά αργότερα. Σε κύηση αυξάνεται και η 5-N, αλλά η γ-GT παραμένει φυσιολογική. Η γ-GT αυξάνεται ελαφρά σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, παθήσεις των μυών, των πνευμόνων και του παγκρέατος και σε σακχαρώδη διαβήτη, ενώ είναι ιδιαίτερα αισθητή στην επίδραση της αιθυλικής αλκοόλης και ουσιών που διεγείρουν το ηπατικό κυτόχρωμα p-450 (π.χ. βαρβιτουρικά, διφαινυύδαντοίνη). Στην πράξη αξιόλογη αύξηση της γ-GT χωρίς αντίστοιχη αύξηση των άλλων δύο ενζύμων υποδηλώνει κατά κανόνα κατάχρηση οινόπνευματων. Τέλος, σε χολόσταση αυξάνεται συνήθως η ολική και η ελεύθερη χοληστερόλη, ενώ στην ηλεκτροφόρηση των λιποπρωτεϊνών εμφανίζεται παθολογικό κλάσμα (λιποπρωτεΐνη X).

Δείκτης ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας

Πρόκειται για μετρήσεις μορίων, τα οποία συντίθενται από τα ηπατοκύτταρα και επομένως η ποσότητά τους μειώνεται, όταν το ήπαρ ανεπαρκεί. Συνηθέστερα χρησιμοποιείται ο χρόνος προθρομβίνης, ο οποίος απηχεί τη σύνθεση από τα ήπαρ ορισμένων παραγόντων της πήξης και κυρίως της προθρομβίνης, που είναι μια ιδιαίτερα βραχύβια πρωτεΐνη (χρόνος ημιζωής: 1 ημέρα). Έτσι π.χ. η παράταση του χρόνου προθρομβίνης αποτελεί έναν πολύ πρώιμο δείκτη της βαρύτητας της ηπατικής βλάβης σε κεραυνοβόλο οξεία ηπατίτιδα.

Βέβαια παράταση του χρόνου θα υπάρχει και σε ένδεια της βιταμίνης K, αφού αυτή συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία σύνθεσης της προθρομβίνης. Συνήθη αιτία τέτοιας ένδειας είναι η χολόσταση, τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης και η κατάχρηση ορισμένων αντιβιοτικών. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις όμως η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K οδηγεί σε ταχύτατη (εντός λίγων μόνο ημερών) διόρθωση του χρόνου, ενώ σε ηπατοκυτταρική

ανεπάρκεια παραμένει χωρίς αποτέλεσμα. Άλλος δείκτης ανάλογης αξίας, που όμως επηρεάζεται αρκετά καθυστερημένα, είναι οι λευκωματίνες του ορού. Οι λευκωματίνες συντίθενται αποκλειστικά στο ήπαρ και έχουν χρόνο ημιζωής περίπου 3 εβδομάδες. Τιμές λευκωματινών κάτω των 3 g/dl μπορεί να υποδηλώνουν ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια αν δεν υπάρχει άλλος λόγος που να τις ερμηνεύει (π.χ. υποθρεψία, εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος, νεφρωσικό σύνδρομο), ενώ τιμές κάτω των 2 g/dl παρατηρούνται σε βαριά ανεπάρκεια. Σε βαριά ανεπάρκεια παρατηρείται αύξηση της αμμωνίας και μείωση της ουρίας στο αίμα, επειδή δεν λειτουργεί επαρκώς η μεταβολική οδός μετατροπής της αμμωνίας σε ουρία. Αυξημένες τιμές αμμωνίας ανευρίσκονται επίσης σε ορισμένες συγγενείς ενζυμικές ένδυες ή μετά από εγχείρηση πυλαιοσυστηματικής παράκαμψης, ενώ μικρού βαθμού αύξηση μπορεί να παρατηρηθεί μετά από γεύμα πλούσιο σε βιταμίνες ή αιμορραγία μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Συχνά η αύξηση της αμμωνίας συνδέεται με την εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, αλλά η σχέση τους δεν είναι απόλυτη.

Άλλες εξετάσεις

Η αμινοπεπτιδάση της λευκίνης είναι ένα ακόμη ένζυμο που αυξάνεται σε χολόσταση αλλά στην πράξη σπανίως προσδιορίζεται. Η γαλακτική αφυδρογονάση αυξάνεται επί ηπατοκυτταρικής καταστροφής, αλλά η διαγνωστική της συμβολή είναι μικρή, αφού υπάρχει και σε πολλούς άλλους ιστούς και άρα επηρεάζεται σε πολλές διαφορετικές παθήσεις. Τα χολικά οξέα του ορού αυξάνονται σε χολόσταση, αλλά η μέτρησή τους είναι αρκετά δύσκολη και δεν πλεονεκτεί ουσιωδώς έναντι των άλλων δεικτών. Η δοκιμασία της βρωμοσουλφοφθαλείνης (BSP) χρησιμοποιήθηκε αρκετά στο παρελθόν για τον έλεγχο της απεκκριτικής ικανότητας του ήπατος, σήμερα όμως έχει μάλλον εγκαταλειφθεί. Μείωση η εξαφάνισή της α-λιποπρωτεΐνης από το ηλεκτροφορητικό διάγραμμα και αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού παρατηρείται συχνά σε οξεία ηπατίτιδα, πιθανώς λόγω μειωμένης δραστηριότητας της λεκιθινο-χοληστερολ-ακυλ-τρανσφεράσης, δηλαδή του ενζύμου που εστεροποιεί τη χοληστερόλη. Οι διαταραχές αυτές έχουν και προγνωστική σημασία, αφού η υποχώρησή τους προαναγγέλλει την

αποδρομή της ηπατίτιδας. Τέλος, η αναπνευστική δοκιμασία της σεσημασμένης με C-14 αμινοπυρίνης αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της δραστηριότητας του ενζυμικού συστήματος p-450. Το σύστημα αυτό είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό μεγάλου αριθμού εξωγενών κυρίως ουσιών και η λειτουργία του επηρεάζεται σε πολλές ηπατικές παθήσεις.

Απεικονιστικός έλεγχος

Απλή ακτινογραφία

Παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος του ήπατος και αναδεικνύει αποπιτανωμένα μορφώματα (π.χ. εχινόκοκκος κύστη) ή ακτινοσκοιερούς χολόλιθους.

Υπερηχογράφημα

Απεικονίζει πολύ καλά τη μορφολογία (μέγεθος οργάνου, ύπαρξη κύστεων ή όγκων, αλλά εν μέρει και τη δομή του ήπατος, ώστε να μπορεί κανείς να πιθανολογήσει λιπώδη διήθηση ή κίρρωση. Επίσης διαγράφονται τα μείζονα ενδοηπατικά και τα εξωηπατικά χοληφόρα, η πυλαία και οι ηπατικές φλέβες.

Αξονική τομογραφία

Συμπληρώνει τις πληροφορίες που παρέχει το υπερηχογράφημα και επιβεβαιώνει ή διευκρινίζει τα ευρήματά του. Με την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού προάγεται η διαφοροδιάγνωση οζομόφων στοιχείων.

Αγγειογραφία

Σκιαγραφεί τα αγγεία του ήπατος και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες, όταν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε μεγάλης έκτασης χειρουργικές επεμβάσεις στο ήπαρ (εκτομή λοβού, μεταμόσχευση).

Μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία

Πέρα από τη συμβολή της μεθόδου στην ανάδειξη της μορφολογίας του ήπατος, με τους νεότερης γενεάς τομογράφους απεικονίζεται άριστα τι αγγειακό δίκτυο του ήπατος, χωρίς να απαιτείται έγχυση σκιαγραφικού.

Σπινθηρογράφημα

Παρουσιάζει το μέγεθος του ήπατος αλλά και του σπλήνα και αναδεικνύει τυχόν ανομοιογένεια στη σύστασή του (όπως σε κίρρωση) ή ελλείμματα σκιαγράφησης που μπορεί να παριστάνουν κύστες, όγκους ή

μεγάλους αναγεννητικούς όζους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η σπονδυλική στήλη δεν απεικονίζεται. Τυχόν εμφάνισή της υποδηλώνει ότι το ραδιοφάρμακο δεν προσελήφθη στο βαθμό που θα έπρεπε από τα κύτταρα Kupffer και άρα υπάρχει μεγάλης έκτασης καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος και αντικατάστασή του από μη λειτουργικό (ινώδη) ιστό.

Ανοσολογικός έλεγχος

Η αναζήτηση δεικτών (αντιγόνα-αντισώματα) λοίμωξης από διάφορους ιούς προσφέρει μεγάλη βοήθεια στην αιτιολογική διάγνωση των οξείων και χρόνιων ηπατίτιδων, ενώ η μέτρηση ορισμένων αυτοαντισωμάτων (π.χ. αντιπυρηνικά, αντιμιτοχονδριακά, έναντι λείων μυϊκών ινών) συμβάλλει στην αναγνώριση ηπατοπαθειών ανοσολογικής αρχής.

Ιστολογικός έλεγχος (βιοψία)

Γίνεται συνήθως τυφλά διαδερμικά αλλά μπορεί να γίνει και κάτω από υπερηχογραφική καθοδήγηση ή με λαπαροσκόπηση. Ιδιαίτερα ενδείκνυται για τη διάγνωση κίρρωσης του ήπατος, χρόνιας ηπατίτιδας ή διήθησης από ξένο ιστό αλλά και για τη διάγνωση ηπατικών νεοπλασμάτων, ενώ σε οξεία ηπατίτιδα δεν προσφέρει βοήθεια. Προκειμένου να υποβληθεί ένας άρρωστος σε βιοψία ήπατος απαιτείται να μην έχει σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια άνω των 80000/ml) και ο χρόνος προθρομβίνης του ασθενούς να μην υπερβαίνει το χρόνο μάρτυρος πάνω από 3 sec. Η βιοψία αντενδείκνυται σε διαταραχές της πήξης που δεν διορθώνονται με την κατάλληλη αγωγή (χορήγηση αιμοπεταλίων, προσφάτου πλάσματος ή βιταμίνης K), σε μεγάλη και παρατεταμένη απόφραξη του χοληδόχου πόρου και σε ύπαρξη εχινόκοκκων κύστεων στο ήπαρ⁶.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ A (HAV)

- ◆ Ορισμός και Αιτιολογία της HAV
- ◆ Επιδημιολογία και Συχνότητα
- ◆ Ο ιός της HAV
- ◆ Παθογένεια της HAV
- ◆ Τρόποι μετάδοσης της HAV
- ◆ Κλινική εικόνα της HAV
- ◆ Διάγνωση και διαφορική διάγνωση.
- ◆ Θεραπεία της HAV
- ◆ Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας A
- ◆ Πρόληψη και προφύλαξη
- ◆ Επιπλοκές και πρόγνωση της HAV

Ορισμός – Αιτιολογία της ηπατίτιδας A

Ο τύπος A ονομάζεται και επιδημική ηπατίτιδα ή ηπατίτιδα μικρού χρόνου. Είναι μια λοίμωξη του ήπατος που μπορεί να συμβαίνει σποραδικά ή κατά επιδημίες. Ο ιός τύπου A έχει πύλη εισόδου τον γαστρεντερικό σωλήνα αλλά και τις λύσεις συνέχεια του δέρματος. Υπάρχει στο γαστρεντερικό σωλήνα και το αίμα κατά την πρόδρομη και οξεία φάση της ικτερικής νόσου. Επίσης στα κόπρανα και το αίμα στον ανικτερικό τύπο της νόσου. Τέλος, σπάνια, υπάρχει στους ασυμπτωματικούς φορείς. Το στάδιο επώασης είναι 2 – 6 εβδομάδες. Συμβαίνει συνήθως σε περιοχές όπου δεν εφαρμόζονται υγειονομικά μέτρα. Παρουσιάζεται συχνότερα το φθινόπωρο και νωρίς το χειμώνα και προσβάλλει κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες⁵.

Επιδημιολογία

Η ηπατίτιδα είναι αναμφίβολα μία από τις πιο παλιά γνωστές νοσολογικές οντότητες. Παρόλα αυτά ο υπεύθυνος ιός (Hepatitis A Virus – HAV) ανιχνεύτηκε μόλις πριν 15 χρόνια το 1973, από τους Feinstone και συν. στα κόπρανα εθελοντών που μολύνθηκαν πειραματικά με το πρωτότυπο MS – 1 στέλεχος του ιού. Αντίθετα με το τι συμβαίνει με τους άλλους ιούς της ιογενούς ηπατίτιδας (HBV, non-A, non-B, δ), ο ιός A έχει το πλεονέκτημα να πολλαπλασιάζεται *in vitro* σε κυτταρικές σειρές, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα για την παραγωγή πολλών τύπων εμβολίων. Η ανάπτυξη, επίσης, πολλών σύγχρονων εργαστηριακών τεχνικών για την ανίχνευση του αντιγόνου και των αντισωμάτων του ιού έδωσε τη δυνατότητα να μελετηθούν τεκμηριωμένα το νοσολογικό και επιδημιολογικό φάσμα της νόσου.

Συχνότητα HAV

Η νόσος έχει παγκόσμια διασπορά και εμφανίζεται με τη μορφή επιδημιών, ενδημικά ή με τη μορφή σποραδικών κρουσμάτων. Τα στοιχεία νοσηρότητας για τη νόσο λαμβάνονται από τα στατιστικά δελτία που διατηρούν οι διάφορες χώρες και συνήθως δεν είναι ακριβή ακόμα και στα πιο προηγμένα κράτη. Αυτό συμβαίνει γιατί οι περισσότερες περιπτώσεις είναι

υποκλινικές και δεν καταγράφονται. Η αναλογία κλινικών / υποκλινικών περιπτώσεων είναι 1/10. Τα τελευταία, όμως, χρόνια η ανάπτυξη ορολογικών τεχνικών για τον προσδιορισμό των αντισωμάτων του ιού επέτρεψε τη σωστή μελέτη του επιπολασμού της νόσου σε όλα σχεδόν τα κράτη. Έχουν διατυπωθεί σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της νόσου κατά γεωγραφικό τόπο και ηλικία. Οι διαφορές οφείλονται κυρίως στο κοινωνικό – οικονομικό επίπεδο και ειδικότερα στις υγειονομικές συνθήκες που υπάρχουν σε κάθε χώρα. Σε περιοχές όπου οι συνθήκες αυτές είναι χαμηλές, η έκθεση στον ιό γίνεται συνήθως στην πρώτη παιδική ηλικία, η λοίμωξη είναι συχνότερα υποκλινική και τα άτομα αποκτούν γρήγορα αντισώματα έναντι του ιού.

Αντίθετα, στις αναπτυγμένες οικονομικά χώρες οι συνθήκες υγιεινής δεν ευνοούν τη μετάδοση της νόσου σε μικρά παιδιά. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη μετάθεση της ηλικίας προσβολής προς τους εφήβους και νεαρούς ενήλικες, οπότε αυξάνονται οι κλινικές περιπτώσεις της νόσου. Έτσι, στις αναπτυγμένες χώρες, μολονότι η συχνότητα της νόσου μειώνεται συνεχώς, οι περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας A μπορεί να αυξάνονται. Η μείωση της συχνότητας της νόσου επηρεάζει επίσης και την κατά ηλικία καμπύλη του επιπολασμού των αντισωμάτων. Παρατηρείται, δηλαδή, μικρή ή καθόλου ανίχνευση αντι-HAV στις μικρές ηλικίες, ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες η συχνότητα των αντι- HAV είναι ψηλή. Αυτό αποδίδεται στο ότι η συχνότητα της νόσου ήταν ψηλότερη κατά την εποχή που οι σημερινοί ενήλικες ήταν νέοι (cohort).

Ένας ιδιαίτερος κίνδυνος για τη διασπορά της νόσου ιδίως στα αναπτυγμένα κράτη είναι οι βρεφονηπιακοί σταθμοί: η συμπεριφορά των μικρών παιδιών (χρησιμοποίηση του στόματος, αδυναμία προσωπικής καθαριότητας) ευνοεί τη μετάδοση του ιού μεταξύ τους. Στη συνέχεια μεταφέρουν τον HAV σε ευαίσθητα άτομα της οικογένειάς τους ή στο προσωπικό των σταθμών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιδημιών. Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στα μέλη των σταθμών φαίνεται ότι έχει άριστα αποτελέσματα για την προφύλαξη από τη νόσο.

Όσον αφορά τη χρονική κατανομή της ηπατίτιδας A, έχει παρατηρηθεί μια εποχιακή διακύμανση με αιχμές το φθινόπωρο και το χειμώνα. Η διακύμανση μοιάζει με αυτή που παρατηρείται και σε άλλες εντερικές λοιμώξεις (σαλμονελλώσεις, πολιομυελίτιδα). Επειδή, όμως, η ηπατίτιδα A έχει

μεγαλύτερο χρόνο επώασης, η αιχμή της εποχιακής καμπύλης εμφανίζεται μερικές εβδομάδες αργότερα.

Στη σημερινή εποχή ένα μεγάλο ποσοστό από τα κρούσματα που παρατηρούνται στη Βόρεια και Κεντρική Ευρώπη και στις ΗΠΑ φαίνεται ότι οφείλονται στη μόλυνση των ατόμων κατά τη διάρκεια ταξιδιών και θερινών διακοπών σε τροπικές ή ενδημικές χώρες.

Η μικρότερη συχνότητα της νόσου παρατηρείται στα κράτη της Βόρειας Ευρώπης. Στη Σουηδία, Νορβηγία, Δανία, Φιλανδία, Ιρλανδία και Δυτική Γερμανία η συχνότητα των αντι- HAV στην ηλικία από 0 έως 10 χρόνων είναι 0%. Μικρή συχνότητα παρατηρείται και στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ορολογικές μελέτες στην Αμερική δείχνουν, επίσης, ότι ο επιπολασμός των αντι- HAV σχετίζεται με την ηλικία και το κοινωνικό – οικονομικό επίπεδο. Έτσι, στην ηλικία των 20 ετών αντι- HAV ανιχνεύονται σε ποσοστό 10 – 20% ενώ στην ηλικία των 50 ετών 50%.

Στις τροπικές και αναπτυσσόμενες χώρες η συχνότητα είναι πολύ ψηλή. Το 50% του πληθυσμού έχει ήδη μολυνθεί στην παιδική ηλικία και στις μεγαλύτερες ηλικίες (> 20 ετών) ο επιπολασμός των αντι- HAV φθάνει το 100%.

Στην Ελλάδα μέχρι πριν από λίγα χρόνια ο επιπολασμός των αντι- HAV ήταν πολύ ψηλός στο γενικό πληθυσμό. Στην ηλικία των 20 ετών η συχνότητα των αντι- HAV ήταν μεγαλύτερη από 80%. Τελευταία, όμως, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στις μικρές ηλικίες τόσο στο γενικό πληθυσμό (0 – 4 ετών 0%, 15 – 19 ετών 16,3%) όσο και σε ιδρυματικά παιδιά. Αυτό αποδίδεται στη σαφή βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης στη χώρα μας. Η ίδια μείωση στη συχνότητα της νόσου παρατηρείται και σε άλλα κράτη ή σε ενδημικές περιοχές, οι οποίες σιγά - σιγά βελτιώνουν την ποιότητα της ζωής τους από υγειονομικής πλευράς.

Ο ιός της ηπατίτιδας Α

Ο HAV είναι RNA-ιός, ανήκει στους Πικορναϊκούς, στο γένος των εντεροϊών (enterovirus 72). Τα σωματίδια του ιού είναι μικρά, σφαιρικά, διαμέτρου 27nm και έχουν συμμετρία εικοσάεδρου. Περιέχει 3 κύρια πολυπεπτίδια (MB 33000 – 22000 daltons), που σχηματίζουν ένα σφικτό

πρωτεϊνικό κέλυφος και περιβάλλουν το RNA του ιού. Το RNA είναι μονής έλικας και αποτελείται από 7500 περίπου νουκλεοτίδια.

Ο HAV είναι ο μόνος από τους ιούς της ιογενούς ηπατίτιδας που πολλαπλασιάζεται *in vitro* σε μεγάλη ποικιλία κυτταρικών σειρών. Το πλεονέκτημα αυτό έχει ήδη ανοίξει το δρόμο για την παραγωγή του εμβολίου που πιστεύεται ότι γρήγορα θα δοθεί για χρήση σε ανθρώπους.

Ο HAV δεν εμφανίζει αντιγονικές διαφορές σε στελέχη που έχουν απομονωθεί σε όλα τα μέρη του κόσμου. Η αποτελεσματικότητα της γ – σφαιρίνης και η ομοιότητα στα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου σε παγκόσμια κλίμακα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η νόσος οφείλεται σε έναν αντιγονικά μοναδικό τύπο ιού. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί και με ποικιλία ανοσολογικών μεθόδων. Ορισμένοι ερευνητές, με μελέτη της δομής των νουκλεοτιδίων του RNA του ιού, αναφέρουν ότι υπάρχουν ορισμένες διαφορές στα διάφορα στελέχη που απομονώνονται σε όλο τον κόσμο, τουλάχιστον στο επίπεδο της σειράς των αμινοξέων. Τα τελευταία χρόνια διατυπώθηκε η άποψη ότι πιθανόν να υπάρχει και άλλος τύπος του HAV, ο οποίος ήταν ίσως υπεύθυνος για εκτεταμένες υδατογενείς επιδημίες που σημειώθηκαν στις Ινδίες και σε αρκετά άλλα αναπτυσσόμενα κράτη. Η ηπατίτιδα αυτή ονομάστηκε επιδημική ή υδατογενής non-A, non-B και έχει συσχετισθεί με έναν ιό που είναι βιολογικά παρόμοιος με τον HAV και τελείως διαφορετικός από τον non-A, non-B που μεταδίδεται με τις μεταγγίσεις. Ο νέος αυτός ιός αποδείχτηκε ότι είναι αντιγονικά διαφορετικός από τον HAV.

Ο άνθρωπος είναι η μόνη πηγή μετάδοσης του HAV στη φύση. Ο ιός διατηρείται με συνεχή εν σειρά διασπορά και όχι δια μέσου χρόνιων φορέων. Μολονότι έχει διαπιστωθεί ότι ορισμένα είδη ανθρωποειδών σε αιχμαλωσία (όπως οι χιμπατζήδες) είναι δυνατό να μεταδώσουν τη νόσο στον άνθρωπο, το πιθανότερο είναι ότι ο άνθρωπος είναι η πηγή μόλυνσης των χιμπατζήδων κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της αιχμαλωσίας τους. Πειραματική μετάδοση της νόσου σε ζώα έχει επιτευχθεί μόνο σε χιμπατζήδες, marmosets, ιδίως του είδους *Sanguinus mystax*, και πιθήκους (*owl monkey*). Τα πειραματόζωα αναπτύσσουν τυπικές ιστολογικές και βιοχημικές αλλοιώσεις ηπατίτιδας A, αποβάλλουν τον HAV στα κόπρανα και αναπτύσσουν αντισώματα⁷.

Ο ιός είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός σε εξωγενείς παράγοντες όπως φαίνεται στον πίνακα Ι^β:

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι	
Θερμοκρασία	Αντοχή του ιού της ΗΑV
4° C	Σταθερός για εβδομάδες / μήνες
50° C	Σταθερός για 1 ώρα
60° C	Συνήθως σταθερός για 1 ώρα
100° C	Αδρανοποιείται πλήρως σε 5 λεπτά
-20° C με -70° C	Σταθερός για χρόνια
pH	Σταθερός σε χαμηλό pH (pH=3)
Διαλυτικά	Ανθεκτικός (π.χ. αιθέρας σε 4° C για 24h)
Υπέρ. Ακτινοβολία	Αδρανοποιείται
Χλώριο	Αδρανοποιείται σε συγκέντρωση > 1mg/1 για 30min
Φορμαλδεΐνη	Αδρανοποιείται σε διάλυμα: 1:4 000 σε 37° C για 72h.

Οι χαρακτήρες του ιού της ΗΑV παρουσιάζονται περιληπτικά στον πίνακα ΙΙ^β:

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ	
Περιεχόμενο	Νονηλείκό οξύ: RNA
Κατηγορία	Εντεροίσι
Απομονώνεται από	Κόπρανα, ορό, χολή, ήπαρ
Αδρανοποιείται με	Φορμαλδεΐδη (37° C για 72h), χλώριο, υπέρ ακτινοβολία
Κυτταροτοξικότητα	Αμφισβητούμενη

Παθογένεια της ηπατίτιδας A

Η ηπατίτιδα A έχει μέσο χρόνο επώαση 28 μέρες (2-6 εβδομάδες) και αυτό είναι ανεξάρτητο από την οδό μόλυνσης (εντερική ή παρεντερική). Αντίθετα, άμεση σχέση με τη διάρκεια του χρόνου επώασης φαίνεται ότι έχει η μολυσματική δόση του ιού.

Ο HAV, μετά την κατάποση, μεταφέρεται από το έντερο στο ήπαρ, με μηχανισμό που δεν είναι ακόμα διευκρινισμένος. Αναπάντητο είναι, επίσης, ακόμα το ερώτημα αν ο ιός πολλαπλασιάζεται αρχικά σε κάποιο κύτταρο – στόχο του εντερικού επιθηλίου. Προς το παρόν ο μόνος γνωστός τόπος πολλαπλασιασμού είναι τα ηπατικά κύτταρα. Από τα ηπατικά κύτταρα μεταφέρεται, δια μέσου της χολής, στο έντερο και δια μέσου την ηπατικών πόρων στο αίμα.

Η ιαιμία, όπως συμβαίνει και στους άλλους εντεροϊούς, διαρκεί για μικρό χρονικό διάστημα (λιγότερο από 7-10 μέρες), είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε σωματίδια του HAV και παρατηρείται στο τέλος του χρόνου επώασης της νόσου. Χρόνιοι ιαιμικοί φορείς του HAV δεν έχουν μέχρι σήμερα αναφερθεί. Ο ιός συνήθως απομακρύνεται από την κυκλοφορία του αίματος, όταν εμφανισθούν οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και αναπτυχθούν τα αντίστοιχα αντισώματα.

Η περίοδος μεταδοτικότητας της ηπατίτιδας A διαρκεί όσο χρόνο σωματίδια του ιού αποβάλλονται στα κόπρανα. Η αποβολή αρχίζει με την έναρξη των μη ειδικών συμπτωμάτων της νόσου. Η μεγαλύτερη ποσότητα αποβάλλεται μια βδομάδα περίπου πριν από την εμφάνιση του ίκτερου και των βιοχημικών αλλοιώσεων της ηπατικής λειτουργίας. Στο διάστημα αυτό η νόσος έχει τη μεγαλύτερη μολυσματικότητα. Ο αριθμός των σωματιδίων του HAV που αποβάλλονται, είναι ευθέως ανάλογος με τη σοβαρότητα της νόσου.

Η χρονική διάρκεια της αποβολής του HAV στα κόπρανα έχει γίνει αντικείμενο πολλών μελετών. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η αποβολή του ιού σταματά με την εμφάνιση του ίκτερου ή σε υποκλινικές μορφές, όταν τα ένζυμα του ήπατος (ALT & AST) έχουν τη μεγαλύτερη τιμή. Ο ασθενής, δηλαδή, παύει να είναι μολυσματικός, όταν εμφανισθούν τα κλινικά σημεία της νόσου. Σε άλλες, όμως μελέτες (με RIA και υβριδισμό του HAV cDBA) ο ιός ανιχνεύτηκε έως και 3 βδομάδες μετά τον ίκτερο. Έχει επίσης, παρατηρηθεί

κυκλική αποβολή του ιού σε πειραματική μόλυνση χιμπατζήδων και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ηπατίτιδα Α. Από επιδημιολογικές, όμως, μελέτες σε νοσοκομειακούς ασθενείς για την ανίχνευση δευτερογενών κρουσμάτων της νόσου φαίνεται ότι ο ιός, ακόμα και αν αποβάλλεται από τα κόπρανα, δεν είναι μολυσματικός μετά την κλινική εκδήλωση της νόσου. Η μικρή διάρκεια της αποβολής του HAV στα κόπρανα αποδίδεται στην έκκριση στον εντερικό σωλήνα IgA αντί HAV, που πιθανόν εξουδετερώνουν τα σωματίδια του ιού. Παρόμοιος μηχανισμός αναφέρεται και για τον ιό της πολιομυελίτιδας.

Χρόνιοι εντερικοί φορείς του ιού δεν έχουν μέχρι σήμερα αναφερθεί και φαίνεται ότι δεν υπάρχουν. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από επιδημιολογικές μελέτες σε μικρούς και απομονωμένους πληθυσμούς, στους οποίους η νόσος εξαφανίζεται τελείως μετά από μία επιδημία. Στους πληθυσμούς αυτούς όλα τα άτομα κάτω από μία ορισμένη ηλικία είναι ευαίσθητα στη νόσο, ενώ τα μεγαλύτερα είναι όλα άνοσα⁷.

Μετάδοση της HAV

Τρόποι μετάδοσης

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος μετάδοσης του HAV είναι από άτομο σε άτομο με την κατάποση σωματιδίων του ιού που αποβάλλονται από τα κόπρανα μολυσμένων ατόμων. Η στενή επαφή με άτομα που πάσχουν, σε συνδυασμό με χαμηλές υγειονομικές συνθήκες, συνωστισμό, κακή διάθεση των περιττωματικών ουσιών και απουσία ατομικής καθαριότητας, ευνοούν την μετάδοση και διασπορά της νόσου. Έχει, δηλαδή, τα χαρακτηριστικά εντερολοίμωξης. Σε μελέτη που έγινε στην Αμερική για τη διαπίστωση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, βρέθηκε ότι το 26% των ασθενών ανέφερε επαφή με ασθενή με ηπατίτιδα Α, το 15% ήταν ομοφυλόφιλοι, το 14% είχαν ταξιδέψει σε ξένα κράτη, το 11% είχε επαφή με παιδιά που πήγαιναν σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, το 10% ήταν ναρκομανείς και στο 40% δεν αναγνωρίστηκε κανένας ειδικός παράγοντας κινδύνου. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η νόσος σχεδόν πάντα μεταδίδεται με την οδό κόπρανα – στόμα.

Η μόλυνση του νερού από τον HAV προκαλεί μεγάλες επιδημίες ηπατίτιδας Α. Τέτοιες επιδημίες είναι πιο συχνές σε κράτη με χαμηλές υγειονομικές συνθήκες. Παρόλα αυτά στο χρονικό διάστημα 1971 – 1974 αναφέρθηκαν στις ΗΠΑ 13 επιδημίες με 351 κρούσματα ηπατίτιδας Α από μόλυνση ιδιωτικών πηγών. Υδατογενείς επιδημίες έχουν περιγραφεί και στην Ελλάδα. Τρόφιμα και ιδιαίτερα οστρακοειδή και καλλιεργούνται ή συλλέγονται από μολυσμένα νερά, μπορεί να μεταδώσουν τη νόσο και να προκαλέσουν επιδημίες.

Σεξουαλική μετάδοση του HAV έχει παρατηρηθεί σε ομοφυλόφιλα άτομα (άνδρες και γυναίκες), ιδιαίτερα όταν έχουν στοματοπρωκτική επαφή. Έχουν αναφερθεί επιδημίες ηπατίτιδας Α σε ομοφυλόφιλους άνδρες στην Σουηδία και στην Αμερική, με ετήσια ορομετατροπή στη τελευταία περίπτωση 20%. Οι περισσότερες από τις λοιμώξεις αυτές είναι κλινικά σοβαρές. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, ο HAV πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην ομάδα των εντεροπαθογόνων οργανισμών που μεταδίδονται με την σεξουαλική οδό.

Η μετά μετάγγιση ηπατίτιδα Α θεωρείται πολύ σπάνια και πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται στη μικρή διάρκεια της ιαιμίας, στο ότι η πυκνότητα HAV στο αίμα είναι μικρή, στο ότι πολλοί λήπτες έχουν ήδη αντισώματα έναντι της νόσου κ.α.

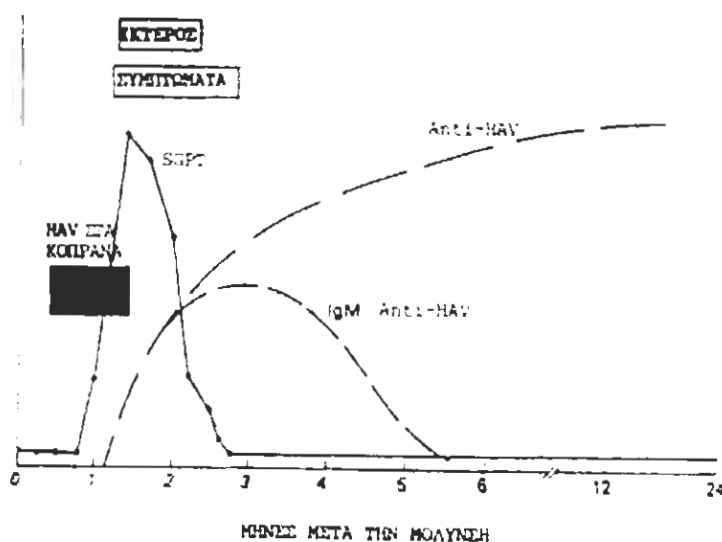
Παρόλα αυτά η παθογένεια της νόσου, όπως διαπιστώθηκε από τις πειραματικές μελέτες σε εθελοντές και χιμπατζήδες, οδηγεί στο συμπέρασμα μετά μετάγγιση ηπατίτιδα Α μπορεί να συμβεί όταν υπάρξουν κατάλληλες συνθήκες μετάδοσης. Έτσι, τα τελευταία χρόνια έχουν ανακοινωθεί αποδεδειγμένες περιπτώσεις ηπατίτιδας Α με μετάγγιση αίματος από δότες που είχαν παροδική ιαιμία και είχαν δώσει αίμα στο τέλος του χρόνου επώασης της νόσου.

Στη μελέτη των Noble και συν. αναφέρεται ότι μια φιάλη μολυσμένου αίματος που χορηγήθηκε σε έντεκα νεογνά σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης, προκάλεσε επιδημία με 55 δευτερογενή και τριτογενή κρούσματα σε άλλα νεογνά, στο προσωπικό της μονάδας, στους γονείς και σε συγγενείς των παιδιών. Όλα τα νεογέννητα που μολύνθηκαν ήταν ασυμπτωματικά⁷.

Διάγνωση HAV

Η διάγνωση στηρίζεται στο βιοχημικό και ορολογικό έλεγχο. Από το βιοχημικό έλεγχο η οξεία αύξηση των τρανσαμινασών (κατά κανόνα πάνω από το δεκαπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου), θεωρείται σήμερα διεθνώς το ασφαλέστερο κριτήριο για τη διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας. Συνήθως συνυπάρχει ποικίλου βαθμού αύξηση της χολερυθρίνης με υπεροχή της άμεσης. Ο χρόνος προθρομβίνης επηρεάζεται κυρίως στην κεραυνοβόλο μορφή ή όταν συνυπάρχει αξιόλογη χολόσταση. Στην τελευταία αυτή περίπτωση παρατηρείται και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της 5-νουκλεοτιδάσης και της γ-Gt (= γ- γλουταμυλτρανσπεπτιδάση). Ο ορολογικός έλεγχος στη συνέχεια είναι απαραίτητος για τον καθορισμό της αιτίας της ηπατίτιδας. Στην προκειμένη περίπτωση η διάγνωση βασίζεται στην ανεύρεση στον ορό του ασθενούς αντισωμάτων κατά του ιού (αντι- HAV) τύπου IgM. Τα

αντισώματα αυτά παραμένουν στον ορό μόνο για λίγους μήνες, γι' αυτό και η ανεύρεσή τους παραμένει σημαίνει πρόσφατη νόσηση. Αντίθετα τα IgG τύπου αντι - HAV, που εμφανίζεται συγχρόνως με τα IgM, παραμένουν δια βίου και εξασφαλίζουν ισόβια



Σχήμα 1. Η πορεία των ορολογικών δεικτών σε οξεία ΗΑ (1).

ανοσία. Τυπικό διάγραμμα της πορείας των ορολογικών δεικτών σε ηπατίτιδα Α παρουσιάζεται στο Σχήμα 1⁹.

Οι μέθοδοι που έχουν μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του αντιγόνου και των αντισωμάτων της νόσου είναι: η ανοσοηλεκτρονικο-μικροσκόπηση, η σύνδεση του συμπληρώματος, η αιμοσυγγόληση με ανοσοπροσρόφηση, ο προσδιορισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (μόνο για αντι - HAV), ραδιοανοσολογικές και ανσοενζυμικές

μέθοδοι. Τελευταία, στο οπλοστάσιο των μεθόδων προστέθηκε και ο υβριδισμό τους HAV / DNA για τον προσδιορισμό του HAV – RNA⁷.

Διαφορική διάγνωση της HAV

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλάβει τον αποφρακτικού τύπου ίκτερο και χολοστατικού τύπου φαρμακευτική ηπατίτιδα. Ο ίκτερος διαρκεί 8-29 εβδομάδες και η μετέπειτα ανάρρωση είναι πλήρης. Μερικοί ασθενείς, ιδίως ευφείς και αγχώδεις, που γνωρίζουν τα πιθανά επακόλουθα της ηπατίτιδας, εξακολουθούν να παραπονιούνται για ποικίλα διαστήματα μετά την οξεία ηπατίτιδα για αδυναμία, καταβολή, ανορεξία και επιγαστρικά ενοχλήματα, που αναφέρονται με τον όρο «μεθηπατιτιδικό σύνδρομο». Η ηπατική βιοχημεία των ασθενών αυτών δεν διαφέρει από εκείνη των ασυμπτωματικών που αναρρώνουν από οξεία ηπατίτιδα και η θεραπεία του συνδρόμου πρέπει να βασίζεται στην επαναβεβαίωση μετά πλήρη έλεγχο, αλλά και αποφυγή συχνών εξετάσεων που επιτείνει το άγχος των ασθενών⁶.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ποικίλλει. Μερικοί ασθενείς παραμένουν τελείως ασυμπτωματικοί, ενώ άλλοι καταλήγουν σε μερικές ημέρες από την κεραυνοβόλο μορφή της νόσου. Στην ηπιότερη μορφή ο ασθενής παραμένει τελείως ασυμπτωματικός ή παρουσιάζει συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό ή γριππώδους συνδρομής.

Συνήθως τέτοιοι ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι εκτός εάν παρακολουθούνται λόγω προηγούμενης έκθεσης στους ιούς ή μετάγγισης. Η συνήθης ικτερική προσβολή ακολουθεί μία πρόδρομη περίοδο, με εύρος 2 έως 14 ημερών, που ο ασθενής εμφανίζει γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως ανορεξία και ναυτία, άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, συμπτωματολογία γριππώδους συνδρομής, ήπια πυρεξία, αποστροφή προς το κάπνισμα και τα οιοπνευματώδη, αρθραλγία και κεφαλαλγία, ενίοτε σοβαρή, που στα παιδιά μπορεί να συνυπάρχει με αυχενική δυσκαμψία. Κεφαλαλγία, αρθρίτιδα και κνιδωτικό εξάνθημα (τριάδα Caroli) χαρακτηρίζουν την πρόδρομη φάση της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας σε ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 0-50%.

Στην ικτερική φάση τα πρόδρομα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν. Υπέρχρωση ούρων και αποχρωματισμός κοπράνων προαναγγέλλει την εμφάνιση του ίκτερου. Υπάρχει ψηλαφητό, ομαλό και ευαίσθητο ήπαρ (70%), ψηλαφητός σπλήνας (20%) και ενίοτε παλαμιαίο ερύθημα, αραχνοειδείς τελαγγειεκτασίες, γυναικομαστία, τραχηλική λεμφαδενίτιδα και νευρολογικές διαταραχές. Η ικτερική φάση διαρκεί 2-6 εβδομάδες και ακολουθείται από περίοδο ανάρρωσης, που χαρακτηρίζεται από εξαφάνιση των συνοδών συμπτωμάτων και βαθμιαία υποχώρηση του ίκτερου. Η κλινική και βιοχημική ανάρρωση συνήθως ολοκληρώνεται σε 6 μήνες. Η παραμονή κλινικής συμπτωματολογίας και βιοχημικής δραστηριότητας πέραν του 6μήνου εγείρει σοβαρή υπόνοια μετάπτωσης σε χρονιότητα.

Σε μερικές περιπτώσεις η οξεία ιογενής ηπατίτιδα (ιδίως η τύπου A) επιπλέκεται με χολοστατικό σύνδρομο, «χολοστατική ηπατίτιδα», που χαρακτηρίζεται κλινικά από βαθμιαία επιδείνωση του ίκτερου και έντονο κνησμό και ιστολογικά από εκσεσημασμένη χολόσταση, που τείνει να συγκαλύψει την εικόνα της συνυπάρχουσας, συνήθως ήπιας, ηπατίτιδας⁶.

Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα είναι η σημαντική αύξηση των τιμών της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της αλανινο – αμινοτρανσφεράσης (ALT). Η αύξηση παρατηρείται τόσο σε ικτερικές όσο και ανικτερικές μορφές της νόσου. Η χολερυθρίνη του ορού αρχίζει να αυξάνεται μερικές μέρες μετά την αύξηση των τρανσαμινασών. Υψηλές τιμές των ενζύμων μπορεί να διατηρηθούν για μερικούς μήνες – σπάνια μέχρι 1 έτος – αλλά πάντα στο τέλος υποχωρούν. Σε ορισμένες περιπτώσεις και ο ίκτερος μπορεί να διατηρηθεί για αρκετούς μήνες με εμφάνιση ενδοηπατικής χολόστασης. Οι ασθενείς αυτοί φαίνεται ότι δεν αποβάλλουν τον HAV στα κόπρανα.

Για την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων της νόσου σημαντικό ρόλο παίζει η ηλικία του ατόμου που μολύνεται. Παιδιά μικρότερα των 2 ετών σπανίως εμφανίζουν κλινική λοίμωξη. Αντίθετα, οι ενήλικες στο μεγαλύτερο ποσοστό (80 – 90%) εμφανίζουν οξεία λοίμωξη με ίκτερο και άλλα κλινικά σημεία. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να παίζουν ρόλο για τη δημιουργία συμπτωματικής ή όχι λοίμωξης, είναι η δόση του ορού, η λοιμογόνος δύναμη του στελέχους και η αντοχή του ατόμου.

Η ηπατίτιδα A θεωρείται νόσος «καλοήθους» που δεν προκαλεί χρόνια ή επιμένουσα ηπατίτιδα, έχει πολύ μικρή θνητότητα (0,14%), δεν εμφανίζει

εξωηπατικές εκδηλώσεις και σπάνια εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο μορφή. Η χρησιμοποίηση, όμως, τα τελευταία χρόνια ευαίσθητων εργαστηριακών τεχνικών για τη διάγνωση της ηπατίτιδας A έχει αρχίσει να αλλάζει τα δεδομένα που αφορούν την εξέλιξη της νόσου. Σε μελέτη 73 περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατίτιδας ο HAV ενοχοποιήθηκε σε 23 από αυτές και η θνησιμότητα ήταν 57%.

Άλλες πρόσφατες μελέτες αναφέρουν δύο σημαντικά στοιχεία: η νόσος μπορεί και να υποτροπιάζει και να προκαλεί εξωηπατικές εκδηλώσεις, όπως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, αρθρίτιδα, αγγειίτιδα και ερύθημα δέρματος⁷.

Θεραπεία HAV

Η θεραπεία της ηπατίτιδας A είναι συμπτωματική και συνίσταται σε:

- α) Ανάπαυση
- β) Καλή διατροφή
- γ) Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και βιταμίνες και πτωχή σε λιπαρά
- δ) Αποφυγή οινόπνευματος

Ακόμη η θεραπεία είναι φαρμακευτικής και χορηγείται ιντερφερόνη άλφα (α – IFN)¹.

Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας A

Ο ιός της ηπατίτιδας A (RNA ιός 27 nm) μεταδίδεται με την εντεροστοματική οδό και συνήθως προκαλεί οξεία ηπατίτιδα χωρίς σοβαρά επακόλουθα. Η νόσος είναι πιο σοβαρή στους ενήλικες από ότι στα παιδιά, στα οποία ενίοτε είναι υποκλινική. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη από HAV οδηγεί σε χρόνια ηπατική νόσο ούτε έχει περιγραφεί κατάσταση φορίας. Έχουν αναφερθεί παροδικές υποτροπές, μετά από κλινική και βιοχημική ανάρρωση, αλλά το τελικό αποτέλεσμα είναι η ίαση. Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό η ηπατίτιδα A μπορεί να οδηγήσει σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια και σε μερικές περιπτώσεις να χρειαστεί μεταμόσχευση ήπατος.

Όσον αφορά τον κίνδυνο επαναμόλυνσης του μοσχεύματος, έχουν αναφερθεί 2 περιπτώσεις από το King's College Hospital του Λονδίνου, όπου

αποδείχθηκε ότι ο ιός HAV προκάλεσε οξεία ηπατίτιδα στο μόσχευμα. Ανάλογες υποτροπές έχουν δημοσιευθεί και από άλλους συγγραφείς. Φαίνεται, πάντως, ότι η υποτροπή της ηπατίτιδας A στο μόσχευμα δεν επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών μετά από μία επιτυχή, κατά τα άλλα, μεταμόσχευση¹⁰.

Πρόληψη – Προφύλαξη από τον ιό της ηπατίτιδας A

Γενικά μέτρα

Επειδή η ηπατίτιδα A μεταδίδεται κυρίως με την οδό κόπρανα – στόμα, τα γενικά μέτρα προφύλαξης είναι ίδια με αυτά που ισχύουν για τις τυφοπαρατυφικές λοιμώξεις. Το σπουδαιότερο ρόλο παίζει η προσεκτική ατομική υγιεινή, το πλύσιμο των χεριών, το σωστό σύστημα ύδρευσης και αποχέτευσης και γενικά το ψηλό επίπεδο ατομικής και δημόσιας υγιεινής.

Παθητική ανοσοποίηση

Γίνεται με τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (Immure Serum Globulin, ISG), της οποίας η προφυλακτική αξία είναι γνωστή περισσότερο από 40 χρόνια. Η αποτελεσματικότητά της για την προφύλαξη από τη νόσο εξαρτάται στενά από το χρόνο που χορηγείται. Ο πιο κατάλληλος χρόνος είναι πριν από την έκθεση στο HAV ή στις 2 πρώτες εβδομάδες του χρόνου επώασης. Στις περιπτώσεις αυτές η ISG είναι αποτελεσματική σε ποσοστό 80-90% είτε αποτρέποντας εντελώς τη λοίμωξη είτε μετριάζοντας την κλινική εξέλιξη της νόσου. Στην τελευταία περίπτωση δημιουργείται η λεγόμενη «παθητική – ενεργητική» ανοσοποίηση, που καταλήγει σε μόνιμη ανοσία μετά από μία υποκλινική λοίμωξη. Μετά τη δεύτερη βδομάδα του χρόνου επώασης, η ISG δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην πρόληψη της νόσου.

Με τη χορήγηση των συνηθισμένων δόσεων ISG δεν ανιχνεύονται αντισώματα στον ορό του λήπτη με τις συνήθεις τουλάχιστον εργαστηριακές μεθόδους. Επομένως, μπορεί να γίνει ορολογικός έλεγχος για διάγνωση πιθανής λοίμωξης από το HAV. Όμως, με πολύ ευαίσθητες μεθόδους (radioimmunofocus inhibition assay) μπορεί να ανιχνευθούν ειδικά εξουδετερωτικά αντι-HAV μετά τη χορήγηση της ISG. Συγκριτικά με τα εξουδετερωτικά αντισώματα που παράγονται μετά από φυσική λοίμωξη, αυτά

που ανιχνεύονται μετά τη χορήγηση ISG είναι χαμηλότερου τίτλου (1/10-1/40) και διαρκούν περίπου 2 μήνες, όσο δηλαδή διαρκεί και η προστασία της ISG. Αυτό είναι ένα χρήσιμο στοιχείο για την αξιολόγηση «υποψηφίων» εμβολίων, τα οποία θα πρέπει να παράγουν ίσους ή μεγαλύτερους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων, για να θεωρηθούν ότι παρέχουν ανοσία τουλάχιστον ίδια με αυτή που δίνει η ISG.

Οι περιπτώσεις στις οποίες συνίσταται η χορήγηση ISG είναι οι εξής:

Α. Σε άτομα που έχουν στενή επαφή με αρρώστους. Η στενή επαφή με αρρώστους οδηγεί πολλές φορές στην ανάπτυξη δευτερογενών κρουσμάτων ηπατίτιδας Α, ιδίως στα νεώτερα μέλη της οικογένειας (παιδιά και εφήβους). Σε περίπτωση κρούσματος ηπατίτιδας Α σε μια οικογένεια, πρέπει να χορηγείται ανοσοσφαιρίνη σε όλα τα υπόλοιπα μέλη, τα οποία δεν έχουν ανοσία. Η δόση είναι 0,02 ml/kg βάρους σώματος για μια μόνο φορά.

Β. σε ιδρύματα: σποραδικά κρούσματα και επιδημίες εμφανίζονται συχνά στα ιδρύματα για απροσάρμοστα παιδιά, σε φυλακές, σε στρατώνες, σε οικοτροφεία και γενικά όπου δεν υπάρχουν υψηλές συνθήκες διαβίωσης. Η χορήγηση ISG στους τροφίμους ή στο προσωπικό που έρχεται σε επαφή με τους αρρώστους, μπορεί να περιορίσει σημαντικά τη διασπορά της νόσου. Μεγάλη σημασία και αποτελεσματικότητα έχει, όπως προαναφέρθηκε, η χρησιμοποίηση της ISG σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, ιδίως όταν φιλοξενούν πολύ μικρά παιδιά. Εάν εμφανισθούν ένα ή περισσότερα κρούσματα σε σταθμό, η ISG πρέπει να δοθεί σε όλα τα μέλη του προσωπικού, στα υπόλοιπα παιδιά και πιθανόν σε μέλη οικογενειών που έχουν παιδιά <2 χρόνων στο σταθμό. Η δόση της ISG είναι 0,02 – 0,04 ml/kg βάρους σώματος εφάπαξ.

Γ. Σε σχολεία: ISG μπορεί να χορηγηθεί όταν υπάρχουν πολλά κρούσματα στο ίδιο σχολείο ή σε μια τάξη (δόση 0,02 – 0,04 ml/kg βάρους σώματος εφάπαξ). Αν παρουσιασθεί ένα μόνο κρούσμα στο σχολείο, δεν είναι αναγκαία η χορήγηση ISG.

Δ. Σε ταξιδιώτες: προληπτική χορήγηση ISG συνίσταται σε ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές, όπως η Βόρεια και Κεντρική Αφρική, η Μέση Ανατολή, η Ασία και ορισμένα μέρη της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής. Εάν τα άτομα πρόκειται να μείνουν μέχρι 2 μήνες, η δόση της ISG είναι 0,02 – 0,04 ml/kg βάρους σώματος εφάπαξ. Για μεγαλύτερη παραμονή η δόση είναι 0,06 ml/kg

βάρους σώματος και επαναλαμβάνεται κάθε 4 – 6 μήνες. Σε επιδημίες ηπατίτιδας A από κοινή πηγή ή όταν υπάρχουν μεμονωμένα κρούσματα της νόσου σε εργοστάσια, γραφεία, νοσοκομεία κ.α., δεν ενδείκνυται η χορήγηση ISG για την προφύλαξη των υπολοίπων ατόμων.

Ενεργητική ανοσοποίηση

Προφυλακτικός εμβολιασμός έναντι του HAV θα ήταν αρκετά χρήσιμος σε ορισμένες ομάδες ατόμων «υψηλού κινδύνου», όπως παιδιά σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές, ομοφυλόφιλους, στρατιώτες και ιδρυματικούς ασθενείς. Γενικός, επίσης, εμβολιασμός των παιδιών θα μπορεί να προγραμματισθεί εφόσον υπάρξει κατάλληλος τύπος εμβολίου που να προκαλεί και μεγάλη διάρκεια ανοσίας. Η δυνατότητα πολλαπλασιασμού του HAV σε αρκετούς τύπους κυττάρων έχει δώσει την ευχέρεια παρασκευής εμβολίων, τα οποία ακόμα βρίσκονται στο στάδιο των πειραματικών και κλινικών μελετών. Από τα αποτελέσματα, όμως, που υπάρχουν, φαίνεται ότι πολύ σύντομα θα υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο έναντι της νόσου.

Η πρώτη δημοσίευση που αφορούσε την παρασκευή ενός αδρανοποιημένου με φορμαλίνη τύπου εμβολίου, έγινε το 1978 από τους Provost & Hilleman. Το υλικό που χρησιμοποίησαν για το εμβόλιο ήταν το ήπαρ μολυνθέντων marmosets. Σήμερα, έχουν παρασκευασθεί και άλλοι τύποι εμβολίου με νεκρό αδρανοποιημένο ιό που προέρχεται από πολλαπλασιασμό του HAV σε διάφορα είδη κυτταρικών σειρών. Τα εμβόλια αυτά έχουν ελεγχθεί σε πειραματόζωα και βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών μελετών σε εθελοντές.

Παρασκευή εμβολίου με ζώντα εξασθενημένο ιό έχει, επίσης, επιτευχθεί με ανάπτυξη του HAV σε κυτταρικές σειρές. Εμβόλια αυτού του τύπου έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε marmosets και χιμπατζήδες. Πρόσφατες κλινικές μελέτες σε εθελοντές έχουν, επίσης, δείξει ότι είναι δυνατό να αναπτυχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό κατάλληλο για ανθρώπινη χρήση.

Τέλος, άλλοι πιθανοί τρόποι παραγωγής εμβολίου έναντι του HAV είναι με γενετικό ανασυνδυασμό του DNA σε προκαρυωτικά ή ευκαρυωτικά κύτταρα ή με χημική σύνθεση των πεπτιδίων του HAV που είναι υπεύθυνα για

την ανοσογονικότητα του ιού, μεθόδους που ήδη έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται στον ΗΒV και σε άλλους ιούς⁷.

Επιπλοκές – Πρόγνωση

Υποτροπιάζοντα επεισόδια ηπατίτιδας μπορεί να παρατηρηθούν σε ένα μικρό ποσοστό αρρώστων. Είναι ηπιότερα της αρχικής λοίμωξης, μπορεί να είναι πολλαπλά και συνήθως οφείλονται σε πρόωρη σωματική καταπόνηση ή σε κατάχρηση οινόπνευματων. Σε μερικές περιπτώσεις οι υποτροπές μπορεί να καταδεικνύουν εξέλιξη προς χρονιότητα. Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα είναι σπάνια εξέλιξη της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας και είναι συχνά θανατηφόρα⁸.

Η ηπατίτιδα Α μπορεί να οδηγήσει και σε χολοστατική ηπατίτιδα. Γενικά έχει καλή και πλήρη ίαση χωρίς χρόνιους φορείς¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β (HBV)

- ◆ Ορισμός και αιτιολογία της HBV
- ◆ Επιδημιολογία και συχνότητα
- ◆ Ο ιός της HBV
- ◆ Ανοσοπαθογένεια της HBV
- ◆ Μετάδοση της HBV
- ◆ Κλινική εικόνα της HBV
- ◆ Διάγνωση της HBV
- ◆ Συχνότητα της HBV στις έγκυες γυναίκες
- ◆ Ομάδες υψηλού κινδύνου
- ◆ Θεραπεία της HBV
- ◆ Πρόληψη και προφύλαξη
- ◆ Επιπλοκές και πρόγνωση της HBV
- ◆ Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β

Ορισμός και αιτιολογία της ηπατίτιδας

Ο τύπος Β της ηπατίτιδας ονομάζεται ηπατίτιδα από ομόλογο ορό ή ηπατίτιδα μεγάλης περιόδου επώασης ή ηπατίτιδα θετικού αυστραλιανού αντιγόνου. Είναι λοίμωξη του ήπατος που οφείλεται σε ιό, ο οποίος μεταδίδεται με ενοφλαμισμό του μολυσμένου αίματος ή των προϊόντων του. Η μετάδοσή του γίνεται μέσω μεταγγίσεων, ενέσεων, λύσεων συνέχειας του δέρματος, σεξουαλικής επαφής, αιμοδιύλισης κ.λ.π. η ηπατίτιδα τύπου Β μπορεί ακόμα να μεταδοθεί μέσω της γαστρεντερικής οδού. Ο ιός είναι όμοιος με εκείνον της επιδημικής ηπατίτιδας αλλά διαφορετικός ανοσολογικά, και υπάρχει μικρή ή και διασταυρούμενη ανοσία ανάμεσα στις δύο νόσους. Ο ιός βρίσκεται μόνο στο αίμα και στους ιστούς του μολυσμένου ατόμου και δεν αποβάλλεται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Το στάδιο επώασης είναι 6 εβδομάδες ως 6 μήνες. Τόσο τα παθολογοανατομικά ευρήματα (όπως ήδη αναφέραμε) όσο και τα κλινικά συμπτώματα είναι όμοια με εκείνα της επιδημικής ηπατίτιδας⁵.

Συχνότητα και επιδημιολογία της HBV

Ο αριθμός των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα Β φαίνεται να είναι σχετικά χαμηλός στη Β. Αμερική και στη Β. Ευρώπη, όπου το ποσοστό των φορέων είναι χαμηλότερο του 1%. Εν τούτοις, ο πραγματικός αριθμός των φορέων του ιού μπορεί να είναι κατά πολύ υψηλότερος, ιδίως λόγω της αύξησης στην ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια. Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. υπάρχουν ήδη πάνω από 1 εκατομμύριο φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β, οι οποίοι κάθε χρόνο αυξάνονται κατά 300.000. Από τους χρόνιους αυτούς φορείς, περίπου 4.000 πεθαίνουν κάθε χρόνο από κίρρωση του ήπατος και 1.000 άτομα από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Στη Νότια Ευρώπη – ιδιαίτερα σε ορισμένες περιοχές της Ιταλίας και της Ελλάδας – το ποσοστό των φορέων είναι περίπου 5%. Η κατάσταση στην κάτω της Σαχάρας Αφρική και στην Άπω Ανατολή είναι ακόμα σοβαρότερη, μια και υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό έως 20% των ενηλίκων ατόμων είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β.

Τα άτομα αυτά δεν είναι κατ' ανάγκη μολυσματικά, αλλά είναι λογικό να συμπεράνει κανείς ότι το 10 έως 15% των μητέρων είναι θετικές για το αντιγόνο e της ηπατίτιδας B (το αντιγόνο αυτό αποτελεί έναν από τους δείκτες του συνεχιζόμενου πολλαπλασιασμού του ιού, άρα και της μολυσματικότητας του φορέως). Τα περισσότερα από τα παιδιά που θα γεννηθούν από τις μητέρες αυτές, θα μολυνθούν κατά το χρόνο της γέννησής τους και περίπου 90% από αυτά θα γίνουν χρόνιοι φορείς του ιού.

Ειδικότερα στην Ελλάδα, ένα ποσοστό από τους φορείς είναι δυνατόν να παρουσιάζουν ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, χωρίς να είναι θετικοί στο αντιγόνο e.

Υπολογίζεται ότι σε ολόκληρο τον κόσμο υπάρχουν πάνω από 200 εκατομμύρια χρόνιοι φορείς του ιού της ηπατίτιδας B¹¹.

Ο ιός της HBV

Είναι ένας μικρός DNA ιός με 42 nm διάμετρο. Αποτελείται από κεντρικό πυρήνα με το περινοκαψίδιο του και από πρωτεϊνικό εξωτερικό περίβλημα.

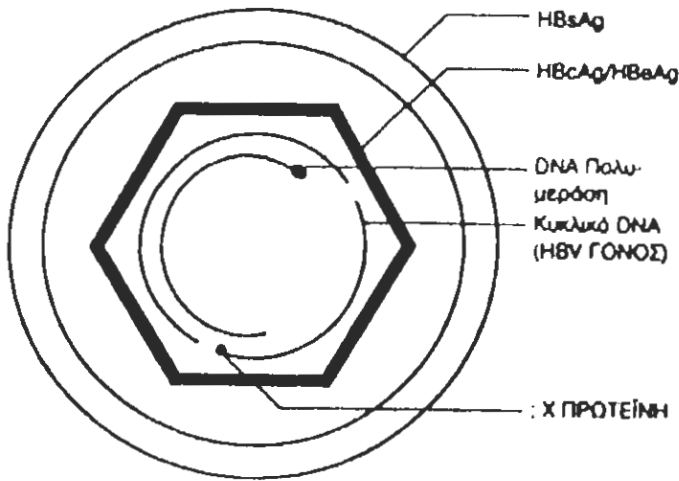
Μέσα στον πυρήνα υπάρχει διπλή έλικα DNA, DNA πολυμέραση, πυρηνικό αντιγόνο (HbeAg) και αντιγόνο «e» (HbeAg).

Στο εξωτερικό τμήμα βρίσκεται το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B (HbsAg).

Όταν ένα άτομο προσβληθεί από τον HBV, ο ιός αναπαράγεται μέσα στα ηπατικά κύτταρα του ξενιστή του σε μεγάλες ποσότητες κατά την διάρκεια της λοίμωξης, και προκαλεί ανοσολογική επίδραση που οδηγεί στον θάνατο των υποδοχών ηπατοκυττάρων και μπορεί να καταλήξει σε σοβαρές παθολογικές συνέπειες για το θύμα. Τα προσβληθέντα ηπατοκύτταρα κατά την διάρκεια της λοίμωξης εκκρίνουν συνεχώς σωματίδια του ιού, που φθάνουν σε υψηλά επίπεδα στο αίμα και είναι 2 τύπων:

A) Τα μη μολυσματικά σωματίδια με σφαιρική ή κυλινδρική μορφή, που είναι κενά μολυσματικού πυρήνος DNA, αποτελούμενα μόνο από την πρωτεΐνη του περιβλήματος του ιού (HbsAg) (τα σωματίδια αυτά χρησιμοποιούνται υπό μορφή εμβολίου σε ευαίσθητα άτομα – εμβόλιο από πλάσμα φορέως).

B) Τα μολυσματικά σφαιρικά σωματίδια (σωματίδια Dane) που περιέχουν και πυρήνα με DNA εκτός του HbsAg (πλήρης ιός)¹³.



Η δομή του HBV.

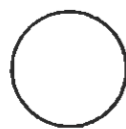
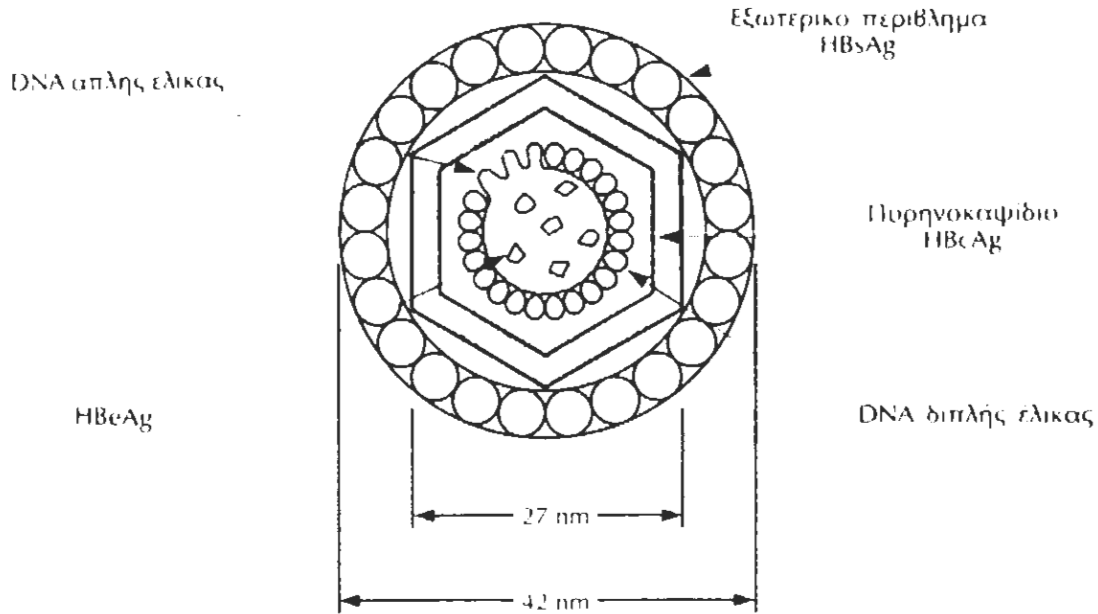
Ο ιός της ηπατίτιδας B, ο οποίος είναι επίσης γνωστός ως σωματίδιο Dane, έχει μια πολύπλοκη δομή και διάμετρο περίπου 42 nm. Ο εσωτερικός πυρήνας του ιού, ή πυρηνοκαψίδιο, φέρει το αντιγόνο του πυρήνα (core) της ηπατίτιδας B (HbsAg). Το αντιγόνο e της ηπατίτιδας

B (HbeAg) αποσπάται από το HbcAg μέσα στα ηπατικά κύτταρα, κατά τη διάρκεια του σχηματισμού νέων ιών και στη συνέχεια μεταφέρεται σε ελεύθερη διαλυτή μορφή στον ορό του αίματος. Το DNA του ιού (HBV-DNA) ανευρίσκεται επίσης σε μολυσματικά σωματίδια στον ορό, κατά τη φάση του πολλαπλασιασμού του ιού. Για το λόγο αυτό, το HbeAg και το HBV-DNA θεωρούνται δείκτες πολλαπλασιασμού του ιού και συνεπώς αποτελούν δείκτες μολυσματικότητας.

Το εξωτερικό περίβλημα του ιού αποτελείται από το αντιγόνο επιφανείας (HbsAg), το οποίο παλαιότερα ήταν γνωστό ως Αυστραλιανό αντιγόνο. Τμήματα του εξωτερικού περιβλήματος του ιού, υπό τη μορφή σφαιριδίων ή επιμηκών σωληνοειδών ανευρίσκονται επίσης στον ορό των φορέων του ιού της ηπατίτιδας B. Τα σωματίδια αυτά δε είναι αφ' εαυτών μολυσματικά, αλλά η ύπαρξή τους χαρακτηρίζει τους φορείς του HBV¹¹.

Ανοσοαθρογένεια του ιού της HBV

Ο μηχανισμός, με τον οποίο καταστρέφεται το ηπατικό κύτταρο στην οξεία ηπατίτιδα B, δεν είναι γνωστός και οι απόψεις των διαφόρων ερευνητών ποικίλλουν. Οι απόψεις που έχουν υποστηριχθεί είναι ότι:



Σφαιρίδια
16 - 20 nm



Επιμήκη σωληνοειδή
16 - 20 × 20 - 200 nm

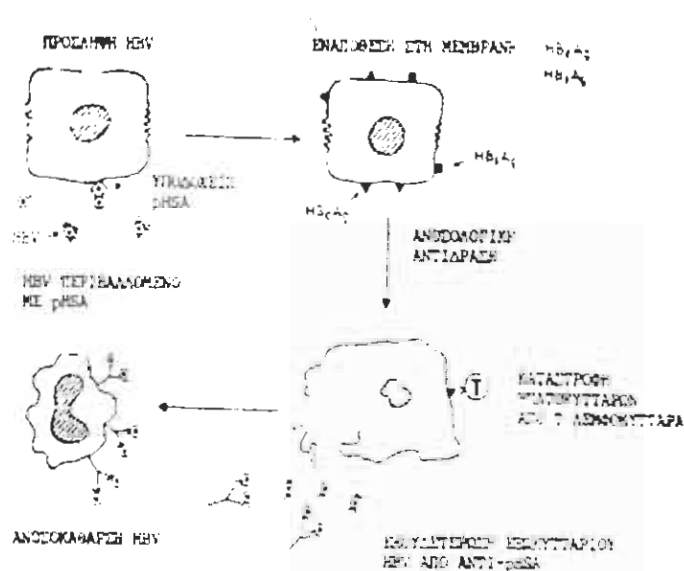
ΣΧΗΜΑ 1: Ο ίος της Ηπατίτιδας Β

A) Η καταστροφή οφείλεται σε τοξική δράση του ίδιου του ιού.

B) Η κυτταρική βλάβη οφείλεται στην έντονη ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή προς ένα ή περισσότερα αντιγονικά συστατικά του HBV. Η άποψη αυτή θεωρείται σήμερα επικρατέστερη. Σύμφωνα με αυτήν ο HBV εισέρχεται στο ηπατικό κύτταρο αφού προηγουμένως προσκολληθεί σ' αυτό μέσω των υποδοχέων της pHSA που ήδη αναφέρθηκαν.

Η αναπαραγωγή του ιού μέσα στο κύτταρο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση στη μεμβράνη των κυττάρων ορισμένων αντιγόνων που είτε ανήκουν στον ιό (HbsAg, HbcAg και ίσως HbeAg) ή στο ίδιο το κύτταρο (LSP-liver specific protein, LM Ag-liver membrane - antigen). Αυτή η έντονη παρουσία αντιγόνων στη μεμβράνη των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα μια σειρά από διαδικασίες κυτταρικής και χημικής ανοσίας που καταλήγουν στη λύση του κυττάρου.

Από το βαθμό της κινητοποιήσεως του ανοσολογικού μηχανισμού του ξενιστή εξαρτάται το μέγεθος της καταστροφής των κυττάρων, η βαρύτητα της κλινικής εικόνας αλλά και η πιθανότητα να μεταπέσει η λοίμωξη σε χρόνια ηπατίτιδα Β. Όσο εντονότερη είναι η ανοσολογική αντίδραση (κυρίως από την



Μηχανισμός ηπατοκυτταρικής βλάβης σε οξεία ΗΒV(β).

ανοσολογική απάντηση του ξενιστή είναι η σύνδεση των διαφόρων αντιγονικών συστατικών του ΗΒV που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου με αντιγόνα του συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA-1). Ακολουθεί μια αλληλουχία ενδοκυτταρικών διεργασιών, όπως η έκκριση λεμφοκινών (της ιντερλευκίνης 1 από τα μακροφάγα και της ιντερλευκίνης 2 από τα Τ-λεμφοκύτταρα) ή άλλων παραγόντων (serum inhibitory factor, SIF, rosette inhibitory factor, RIF, liver inhibitory protein, LIP, ιντερφερόνη κ.α), που καταλήγουν στην ενεργοποίηση των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων (T-helpers, TH). Τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της δραστηριότητας των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (cytolytic cells, Tc) και η προαγωγή του μετασχηματισμού των Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα για την παραγωγή αντισωμάτων. Σύμφωνα με ορισμένες ενδείξεις ο κύριος αντιγονικός στόχος των Tc λεμφοκυττάρων είναι το HbcAg που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη.

Παράλληλα όμως με αυτά κινητοποιούνται και μηχανισμοί αυτοανοσίας. Τα TH-λεμφοκύτταρα ευαισθητοποιούνται συγχρόνως και έναντι των νεοεμφανισθέντων αντιγόνων του ίδιου του κυττάρου (LSP-LMAg) και

κυτταρική ανοσία) τόσο βαρύτερη είναι η κλινική εκδήλωση της νόσου, αλλά και τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα πλήρους ιάσεως. Αντίθετα το ενδεχόμενο χρόνιας αντιγοναιμίας ή χρόνιας ηπατίτιδας αυξάνεται, όταν η οξεία λοίμωξη είναι ήπια ή ασυμπτωματική.

Απαραίτητη προϋπόθεση για να ξεκινήσει η

οδηγούν στη σύνθεση – μέσω των Β λεμφοκυττάρων – αντίστοιχων αντισωμάτων (anti-LSP, anti-LMAg). Ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων (LSP/ anti-LSP και LMAg/ anti-LMA) στην επιφάνεια του ηπατικού κυττάρου κινητοποιεί τα Κ λεμφοκύτταρα-φορείς (killers, Κ), οδηγώντας σε καταστροφή του κυττάρου. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι το φαινόμενο αυτό είναι βραχείας διάρκειας και μικρής σημασίας στην οξεία ΗВ, ενώ αντίθετα στις χρόνιες ηπατίτιδες η αυτοανοσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Από την ενεργοποίηση της χημικής ανοσίας επιτυγχάνεται: α) Εξουδετέρωση των μορίων του ιού που απελευθερώνονται από τα καταστρεφόμενα ηπατικά κύτταρα. β) Κάλυψη των υποδοχέων του Phsa από τα ειδικά αντισώματα (anti-Phsa), ώστε να μην υπάρχει θέση για προσκόλληση νέων ιών. γ) Κάλυψη των αντιγόνων της κυτταρικής επιφάνειας ώστε να περιοριστεί προοδευτικά η δράση των Tc-λεμφοκυττάρων. Έτσι εξασφαλίζεται και η βαθμιαία υποχώρηση των ανοσολογικών εκδηλώσεων με την αποδρομή της λοιμώξεως.

Είναι επομένως προφανές ότι η κυτταρική και η χημική ανοσία του ξενιστή διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη εξέλιξη της πορείας της οξείας λοιμώξεως από ΗВV. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ενδείξεις ότι και ορισμένοι γενετικοί (έλλειψη HLA-DI) ή ανοσορρυθμιστικοί (ένδεια λεμφοκινών, SIR, RIF, ιντερφερόνης κλπ.) παράγοντες μπορούν να επηρεάζουν την πορεία της οξείας φάσεως⁹.

Τρόποι μετάδοσης της ΗВВ

Οι χρόνιοι φορείς του ΗВВ που ξεπερνούν τα 250 εκατομμύρια παγκοσμίως μαζί με τους ασθενείς αποτελούν πηγή μόλυνσης.

Ο ΗВВ μεταδίδεται σε ευπαθή άτομα με την επαφή μολυσμένου αίματος και άλλων σωματικών υγρών.

- Αίμα και παράγωγα
- Σπέρμα
- Κολπικά υγρά
- Σάλιο
- Δάκρυα
- Ιδρώτα

Η παρεντερική μετάδοση είναι η κύρια οδός διασποράς του ιού. Εκτός της μετάγγισης αίματος, μετάδοση συμβαίνει συχνά με έκδηλες και αφανείς λύσεις συνέχειας του δέρματος, με τον βλεννογόνο και με επαφή με μολυσμένο αίμα και παράγωγα αυτού, ως και με άλλα σωματικά υγρά.

Η σεξουαλική μετάδοση σήμερα αποκτά ιδιαίτερη σημασία από φορέα ή πάσχοντα ερωτικό σύντροφο, αλλά και η ενδοοικογενειακή μετάδοση λόγω συχνής και παρατεταμένης επαφής των μελών της οικογένειας υπό χαμηλές συνθήκες διαβίωσης δεν υποτιμάται.

Κάθετος μετάδοση γίνεται από μητέρα θετική για HBsAg στο νεογνό κατά τον τοκετό ή περιγεννητική περίοδο¹³.

Κλινική εικόνα ΗVВ

Οι εκδηλώσεις της νόσου διακρίνονται στις οφειλόμενες στην ηπατοκυτταρική βλάβη, με προέχον σύμπτωμα τον ίκτερο, σε βλάβη άλλων οργάνων και συστημάτων, όπως π.χ. γαστρεντερικό (φλεγμονή βλεννογόνου), πάγκρεας (οξεία παγκρεατίτιδα), αναπνευστικό (πλευρίτιδα κλπ.) και στις οφειλόμενες στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων. Με σημείο αναφοράς τον ίκτερο στην τυπική οξεία ηπατίτιδα διακρίνουμε τρία στάδια που παρουσιάζονται στον Πίνακα III.

ΠΙΝΑΚΑΣ III. Κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας.

A. Προϊκτερικό στάδιο.

- Ανορεξία, καταβολή, πυρετός.
- Γαστρεντερικές διαταραχές.
- Εκδηλώσεις «γριππώδους συνδρομής».
- Απέχθεια στο κάπνισμα, γευστικές ή οσφρητικές διαταραχές.
- Αίσθημα βάρους ή πόνος στο δεξιό υποχόνδριο.
- Εκδηλώσεις ανοσοσυμπλεγμάτων.

B. Ικτερικό στάδιο.

- Υπόχρωση των εκδηλώσεων του α' σταδίου.

- Υπέρχρωση ούρων, ίκτερος, αποχρωματισμός κοπράνων, κνησμός, απώλεια βάρους.
- Συμπτώματα και σημεία οξείας ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας.
- Εκδηλώσεις ανοσοσυμπλεγμάτων.
- Ηπατομεγαλία (70%), σπληνομεγαλία (20%), λεμφαδενικές διογκώσεις (20%).

Γ. Στάδιο αναρρώσεως.

- Βαθμιαία εξαφάνιση των εκδηλώσεων του β' σταδίου.

Τα ανοσοσυμπλέγματα περιέχουν HBsAg, anti-HBs και συμπλήρωμα, γι' αυτό και υπάρχει μείωση του συμπληρώματος στον ορό. Υπάρχουν ενδείξεις ότι και άλλα αντιγόνα σχετιζόμενα με τον ΗVВ, ή και με άλλους ιούς της ηπατίτιδας, μπορεί να συμμετέχουν στη δημιουργία των συμπλεγμάτων αυτών.

Η παρουσία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων δε σημαίνει υποχρεωτικά εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Είναι άγνωστο ποιοι παράγοντες καθορίζουν την εμφάνιση ή όχι, το χρόνο έναρξης, τον τύπο και τη διάρκεια των εκδηλώσεων, που μπορεί να είναι:

α) Πολυαρτηρίτιδα (ο ΗVВ σχετίζεται με το 10% όλων των περιπτώσεων αγγειίτιδας και με το 30-40% των περιπτώσεων οζώδους πολυαρτηρίτιδας).

β) Σπειραματονεφρίτιδα.

γ) Ρευματική πολυμυαλγία.

δ) Μικτή κρυσφαριναιμία.

ε) Σύνδρομο Guillain-Barre⁹.

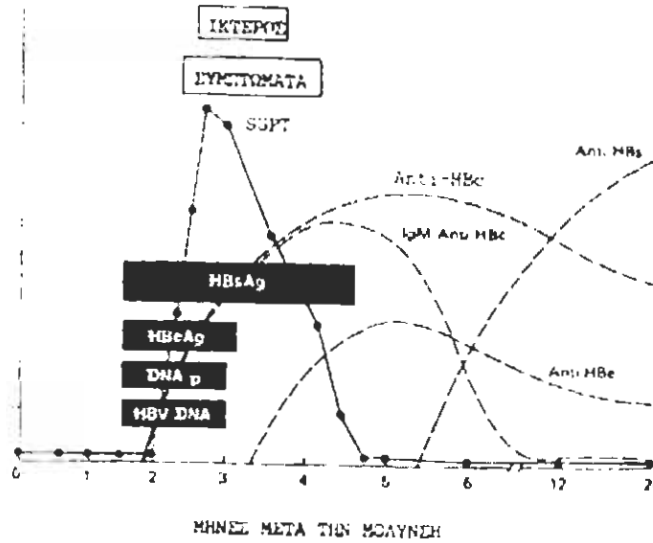
Το συχνότερο επακόλουθο της λοίμωξης από ΗVВ είναι η παροδική υποκλινική νόσηση. Είναι χαρακτηριστικό το πολύ υψηλό ποσοστό ατόμων που ανακαλύπτουν τυχαία την παρουσία στον ορό HBsAg ή anti-HBsAg χωρίς να γνωρίζουν ότι νόσησαν ποτέ από οξεία ηπατίτιδα. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 15-20% των ασθενών με χρόνια ΗVВ ηπατοπάθεια θα μεταπέσει σε κίρρωση του ήπατος. Εμμονή επίσης της ΗVВ λοίμωξης, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) και σε ασυμπτωματικούς φορείς, αλλά και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι εκατό φορές

μεγαλύτερος σε φορείς HBsAg σε σχέση με άτομα με αρνητικό HBsAg. Βέβαια θα πρέπει να τονισθεί ότι εκτός από τη χρόνια ηπατίτιδα B αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος, σε σύγκριση με φυσιολογικό πληθυσμό, φαίνεται να έχουν και άλλες μορφές ηπατίτιδας. Σημαντικό ρόλο στη μετάπτωση της οξείας ηπατίτιδας σε χρόνια παίζουν η ηλικία, το φύλο και η ύπαρξη ανοσοκαταστολής. Όσον αφορά την ηλικία, φαίνεται, ότι ενώ το 90% των νεογνών που μολύνονται από τον ΗVΒ καθίστανται φορείς, το ποσοστό μειώνεται προοδευτικά αυξανόμενης της ηλικίας με αποτέλεσμα μόνο το 5-10% των ενηλίκων να αδυνατεί να αρνητικοποιήσει το HBsAg. Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς επίσης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να μεταπέσουν σε χρονιότητα. Τέλος, στη σχέση του φύλλου-μετάπτωσης σε χρονιότητα, οι γυναίκες φαίνονται "ικανότερες" στο να απομακρύνουν το HBsAg απ' ότι οι άντρες. Τα συμπτώματα και τα σημεία ενός ασθενούς με χρόνια HBV ηπατοπάθεια ποικίλλουν, αφού ο άρρωστος μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικός ή να παρουσιάζει συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας ή ακόμα και προχωρημένου ΗΚΚ. Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας είναι καταβολή, κακουχία, ηπατοσπληνική διόγκωση και τα αραχνοειδή αγγειώματα που ανευρίσκονται στους περισσότερους πάσχοντες. Σημεία ηπατικής ανεπάρκειας και πυλαίας υπέρτασης (ίκτερος, εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία πεπτικού, ασκίτης) συναντώνται στο 10%-30% των ασθενών. Δεν είναι σπάνια όμως και η εμφάνιση εξωηπατικών εκδηλώσεων που οφείλονται στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων. Είναι χαρακτηριστικό ότι η παρουσία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων δε σημαίνει υποχρεωτικά εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Από την άλλη πλευρά θα πρέπει να τονισθεί ότι οι εξωηπατικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανίζονται μεμονωμένα χωρίς άλλα σημεία ηπατικής βλάβης και να αποτελούν τις μόνες εκδηλώσεις χρόνιας ηπατίτιδας. Είναι πράγματι άγνωστο ποιοι παράγοντες καθορίζουν την εμφάνιση ή όχι το χρόνο έναρξης, τον τύπο και τη διάρκεια των εκδηλώσεων αυτών, που μπορεί να είναι η σπειραματονεφρίτιδα, η αγγειίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, η αρθρίτιδα, το σύνδρομο Guillain-Barre κα. Οι καταστάσεις αυτές οφείλονται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν HBsAg ή και άλλα αντιγόνα των HBV, HCV και HDV και τα αντίστοιχα αντισώματά τους, ενώ η νόσος του ήπατος είναι συνήθως ήπια. Η 5ετής επιβίωση των αρρώστων με

χρόνια HBV ηπατίτιδα είναι περίπου 86% και το ποσοστό αυτό πέφτει στο 55% όταν παρατηρηθούν ευρήματα ίνωσης⁶.

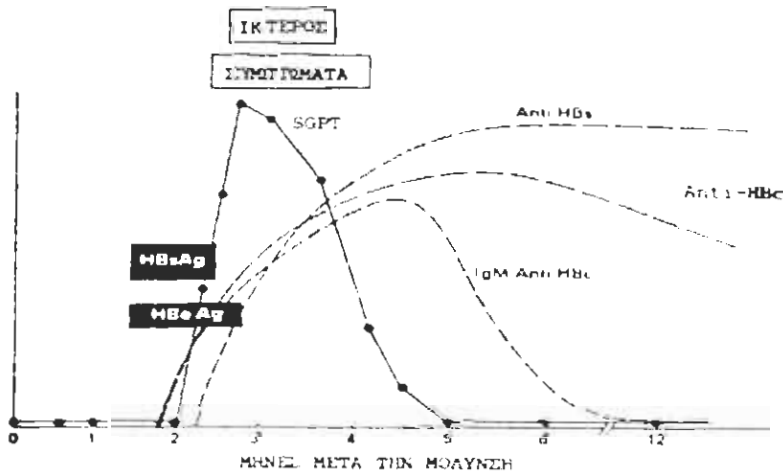
Διάγνωση της HBV

Ορολογικοί δείκτες: Οι ορολογικοί δείκτες και η κλινική πορεία μιας τυπικής οξείας ηπατίτιδας Β φαίνονται στο παρακάτω σχήμα.



Ορολογικοί δείκτες σε τυπική οξεία HBV (1).

Η διάγνωση της οξείας HB βασίζεται στην ανίχνευση του HbsAg στον ορό. Πρέπει όμως να έχει κανείς υπόψη ότι το HbsAg θα ανιχνεύεται και σε άτομα που έχουν χρόνια αντιγοναιμία από το HBV (υγιείς φορείς ή χρόνια ηπατίτιδα) και παρουσιάζουν πρόσφατη νόσηση από άλλο ιό ηπατίτιδας. Αντίθετα πάλι σε 10% των περιπτώσεων οξείας HB είναι δυνατόν οι ασθενείς κατά τη στιγμή της εκδηλώσεως της νόσου να έχουν αρνητικοποιήσει το



Ορολογικοί δείκτες σε οξεία άτυπη HBV

HbsAg. Αυτό συμβαίνει συνήθως σε κεραυνοβόλο ή σε ήπια κλινική διαδρομή της νόσου (σχήμα).

Στις περιπτώσεις αυτές η διάγνωση της HB επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση των IgM τύπου anti-HBc σε υψηλούς τίτλους. Άλλοι δείκτες που ανιχνεύονται κατά την οξεία φάση της HB και που αποτελούν δείκτες ενεργού πολλαπλασιασμού του HBV είναι το HbeAg, το ένζυμο της DNA πολυμέρασης (DNAp) καθώς και το DNA του HBV. Η ανίχνευση του τελευταίου αυτού με τη μέθοδο του μοριακού υβριδισμού θεωρείται σήμερα ο πιο ευαίσθητος δείκτης της παρουσίας του HBV στον οργανισμό. Αργότερα παρουσιάζονται στο αίμα, σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, όπως φαίνεται στα προηγούμενα σχήματα, τα IgC τύπου anti-HBc και τα anti-Hbe αντισώματα.

Όλοι οι ασθενείς με οξεία HBV παράγουν anti-HBc, τα οποία συνήθως παραμένουν δια βίου. Η συγκέντρωση των anti-Hbe, όπως φαίνεται και στο σχήμα είναι πολύ χαμηλότερη από αυτή των anti-HBc και συνήθως εξαφανίζονται σε διάστημα μερικών μηνών ή ετών.

Στη συνέχεια και σε διάστημα μέχρι 6 μηνών από την οξεία λοίμωξη αρνητικοποιείται το HbsAg στο μεγαλύτερο ποσοστό, οπότε και εμφανίζεται το anti-HBs. Η περίοδος που μεσολαβεί ανάμεσα στην εξαφάνιση του HbsAg και την εμφάνιση των anti-HBs ονομάστηκε περίοδος «του παραθύρου» αλλά με τις νεώτερες ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης του HbsAg τείνει να εξαφανιστεί.

Ένα ποσοστό αρρώστων (5-15%) δεν συνθέτει anti-HBs, παρά το ότι αρνητικοποιεί το HbsAg. Ακόμη στο 10% περίπου των ασθενών η ανοσολογική αντίδραση είναι τόσο έντονη που οδηγεί σε ταχύτατη αρνητικοποίηση του HbsAg και εμφάνιση των anti-HBs πριν ακόμα εκδηλωθεί κλινικά η νόσος. Η κλινική σημασία της ανευρέσεως των διαφόρων ορολογικών δεικτών του HBV, HAV και HDV σε οξεία λοίμωξη παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

HBsAg	(IgM) anti-HBc	(IgM) anti-HAV	Anti-HDV	Διάγνωση
+	+	-	-	Οξεία HB
-	+	-	-	Οξεία HB

-	-	+	-	Οξεία ΗΑ
+	-	+	-	Οξεία ΗΑ σε φορέα ΗΒV
+	+	+	-	Ταυτόχρονη οξεία ΗΑ και ΗΒ
+	-	-	+	Οξεία ή χρόνια ΗD σε φορέα ΗΒV*
+	-	-	-	Οξεία ΝΑΝΒΗ ή αναζήτηση άλλης αιτίας ηπατοκυτ. βλάβης σε φορέα ΗΒV
-	-	-	-	ΝΑΝΒΗ ή αναζήτηση άλλης αιτίας

• Η ανεύρεση των anti-HDV σε προοδευτικό αυξανόμενο τίτλο επικυρώνει τη διάγνωση της οξείας ΗD, ενώ η παραμονή του τίτλου σε σταθερά επίπεδα συνηγορεί υπέρ χρόνιας ΗD.

Τέλος πρέπει να τονιστεί εδώ ότι από όλα τα αντισώματα τα μόνα που μπορούν να εξασφαλίζουν μελλοντική ανοσία είναι τα anti-HBs. Τα άλλα αντισώματα (anti-HBc, anti Hbe) δεν παρέχουν καμιά προστασία έναντι του ΗΒV⁹.

Εργαστηριακά ευρήματα της ΗΒV είναι:

- A) Αύξηση του ποσού των τρανσαμινασών
- B) Αύξηση του σιδήρου του ορού
- Γ) Αύξηση της χολερυθρίνης του αίματος¹⁴

Ορολογικοί δείκτες είναι τα διάφορα αντιγόνα και αντισώματα που ανιχνεύονται στον ορό του αρρώστου κατά την πορεία της λοίμωξης. Εξέταση για τη παρουσία αυτών είναι απαραίτητη για τον καθορισμό του σταδίου της λοίμωξης

HbsAg – επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας Β (Αυστραλιανό αντιγόνο)

HbcAg – πυρηνικό αντιγόνο ηπατίτιδας Β (ανεύρεση του μόνο στον πυρήνα).

HbeAg – αντιγόνο “e” ηπατίτιδας Β

Anti-HBs – αντίσωμα του επιφανειακού αντιγόνου

Anti-Hbe – αντίσωμα του πυρηνικού αντιγόνου
 DNA πολυμέραση – αντίσωμα του αντιγόνου "e"
 HBV – DNA πλήρης ιός

HbsAg: είναι ο πρώτος δείκτης που ανιχνεύεται στο αίμα μετά την μόλυνση με τον HBV. Εμφανίζεται περίπου 2-6 εβδομάδες μετά την έκθεση στον ιό και διαρκεί 4-14 εβδομάδες περίπου στις οξείες μορφές., η παρουσία του σημαίνει λοίμωξη και μολυσματικότητα.

Αποτυχία της εξαφάνισής του και ανάπτυξης των αντίστοιχων αντισωμάτων (anti-HBs) μέσα σε 6 μήνες από την αρχή της λοίμωξης, είναι μια ορολογική ένδειξη μετάπτωσης στη χρόνια μορφή (στάδιο χρόνιου φορέα).

Anti-HBs: η παρουσία του υποδηλώνει κλινική ίαση και σημαίνει ανοσία του ατόμου κατά της ηπατίτιδας Β. Είναι το τελευταίο αντίσωμα που παρουσιάζεται σε διάστημα 1-3 μηνών μετά την εξαφάνιση του HbeAg.

HbeAg: εμφανίζεται μετά το HbsAg και πριν αυτό εξαφανισθεί. Η παρουσία του, που είναι γενικά σύντομη (3-6 εβδομ.), δείχνει υψηλή μολυσματικότητα.

Εάν το HBeAg είναι ανιχνεύσιμο για περισσότερο από 10 εβδομάδες, αυτό φανερώνει διαδικασία χρόνιου φορέα και πιθανώς ανάπτυξη χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας.

Anti – HBe: η ορομετατροπή σε anti-Hbe φανερώνει μείωση της μολυσματικότητας του ασθενούς. Σε απουσία του HbsAg και του αντισώματος του (anti-Hbs) και παρουσία του anti-Hbe με αντίσωμα πυρηνικού αντιγόνου (anti-HBc) επιβεβαιώνεται πρόσφατη λοίμωξη. Anti-Hbe εξακολουθεί να υπάρχει για 1-2 χρόνια μετά την εξαφάνιση της λοίμωξης.

HBcAg: Βρίσκεται μόνο στον πυρήνα των προσβληθέντων ηπατοκυττάρων και δεν ανιχνεύεται στο αίμα.

Anti-HBc: το αντίσωμα του πυρηνικού αντιγόνου είναι το πρώτο αντίσωμα που εμφανίζεται μετά την λοίμωξη και γενικά ανιχνεύεται στην αρχή της κλινικής νόσου και εξακολουθεί να υπάρχει σε οξείες και χρόνιες περιπτώσεις και σ' αυτούς που έχουν ίαθεί.

DNA – πολυμέραση είναι πρωτεΐνη του ιού και δρα σαν ένζυμο για τον πολλαπλασιασμό του. Αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου παρατηρείται

στην αρχική φάση της νόσου. Παρατεταμένη παρουσία του ενζύμου στον ορό είναι πιο αξιόπιστος δείκτης μετάπτωσης σε χρόνια μορφή, από ότι η παραμονή του HbeAg¹³.

Ομάδες υψηλού κινδύνου

Οι ομάδες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προσβληθούν από τον ιό της ηπατίτιδας B είναι οι ίδιες με τις ομάδες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προσβολής από τον ιό του AIDS. Παρ' όλο ότι το αίμα ελέγχεται τώρα στις αιμοδοσίες για τον ιό HBV και η συχνότητα εμφάνισης της ηπατίτιδας B μετά από μετάγγιση είναι πολύ χαμηλή, οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς ή οι αποδέκτες προϊόντων αίματος εξακολουθούν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Στην ίδια κατηγορία υψηλού κινδύνου ανήκουν επίσης οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση ή μεταμόσχευση, καθώς και τα παιδιά μολυσμένων μητέρων.

Αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας B φαίνεται επίσης να διατρέχουν τα άτομα με πολυάριθμους ερωτικούς συντρόφους. Ιδιαίτερο κίνδυνο για ηπατίτιδα B διατρέχουν οι ομοφυλόφιλοι άνδρες με πολυάριθμους ερωτικούς συντρόφους (η πρωκτική σεξουαλική επαφή φαίνεται ότι διευκολύνει τη μετάδοση του ιού περισσότερο από ότι η κολπική σεξουαλική επαφή). Οι ναρκομανείς που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και μοιράζονται, μεταξύ τους τις βελόνες ή τις σύριγγες βρίσκονται προφανώς σε μεγάλο κίνδυνο. Ακόμα, ο ιός HBV μπορεί να μεταδοθεί κατά τη διάρκεια μικροεπεμβάσεων, όπως το τατουάζ, το τρύπημα των αυτιών, ο βελονισμός ή με οποιαδήποτε άλλη επέμβαση κατά την οποία το δέρμα έχει τρυπηθεί, με κάποιο μηχάνημα ή εργαλείο που δεν αποστειρώθηκε επαρκώς μετά από προηγούμενη χρησιμοποίησή του σε κάποιο άλλο άτομο.

Ορισμένοι υγειονομικοί διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης – από διασπορά σταγονιδίων αίματος στα μάτια και στο στόμα, από τσιμπήματα με βελόνες ή από τυχαία έκθεσή τους σε μολυσμένο αίμα μέσω μικρών εκδορών ή αμυχών του δέρματός τους. Οι οδοντίατροι φαίνεται ότι έχουν το υψηλότερο ποσοστό μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας B, αλλά έχει αναφερθεί επίσης μετάδοση ιού HBV από ασθενείς σε ιατρούς, ιδιαίτερα σε χειρουργούς, σε υγειονομικούς, σε νοσοκόμους, σε τεχνικούς εργαστηρίων

και ιδιαίτερα σε προσωπικό ψυχιατρείων, όπου τα δαγκώματα και τα γρατσουνίσματα από μέρους των ασθενών αποτελούν ένα συνηθισμένο πρόβλημα.

Οι υπάλληλοι ή οι αστυνομικοί που εργάζονται στις φυλακές, καθώς και οι αστυνομικοί που συχνά έχουν να αντιμετωπίσουν άτομα με βίαια συμπεριφορά, όπως είναι οι ναρκομανείς και οι έμποροι ναρκωτικών, διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Όσοι ταξιδεύουν ή εργάζονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε μέρη του κόσμου, όπου η πιθανότητα μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι πολύ υψηλή, βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ιατρούς και τους υγειονομικούς που εργάζονται εκεί και έρχονται σε στενή φυσική επαφή με τον τοπικό πληθυσμό.

Οι μετανάστες, από χώρες όπου παρατηρείται μεγάλη συχνότητα μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο¹¹.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΟΛΥΝΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

◆ Πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς
◆ Ασθενείς σε αιμοκάθαρση
◆ Ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση
◆ Νεογνά μολυσμένων μητέρων
◆ Άτομα με πολλούς σεξουαλικούς συντρόφους (ιδιαίτερα ομοφυλόφιλοι άνδρες)
◆ Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
◆ Υγειονομικοί
◆ Αστυνομικοί και υπάλληλοι φυλακών
◆ Ταξιδιώτες / εργαζόμενο σε χώρες όπου το ποσοστό φορέων του ιού HBV είναι υψηλό
◆ Μετανάστες από χώρες όπου το ποσοστό φορέων του ιού HBV είναι υψηλό

Συχνότητα της οροθετικής ηπατίτιδας Β στις έγκυες

Σε μια προοπτική μελέτη εξετάστηκαν όλες οι έγκυες που γέννησαν στην Α Μ/Γ κλινική του ΑΠΘ κατά τη διάρκεια του 1991 για την παρουσία HbsAg. Σε όσες περιπτώσεις δεν ελέγχθηκαν κατά τη κύηση, έγινε έλεγχος κατά την εισαγωγή στην κλινική. Σε σύνολο 1206 εγκύων βρέθηκαν 41 περιπτώσεις (3,4%) με HbsAg (+) θετικό. Από τις 41 περιπτώσεις οι 26 (63,5%) είχαν ελεγχθεί κατά την κύηση, ενώ οι 15 (36,5%) κατά την εισαγωγή τους στην κλινική, από τις 41 περιπτώσεις μόνο οι 25 (16%) είχαν στο ιστορικό τους παράγοντα κινδύνου ενδημικό περιβάλλον: 11/25-44%, ιστορικό ηπατίτιδας: 7/25 – 28%, μετάγγιση αίματος: 3/25 - 12%, ναρκωτικά: 2/25 – 8%, τατουάζ 2/25: 8%).

Σε όλα τα νεογέννητα έγινε συνδυασμένη ανοσοπροφύλαξη (ανοσοσφαιρίνη και εμβόλιο) σύμφωνα με τις οδηγίες της Α.С.Ι.Р., ενώ διακόπηκε η γαλουχία στο σύνολο των γυναικών. Συμπερασματικά φαίνεται ότι: 1. Το ποσοστό των HbsAg (+) θετικών μητέρων είναι σημαντικά υψηλότερο του αντίστοιχου των δυτικών χωρών, 2. Σημαντικό ποσοστό οροθετικών μητέρων δεν έχουν γνωστό παράγοντα κινδύνου στο ιστορικό τους, 3. Σημαντικό ποσοστό εγκύων δεν ελέγχονται κατά την κύηση και 4. Το υψηλό ποσοστό οροθετικότητας επιβάλλει την εφαρμογή προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου στον Ελλαδικό χώρο¹².

Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β από τη μητέρα στο παιδί (κάθετη μετάδοση), μπορεί να γίνει ενδομήτρια, κατά την γέννηση ή μετά την γέννηση. Η ενδομήτρια μετάδοση του HBV ευθύνεται μόνο για το 3-8% των περιπτώσεων νεογνών που γεννήθηκαν από HbsAg (+ θετικές μητέρες, στις οποίες είναι ταυτόχρονα θετικό το HbeAg, ενώ ο κύριος μηχανισμός μετάδοσης είναι κατά τη γέννηση ή μετά την γέννηση. Φαίνεται ότι η μόλυνση των νεογνών είναι αποτέλεσμα της κατάποσης μολυσμένου υλικού κατά τη γέννηση ή εμβρυομητρικής «μετάγγισης» κατά τον τοκετό, ενώ το μητρικό γάλα και ο σίελος πιθανό να αποτελούν το υλικό μετάδοσης μετά τον τοκετό.

Η μόλυνση του νεογέννητου με τον HBV έχει τη μορφή της οξείας λοίμωξης, μόνο στο 2% των περιπτώσεων, ενώ στο 98% είναι ασυμπτωματική και τα νεογνά καθίστανται χρόνιοι φορείς (γεγονός που αποδίδεται σε διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης), με υψηλό κίνδυνο

ανάπτυξης χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Υψηλότερος είναι ο κίνδυνος μετάδοσης από τη μητέρα στο νεογνό όταν η μητέρα έχει HbsAg (+) θετικό (μέχρι και στο 90% των περιπτώσεων), ενώ έχει βρεθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του HBV-DNA της μητέρας και στο ποσοστό μετάδοσης της νόσου στο νεογνό. Φαίνεται πως αυτό οφείλεται στο αυξημένο επίπεδο κυκλοφορούντων σωματιδίων του HBV, δεδομένου ότι στα άτομα με HbeAg (+) θετικό και αυξημένα επίπεδα HBV-DNA ο ιός βρίσκεται στη φάση του ενεργού πολλαπλασιασμού. Φαίνεται πως διαφορετικό ποσοστό HbsAg (+) θετικών ασθενών έχουν HbeAg (+) θετικό, ενώ το επίπεδο του HBV-DNA παρουσιάζει εξαιρετικές διακυμάνσεις από μια γεωγραφική περιοχή σε άλλη. Έτσι ερμηνεύεται η διαφορετική συχνότητα περιγεννητικής μετάδοσης του HBV στις διάφορες περιοχές του πλανήτη μας.

Παράγοντες κινδύνου	Αρ. περιπτώσεων
Απουσία παράγοντα κινδύνου	16
Παρουσία παράγοντα κινδύνου	2
Ιστορικό ηπατίτιδας	7 (28%)
Ιστορικό μετάγγισης	3 (12%)
Ναρκωτικά	2 (8%)
Τατουάζ	2 (8%)
Ενδημικό περιβάλλον	11 (44%)

Σε έρευνα της ενδοοικογενειακής διασποράς του HBV στην περιοχή μας των Εξάρχου-Γιαννόγλου και συν, βρέθηκε ότι όταν η μητέρα είναι HbsAg (+) θετική, τότε τα παιδιά είναι οροθετικά στο 24,5% των περιπτώσεων, ενώ σε ποσοστό 13% η οροθετικότητα των παιδιών ανευρίσκεται ήδη σε ηλικία μικρότερη του 2^{ου} έτους της ηλικίας. Έτσι, ο κίνδυνος ανάπτυξης οροθετικότητας στα παιδιά της περιοχής μας, όταν η μητέρα είναι φορέας σημαντικός (ένα στα τέσσερα παιδιά) και ο προσδιορισμός των HbsAg (+) θετικών μητέρων απαραίτητος για την ανοσοπροφύλαξή τους.

Η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης παθητικής (χορήγηση ανοσοσφαιρίνης έναντι του HBV-HB1g) και ενεργητικής (εμβολιασμός) ανοσοπροφύλαξης των νεογνών είναι 90-95%, ενώ μόνο η χορήγηση

ανοσοσφαιρίνης (HBIG) ή ο εμβολιασμός έχουν αποτελεσματικότητα από 70-5%.

Το ποσοστό των οροθετικών μητέρων στον πληθυσμό της περιοχής μας ανευρέθη 3,4%. Ενώ είναι σαφώς αυξημένο σε σχέση με τις δυτικές χώρες (0-2%) είναι κατώτερο του αντίστοιχου ποσοστού στη Μέση, άπω Ανατολή και Αφρική (10-20%). Τα νεογνά των Ελληνίδων μητέρων βρίσκονται σε εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης του HBV σε σχέση με τα αντίστοιχα των δυτικών χωρών. Έτσι, σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας και της έρευνας των Εξάρχου-Γιαννόγλου και συν, στο δεύτερο χρόνο της ζωής τους αναμένεται το 0,5% των παιδιών στην Ελλάδα να είναι ήδη HbsAg (+) θετικά.

Ένα εξαιρετικά αυξημένο ποσοστό εγκύων με HbsAg (+) θετικό δεν είχαν στο ιστορικό τους παράγοντα κινδύνου (39%). Έτσι, ο έλεγχος των γυναικών με βάση το ιστορικό τους, θα άφηνε αδιάγνωστο το 40% περίπου των οροθετικών μητέρων, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των νεογνών θα έμενε εκτεθειμένο στον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα, λόγω απουσίας ανοσοπροφύλαξης.

Σύμφωνα με μελέτη κόστους – αποτελεσματικότητας των Arevalo και Washington, το άμεσο και έμμεσο κόστος που προκύπτει από τον καθολικό έλεγχο του πληθυσμού καθώς και από τη συνδυασμένη ανοσοπροφύλαξη των νεογνών οροθετικών μητέρων, επιτρέπει την εφαρμογή προγραμμάτων ελέγχου και πρόληψης σε πληθυσμούς με συχνότητα οροθετικών μητέρων 0,006%. Είναι εμφανές ότι για τον πληθυσμό της περιοχής μας (και κατ' επέκταση στον Ελλαδικό χώρο), όπου το ποσοστό οροθετικότητας είναι 3,4% η εφαρμογή ανάλογων προγραμμάτων επιβάλλεται και για οικονομικούς λόγους.

Είναι χαρακτηριστικό ότι παρά την εφαρμογή από εξαμήνου προ της έναρξης της μελέτης μας υποχρεωτικού έλεγχου του HbsAg στις έγκυες των Ε.Ι. της κλινικής μας, ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών με HbsAg (+) θετικό (36,5%), ελέγχθηκαν κατά την εισαγωγή τους στην αίθουσα τοκετών. Αυτό εν μέρει ερμηνεύεται από το γεγονός ότι μερικές ομάδες πληθυσμών (σκηνίτες, χαμηλά κοινωνικοοικονομικά στρώματα) προσέρχονται απλώς για τοκετό και όχι για παρακολούθηση της κύησης και εν μέρει από το γεγονός ότι ένα σημαντικό τμήμα των εγκύων παρακολουθούνται αλλαχού. Έτσι, ο έλεγχος

οροθετικότητας κατά την εισαγωγή των γυναικών στην αίθουσα τοκετών είναι επιβεβλημένος.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι υψηλό ποσοστό των εγκύων γυναικών είναι φορείς της ηπατίτιδας Β, ενώ γνωστό παράγοντα κινδύνου στο ιστορικό τους έχουν μόνο το 60% των περιπτώσεων. Ο έλεγχος γενικά όλων των εγκύων επιβάλλεται και από οικονομικούς λόγους, ενώ ο έλεγχος του HbsAg είναι απαραίτητος κατά την είσοδο στην αίθουσα τοκετού. Η μείωση του ποσοστού οροθετικότητας του Ελληνικού πληθυσμού στο αντίστοιχο των Δυτικών χωρών εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την παρεμπόδιση της περιγεννητικής μετάδοσης του HBV, που σημαίνει προσδιορισμό των μητέρων φορέων και αποτελεσματική ανοσοπροφύλαξη των νεογνών¹².

Θεραπευτική αντιμετώπιση των χρόνιων φορέων του HBV

Όλοι οι ασθενείς που διαπιστώνεται ότι είναι χρόνιοι φορείς του HBV πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται τακτικά για τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και των ορολογικών/ιολογικών δεικτών στον ορό τους. Σε ορισμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται βιοψία ήπατος, για να εκτιμηθεί η έκταση της ηπατικής βλάβης. Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε διαθέσιμη κάποια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β¹¹.

Η θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β αποσκοπεί στην καταστολή του πολλαπλασιασμού (αρνητικοποίηση δεικτών), μείωση της μολυσματικότητας, υποχώρηση της ηπατικής φλεγμονής και, μακροπρόθεσμα, στην αναστολή της εξέλιξης της νόσου και βελτίωση της πρόγνωσης για τον άρρωστο.

Η ιντερφερόνη-α, είναι το φάρμακο που χρησιμοποιείται με τα καλύτερα αποτελέσματα μέχρι στιγμής⁸.

Το INTRON A είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα – 2b, η οποία έχει παρασκευασθεί συνθετικά, με μεθόδους γενετικής μηχανικής. Η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ιντερφερόνης άλφα – 2b έχει καταστεί δυνατή με την έκφραση του ανθρώπινου γονιδίου της άλφα ιντερφερόνης από έναν κλώνο E. coli χρησιμοποιώντας την τεχνολογία του ανασυνδυασμού του DNA.

Έχει αποδειχθεί ότι το INTRON A ασκεί μια διπλή δράση έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β.

Διαθέτει μια άμεση αντι-ιική δράση, αναστέλλοντας τον ενδο-κυττάριο πολλαπλασιασμό του ιού, και αποκαθιστά ή διεγείρει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού, ώστε να καταπολεμήσει επιτυχώς την ιογενή λοίμωξη.

Οι αντικειμενικοί στόχοι της θεραπείας με το INTRON A είναι η αποκατάσταση στο φυσιολογικό των ηπατικών ενζύμων, η μείωση της μολυσματικότητας, η βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος και συνεπώς, η βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών, όσον αφορά την πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος και πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Τα ευνοϊκά αυτά επακόλουθα προφανώς συνδυάζονται με βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών.

Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα έχουν δώσει επιτυχείς ανταποκρίσεις σε ποσοστό 30-40% των ασθενών. Στους ασθενείς, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με INTRON A σημειώθηκε βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών, παρατεταμένη απώλεια των δεικτών πολλαπλασιασμού του ιού (HBV – DNA, HbeAg), ορισμένοι δε από τους ασθενείς αυτούς έχασαν το HbsAg και εμφάνισαν ορομετροπή σε anti-Hbs. Οι ηπατικές βιοψίες που έγιναν σε χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπευτικής αγωγής έδειξαν επίσης σημαντική βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος.

Ποιοι ασθενείς δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ιντερφερόνη

Δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη όλοι οι ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β.

Ασθενείς με ανενεργό νόσο:

Οι ασθενείς με ανενεργό νόσο – που αποδεικνύεται από τα χαμηλά επίπεδα AST και ALT στον ορό – δεν ωφελούνται από τη θεραπεία γιατί το ανοσολογικό σύστημα των ιδίων των ασθενών θα πρέπει να έχει ήδη διεγερθεί, ώστε η θεραπεία με ιντερφερόνη να αποβεί αποτελεσματική. Στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία μπορεί να αποδώσει σε ένα μεθύτερο στάδιο, όταν το ανοσολογικό τους σύστημα αρχίζει να ανταποκρίνεται ενεργά.

Ασθενείς αρνητικοί για HbeAg/HBV – DNA:

Στους ασθενείς που είναι αρνητικοί για HbeAg/HBV – DNA, ο πολλαπλασιασμός του ιού έχει σταματήσει, αν και ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς μπορεί να εξακολουθούν να παραμένουν θετικοί για το HbsAg (αυστραλιανό αντιγόνο) εξαιτίας των μη λοιμογόνων σωματιδίων του εξωτερικού περιβλήματος του ιού, που εξακολουθούν να κυκλοφορούν στον ορό τους. Υφίσταται επίσης μια υποομάδα σθενών, οι οποίοι, αν και είναι anti-Hbe θετικοί, εξακολουθούν να παραμένουν HBV-DNA θετικοί, οι δε ασθενείς αυτοί μπορούν να επωφεληθούν από τη θεραπεία με ιντερφερόνη.

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο

Είναι πολύ σημαντικό να μη χορηγείται θεραπεία με ιντερφερόνη στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, μια και η προκαλούμενη διέγερση του ανοσολογικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ηπατικής βλάβης, που είναι πιθανόν να καταλήξει σε ηπατική ανεπάρκεια και σε θάνατο του ασθενούς.

Πλεονεκτήματα της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνη

Η άλφα ιντερφερόνη αποτελεί τη μόνη αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία που υπάρχει σήμερα για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Η θεραπεία με το INTRON A γίνεται καλά ανεκτή. Οι παρενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα – πυρετός, ρίγη, πονοκέφαλος, μυαλγίες – μπορούν κατά κανόνα να αντιμετωπισθούν αποτελεσματικά με αναλγητικά και αντιπυρετικά φάρμακα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να μειωθεί ο αριθμός των λευκών και σπανίως των αιμοπεταλίων, και για το λόγο αυτό αυτές οι εργαστηριακές παράμετροι πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ορισμένες βιοχημικές εξετάσεις – ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα και κρεατινίνη ορού – πρέπει επίσης να γίνονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι προαναφερθείσες παρενέργειες τείνουν να υποχωρούν αυτομάτως μετά τη διακοπή της θεραπείας μετά τη διακοπή της θεραπείας με ιντερφερόνη.

Η δυνατότητα αυτό-χορήγησης της δόσης της ιντερφερόνης από μέρους του ασθενούς επαφίεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού του. Η υποδόρια χορήγηση του INTRON A από τον ίδιο τον ασθενή έχει ως επακόλουθο τη

μείωση της νοσοκομειακής εξάρτησής του, καθώς και τη μείωση του κόστους της νοσηλείας του¹¹.

Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης ήπατος σε ασθενείς με HbsAg (+) παραμένει αμφιλεγόμενος εξαιτίας του υψηλού ποσοστού υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα.

Σύμφωνα με διεθνείς σειρές, τα ποσοστά επαναμόλυνσης του μοσχεύματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω κίρρωσης προκαλούμενης από HBV κυμαίνονται από 80-100%.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω κεραυνοβόλου ηπατίτιδας Β έχουν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα και, εάν αυτό συμβεί, ηπιότερη κλινική εικόνα συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που υφίστανται μεταμόσχευση λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β με κίρρωση.

Σύμφωνα με μελέτη που έγινε από τους Samuel et al, το ποσοστό υποτροπής 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση ήταν:

- 59% στους ασθενείς με μεθηπατιδική κίρρωση από HBV
- 0% στους ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β.
- 13% σε αυτούς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα D.

Η μικρότερη επίπτωση της επαναμόλυνσης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση για κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, κατά το χρόνο της μεταμόσχευσης. Έτσι, σε δύο μεγάλες σειρές ασθενών, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω κεραυνοβόλου ηπατίτιδας Β, το αντιγόνο e (HbeAg) ανιχνεύθηκε στον ορό πριν από τη μεταμόσχευση σε ποσοστά 12% και 37% αντιστοίχως, και στην τελευταία, το HBV-DNA βρέθηκε μόνο στο 9% των περιπτώσεων. Στην προαναφερόμενη μελέτη των Samuel et al όλοι οι ασθενείς ήταν HBV-DNA αρνητικοί.

Από τα ανωτέρω φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντικό να επιλέγουν οι ασθενείς που έχουν το μικρότερο κίνδυνο υποτροπής. Η παρουσία HBV-DNA

στον ορό προεγχειρητικά – που δηλώνει ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού – αποτελεί τον καλύτερο δείκτη. Η πιθανότητα για έναν ασθενή με HBV-DNA (+) προεγχειρητικά να εμφανίσει εντός 2 ετών υποτροπή είναι 96%, ενώ η πιθανότητα υποτροπής σε ασθενή με HBV-DNA (-) είναι 29%.

Ένας άλλος δείκτης κινδύνου για υποτροπή – λιγότερο ακριβής – είναι η παρουσία του HbeAg στον ορό. Στην μελέτη του Pittsburgh, σε κανέναν από τους 26 HbsAg (+) ασθενείς, που ήταν και HbeAg (+) προεγχειρητικά, δεν παρατηρήθηκε κάθαρση του HbsAg από τον ορό μετεγχειρητικά, ενώ αντίθετα σε 8 από τους 30 ασθενείς που ήταν HbeAg (-), το HbsAg εξαφανίστηκε από τον ορό.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι οι ασθενείς με μικρό ιικό φορτίο – όπως τεκμηριώνεται από την απουσία HBV-DNA στον ορό (με τη μέθοδο PCR) – έχουν μεγάλη πιθανότητα να αρνητικοποιήσουν το HbsAg μετεγχειρητικά.

Τα υψηλά ποσοστά υποτροπής, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποδίδονται στον πολλαπλασιασμό του HBV σε εξωηπατικές θέσεις, όπως λεμφαδένες, σπλήνα, γονάδες, θυρεοειδή, πάγκρεας, επινεφρίδια, μυελό οστών και στα περιφερικά κυκλοφορούντα μονοπύρρηνα κύτταρα (PBMC). Ειδικά ο πολλαπλασιασμός του ιού στα PBMC αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή λοίμωξης του μόσχευματος, επειδή ο ιός προστατεύεται από τη χυμική ανοσιακή αντίδραση. Αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Feray et al, που προσδιόρισαν HBV-DNA στα PBMC σε 7/11 ασθενείς, οι οποίοι ήταν HbsAg (-) και HBV-DNA (-), στο ήπαρ μετά τη μεταμόσχευση. Επομένως, τα μολυσμένα PBMC εμπλέκονται στην επαναμόλυνση των ηπατοκυττάρων.

Επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας για την υποτροπή της HBV-λοίμωξης στο μόσχευμα αποτελεί η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών, κυκλοσπορίνης και κορτικοειδών, τα οποία εμποδίζουν την κυτταροϊξική ανοσιακή αντίδραση κατά των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων, ευνοώντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του HBV.

Η πορεία της υποτροπής της ηπατίτιδας B στο μόσχευμα έχει διαιρεθεί σε τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση («περίοδος επώασης») η υποτροπή δεν είναι κλινικά εμφανής. Το HBsAg μπορεί να ανιχνεύεται ή να μην ανιχνεύεται στον ορό. Κατά τη διάρκεια αυτής της πρώιμης περιόδου οι ασθενείς κινδυνεύουν από τις συνήθεις επιπλοκές όλων των μεταμοσχεύσεων, δηλαδή

λοιμώξεις (βακτηριακές-ιογενείς-μυκητιασικές) και οξεία απόρριψη. Στη δεύτερη φάση η υποτροπή γίνεται κλινικά εμφανής και το HBsAg επανεμφανίζεται στον ορό ή αυξάνεται ο τίτλος του, εάν ήδη προϋπήρχε. Ο ασθενής εμφανίζει βιοχημικές και ιστολογικές ενδείξεις ιογενούς ηπατίτιδας και ηπατικής δυσλειτουργίας. Στην τρίτη φάση, ο τίτλος του HBsAg εμφανίζει plateau, αλλά επιμένουν οι συμβατές με ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού ορολογικές ενδείξεις (HBV-DNA και HBeAg).

Το φάσμα της νόσου που σχετίζεται με την επαναμόλυνση του μολυσμένου από HBV, κυμαίνεται από αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα σε ήπια επιμένουσα ηπατίτιδα, χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Σε μελέτη των Demetris et al, έγινε ανασκόπηση σε 45 ασθενείς H BsAg (+) που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα παρατηρήθηκε στους 37 από τους 45 (82%). Από τους 37 ασθενείς:

- Οι 24 (65%) εμφάνισαν σοβαρή νόσο, ιστολογικά συμβατή με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα ή ηπατική νέκρωση

- Οι 9 (24%) ασθενείς είχαν ιστολογική εικόνα συμβατή με χρόνια λοβιδιακή ηπατίτιδα

- Οι 4 (11 %) ασθενείς είχαν εικόνα χρόνιας φορίας.

Η χρόνια ηπατίτιδα Β στο μόσχευμα μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα σε κίρρωση. Υπάρχουν αναφορές για ανάπτυξη κίρρωσης εντός 8 μηνών από τη μεταμόσχευση.

Σε μερικούς μεταμοσχευμένους ασθενείς αναπτύσσεται ινώδης χολοστατική ηπατίτιδα (fibrosing cholestatic hepatitis).

Αυτός ο ιστολογικός τύπος της ηπατικής βλάβης χαρακτηρίζεται από παρουσία διογκωμένων και εκφυλισμένων ηπατοκυττάρων, ίνωση στα πυλαία διαστήματα, χολόσταση και απουσία έντονης φλεγμονής. χαρακτηριστικός είναι ο ίκτερος χολοστατικού τύπου, με μέτρια όμως αύξηση των τρανσαμινασών. Η εξέλιξη είναι ταχεία και οι ασθενείς καταλήγουν με εικόνα ηπατικής ανεπάρκειας.

Η παθογένεια της ινώδους χολοστατικής ηπατίτιδας είναι αποτέλεσμα άμεσης κυτταροπαθογόνου δράσης του HBV και δεν οφείλεται σε ανοσολογική αντίδραση. Ο έντονος πολλαπλασιασμός του ιού προκαλεί την καταστροφή των ηπατοκυττάρων. Τα γλυκοκορτικοειδή επιταχύνουν το μηχανισμό αυτό λόγω πιθανής δράσης στον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών του HBV-

γονιδιώματος.

Η υποτροπή της HBV - λοίμωξης στο μόσχευμα σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, οφειλόμενη όχι μόνο στην ηπατική βλάβη που προκαλείται από τον HBV, αλλά και στην αυξημένη επίπτωση σήψης.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HBV έχουν επηρεασμένο ανοσιακό σύστημα (δυσλειτουργία κυτάρων Kurpfer, διαταραχή στην ενδογενή παραγωγή ιντερφερόνης). Αυτό, σε συνδυασμό με τη μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή, τους καθιστά ευαίσθητους σε λοιμώξεις, ερμηνεύοντας έτσι γιατί η σήψη αποτελεί συχνή αιτία πρώιμου θανάτου μετά από τη μεταμόσχευση.

Διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν εφαρμοστεί με σκοπό την πρόληψη της επαναμόλυνσης του μοσχεύματος. Αναφέρονται η χορήγηση πολυκλωνικής και μονοκλωνικής υπεράνοσης σφαιρίνης, η ιντερφερόνη-άλφα (IFN-a), ο εμβολιασμός, η μεταμόσχευση με ξένο μόσχευμα (xenograft) και η χορήγηση νουκλεοσιδικών αναλόγων. Αναλυτικότερα:

- Ιντερφερόνη άλφα: έχει αποδειχθεί ότι βραχυχρόνια θεραπεία με IFN-a προ και μετά τη μεταμόσχευση δεν προστατεύει από επαναμόλυνση το μόσχευμα ούτε καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό του HBV.

- Εμβολιασμός: Η ενεργητική ανοσοποίηση δεν ελαττώνει τα ποσοστά υποτροπής της HBV-λοίμωξης στο μόσχευμα, αλλά είναι χρήσιμη και ενδείκνυται σε λήπτες που είναι HBsAg (-).

- Μεταμόσχευση με ξένο μόσχευμα (Xenograft): Στη βιβλιογραφία περιγράφονται 2 τέτοιες μεταμοσχεύσεις με ήπαρ baboon, με αρκετά όμως τεχνικά προβλήματα και αυξημένη επίπτωση σήψης.

- Νουκλεοσιδικά ανάλογα: Η κλινική εμπειρία, όσον αφορά τη χρησιμοποίηση των νουκλεοσιδικών αναλόγων σε ασθενείς με υποτροπή της HBV-λοίμωξης στο μόσχευμα, είναι προς το παρόν περιορισμένη, αλλά τα πρώτα αποτελέσματα των εν εξελίξει μελετών είναι ενθαρρυντικά.

- Ganciclovir: Αποτελεί συνθετικό ανάλογο της 2-deoxyguanosine και δρα αναστέλλοντας την DNA-πολυμεράση του ιού. Από μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι τα επίπεδα του HBV-DNA ελαττώνονται με τη χρήση της ganciclovir, αλλά μετά το τέλος της θεραπείας εμφανίζονται υποτροπές. Αρκετοί ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει την ganciclovir σε συνδυασμό με άλλους αντι-ϊικούς παράγοντες - κυρίως με foscarnet με καλύτερα

αποτελέσματα.

- *Famciclovir*: Πρόκειται για συνθετικό ανάλογο της γουανίνης και αποτελεί προφάρμακο του αντι-ηικού παράγοντα *peniciclovir*. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία αξίζει να αναφερθεί μια πολυκεντρική μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε *famciclovir* σε 27 μεταμοσχευμένους με υποτροπή της HBV-λοίμωξης στο μόσχευμα και παρατηρήθηκε ελάτπωση των επιπέδων του HBV-DNA τουλάχιστον κατά 80%, στους 15 από τους 27 ασθενείς.

- *Lamivudine* (3TC, 3-thiacytidine): Αποτελεί ίσως το ισχυρότερο νουκλεοσιδικό ανάλογο εναντίον του HBV. Χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της HIV-λοίμωξης. Δρα αναστέλλοντας την ανάστροφη μεταγραφάση. Η χορήγησή της πριν και μετά τη μεταμόσχευση ακολουθείται από γρήγορη και εντυπωσιακή μείωση των επιπέδων του HBV-RNA, που αρκετές φορές οδηγεί σε εξαφάνιση (κάθαρση) του HBsAg μετά τη μεταμόσχευση. Αξίζει να αναφερθεί μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε 3TC 1 μήνα πριν και για ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση και βρέθηκε ότι 9 από τους 10 ασθενείς που επιβίωσαν παρουσίασαν κάθαρση του HBsAg.

- *Παθητική ανοσοπροφύλαξη*: Η περιεγχειρητική και μακροχρόνια ανοσοπροφύλαξη με σκευάσματα αντι-HBV ανοσοσφαιρίνης (HBIG) σε δοσολογικά σχήματα τέτοια ώστε ο τίτλος αντι-HBs να είναι $> 1 / 100 \text{ IU} / \text{l}$, θεωρείται σήμερα αποτελεσματική - αν και υψηλού κόστους θεραπευτική παρέμβαση. Σε μια αναδρομική μελέτη 372 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος σε Ευρωπαϊκά κέντρα μεταξύ 1977 και 1990, βρέθηκε ότι τα ποσοστά υποτροπής σε αυτούς που δεν έλαβαν ή που έλαβαν βραχυχρόνια ανοσοπροφύλαξη ήταν 75% και 74%, αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς που δόθηκε μακροχρόνια ανοσοπροφύλαξη το ποσοστό υποτροπής ήταν 36%.

Να αναφερθεί εδώ ότι, σε μικρή ελληνική σειρά, η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε επαρκές δοσολογικό σχήμα δεν εμπόδισε την υποτροπή της HBV-λοίμωξης στο μόσχευμα.

Από αρκετές μελέτες προκύπτει ότι τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με HBsAg (+) είναι μικρότερα από τα αντίστοιχα ασθενών με HBsAg (-). Αξίζει να αναφερθεί ότι, σε μελέτη των Iwatsuki et al, η επιβίωση στον 1^ο και 5^ο χρόνο ήταν 57% και 40%, αντίστοιχα, για τους HBsAg (+) ασθενείς, ενώ για τους HBsAg(-) ήταν 78% και 71%. Φαίνεται, πάντως, ότι η μακρόχρονη ανοσοπ-

ροφύλαξη με HBIG βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση, με ποσοστά επιβίωσης στον 1ο και 3ο χρόνο 74% και 62%, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι καταλληλότεροι ασθενείς για μεταμόσχευση ήπατος είναι αυτοί χωρίς ενδείξεις ενεργού πολλαπλασιασμού του HBV (δηλαδή HBV-DNA-αρνητικοί με τη μέθοδο της PCR). Στους ασθενείς αυτούς, η μακροχρόνια παθητική ανοσοπροφύλαξη με HBIG ελατώνει τα ποσοστά επαναμόλυνσης του μοσχεύματος. Η χορήγηση ιντερφερόνης-άλφα δεν ελατώνει τα ποσοστά υποτροπής της λοίμωξης από HBV στο μόσχευμα. Για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με τη χρησιμοποίηση lamivudine, famciclovir και απαιτούνται και άλλες μελέτες¹⁰.

Πρόληψη ηπατίτιδας Β

Καθώς δεν υπάρχει ειδική και αποτελεσματική θεραπεία για την ηπατίτιδα Β, μία μόνο είναι η επιλογή αντιμετώπισής της, η «πρόληψη» που βασίζεται σε γενικά και ειδικά μέτρα.

Ειδικά μέτρα είναι η ανοσοπροφύλαξη:

- παθητική με ειδική (υπεράνοσο) ανοσοσφαιρίνη HBIG και
- ενεργητική με εμβολιασμό.

Γενικά μέτρα

Συχνό πλύσιμο χεριών, γάντια, σωστή διάθεση βελονών και συριγγών, χειρουργικές μπλούζες και μπλούζες μονάδων επειγόντων περιστατικών είναι ορισμένες ενδείξεις για δραστηριότητες ρουτίνας.

Σύμφωνα με τις ενδοεπαγγελματικές κατευθυντήριες γραμμές καθορίζεται ως νοσηλευτική αρχή:

«Όλοι οι ασθενείς, αίματος και άλλα σωματικά υγρά πρέπει να θεωρούνται σαν μολυσμένα και έτσι να αντιμετωπίζονται από τους εργαζομένους».

Εντούτοις, από άγνοια, απειρία, αδιαφορία και εμμονή σε χειρισμούς που έχουν αποδειχθεί επικίνδυνοι, δεν γίνεται χρήση ή σωστή χρήση των προληπτικών μέτρων. Από έρευνα προέκυψε, ότι το 55% των εργαζομένων αμελεί τη λήψη γενικών μέτρων σε δραστηριότητες ρουτίνας.

Αν και οι γενικές προφυλάξεις θα βοηθήσουν στη μείωση της μετάδοσης

του HBV, τα μέτρα όμως αυτά δεν μπορούν να αποδώσουν αποτελεσματικά για την οριστική αντιμετώπιση του προβλήματος, επομένως επιβάλλεται συνδυασμός γενικών μέτρων και εμβολιασμού.

Ειδικά μέτρα

Η διενέργεια του εμβολίου στο νοσηλευτικό προσωπικό θεωρείται επιπρόσθετο αναγκαίο μέτρο που θα αποτρέψει την λοίμωξη της HBV πριν την έκθεση στον ιό και δεν θα πρέπει να υποκαταστήσει τα γενικά μέτρα πρόληψης.

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας είναι διαθέσιμο από το 1982 και έχει αποδειχθεί με πολλές επιδημιολογικές μελέτες ότι είναι ασφαλές και αποτελεσματικό.

Τύποι εμβολίων:

- εμβόλια από πλάσμα χρόνιων φορέων του HBsAg (του Ινστιτούτου PASTEUR -της Αμερικάνικης Εταιρίας M.S.D. - του Ολλανδικού Ερυθρού Σταυρού).

-Τα πολυπεπτιδικά εμβόλια.

-Εμβόλια από ανασυνδυασμένο DNA - Συνθετικά εμβόλια.

- Ιδιοτυπικά εμβόλια.

Σήμερα χρησιμοποιούνται τα εμβόλια πλάσματος φορέων και από τεχνητά ανασυνδυασμένο DNA, τα άλλα βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο.

Τα εμβόλια από πλάσμα χρόνιων φορέων του HBsAg είναι το πρώτο είδος εμβολίου που παρασκευάσθηκε και προέρχεται από πλάσμα καταλλήλων χρόνιων υγείων φορέων HBsAg. Περιέχει κεκαθαμένα και αδρανοποιημένα σφαιρικά σωματίδια, που αποτελούν μέρος του επιφανειακού αντιγόνου του HBV.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αυτού ελέγχθηκαν σε πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες, σε ποσοστό ατόμων πάνω από 1 εκατομμύριο εμβολιασθέντων και έδειξαν ότι δεν μεταδίδει κανέναν λοιμογόνο παράγοντα στον άνθρωπο. Προστατευτικά αντισώματα αναπτύσσονται σε ποσοστό 80-90% των ενηλίκων που ολοκληρώνουν το απαιτούμενο σχήμα εμβολιασμού.

Η αποτελεσματικότητά του κυμαίνεται από 85-95%. Μειονέκτημα του εμβολίου αυτού είναι το υψηλό κόστος και η αδυναμία μαζικής παραγωγής

του. Η χρησιμοποίησή του επίσης ήταν περιορισμένη λόγω του αβάσιμου φόβου μετάδοσης ασθενειών .

Εμβόλια από ανασυνδυασμένο DNA

Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας έκανε εφικτό στους επιστήμονες τον προσδιορισμό ολόκληρης της γενετικής οργάνωσης του HBV .

Διαπιστώθηκε ότι το ονομαζόμενο γονίδιο S είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του HBsAg. Χρησιμοποιώντας τυποποιημένες τεχνικές το γονίδιο S μπορεί να απομονωθεί (να κοπεί και να αφαιρεθεί) από το DNA του ιού, να τροποποιηθεί και να εισαχθεί σε άλλο κατάλληλο ξενιστή κατά τέτοιο τρόπο, ώστε ο οργανισμός που έχει επιλεγεί, να παράγει μεγάλες ποσότητες HBsAg.

Αυτή είναι η βάση της παραγωγής HBsAg με την τεχνική ανασυνδυασμού DNA

Η αντιγονικότητα και αποτελεσματικότητα είναι σχεδόν ίδια με αυτή που παρέχει το εμβόλιο από πλάσμα.

Πλεονεκτήματα του εμβολίου είναι το χαμηλό κόστος, η παραγωγή του σε απεριόριστες ποσότητες, αφού δεν εξαρτάται από τις διαθέσιμες ποσότητες πλάσματος χρονίων φορέων του HBsAg και εκ φύσεως είναι ασφαλές.

Η ποσότητα και οι δόσεις του εμβολίου συντελούν στην ασφαλή άμυνα του οργανισμού.

Στην πράξη το μίνιμουμ του τίτλου αντισωμάτων κατά του HBsAg είναι 10mUT/lm.

Τυπικά αναφέρονται δύο εμβολιαστικά σχήματα.

0-1-6 μήνες και επαναληπτική σε 5 χρόνια και

0-1-2 μήνες και επανάληψη σε 7 χρόνια.

Το πρώτο σχήμα συνίσταται όταν δεν επείγει η προστασία του εμβολιαζόμενου ενώ το δεύτερο όπου η πλήρης προστασία χρειάζεται επειγόντως¹³.

Σε γενικές γραμμές για την προφύλαξη της HBV συνίσταται στα παρακάτω:

- ◆ Υπάρχει εμβόλιο. Συνίσταται για όλα τα παιδιά, υγειονομικό προσωπικό και άλλα άτομα υψηλού κινδύνου
- ◆ Γ – σφαιρίνη
- ◆ Έλεγχος αιμοδοτών, αίματος και παραγώγων του

- ◆ Καλή αποστείρωση υλικού
- ◆ Ασφαλής απόρριψη, μολυσμένου υλικού, βελόνες, σύριγγες, συσκευές, γάζες.
- ◆ Χρήση γαντιών σε ορισμένες νοσηλείες, πλύσιμο χεριών¹.

Αντιμετώπιση τυχαίας έκθεσης στον HBV

Ευαίσθητοι στον HBV: άμεση χορήγηση HBIG και ταυτόχρονη χορήγηση ενεργητικής ανοσοποίησης.

Αγνώστου ανοσολογικής κατάστασης: άμεση χορήγηση Α΄ δόσης εμβολίου και εντός 24ώρου επί ευαίσθητων χορήγηση HBIG.

Εμβολιασθέντες με ANTI-HBV: αναμνηστική δόση εμβολίου.

Με την αναγνώριση της ηπατίτιδας Β σαν επαγγελματικό νόσημα και με την διάθεση ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου, Νοσοκομεία, Ιδρύματα Έρευνας και Εργαστήρια στην Αμερική και σ' όλη την Ευρώπη, άρχισαν να εφαρμόζουν προγράμματα εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β. Ανεξάρτητα όμως από τα προγράμματα αυτά, η χρησιμοποίηση του εμβολίου ανάμεσα στο υγειονομικό προσωπικό είναι μέτρια.

Στην Αμερική το 40% από το υγειονομικό προσωπικό έχει εμβολιασθεί.

Στην Αγγλία το 42% έχει εμβολιασθεί και συνεχίζει το εμβόλιο.

Στην Γερμανία το 56% από τις νοσηλεύτριες με συχνές επαφές στο αίμα.

Στην Ισπανία το 41% από τις νοσηλεύτριες με συχνές επαφές στο αίμα.

Στην Ελλάδα εφαρμόσθηκε στην αρχή ένα πρόγραμμα εμβολιασμού στο νοσοκομείο «Αγία Βαρβάρα» που έδειξε υψηλή αποδοχή από γιατρούς και νοσηλευτές. Μετά τα σχετικά αποτελέσματα, τα προγράμματα εφαρμόσθηκαν από την Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας σε συνεργασία με το Κέντρο Ηπατίτιδας της Υ.Σ.Α.

Στα προγράμματα αυτά διαπιστώθηκε καθολική προσέλευση για τον καθορισμό της ευπάθειας προς τον HBV, πολύ μικρό όμως ποσοστό αποδέχθηκε τον εμβολιασμό.

Σήμερα η αποδοχή του εμβολιασμού είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι στους παλαιότερους χρόνους.

Τα εθελοντικά προγράμματα εμβολιασμού έχουν δείξει μια ανισότητα στην εμβολιαστική κάλυψη των εργαζομένων στα επαγγέλματα υγείας με

υψηλό κίνδυνο. επομένως απαιτούνται υποχρεωτικά εμβολιαστικά προγράμματα, που πρωταρχικός τους στόχος θα είναι η μείωση ή η εξαφάνιση της λοίμωξης του HBV, και έτσι το 2000 θα είναι έτος υγείας και για το υγειονομικό προσωπικό ως προς τον παράγοντα της ηπατίτιδας Β στον τόπο της εργασίας του¹³.

Επιπλοκές HBV

Οξεία HBV πιθανόν να οδηγήσει σε θάνατο από κεραυνοβόλο εξέλιξη της νόσου. Το 10% γίνονται χρόνιοι φορείς και μπορεί να πάθουν κίρρωση ή καρκίνο ήπατος. Ασθενείς με HBV μπορεί να μολυνθούν και από HDV¹.

Πρόγνωση HBV

Για εργαστηριακούς και προγνωστικούς σκοπούς, η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β διαιρείται συνήθως σε δύο κύριες κατηγορίες: στη χρόνια επιμένουσα ηπατίτιδα (Chronic Persistent Hepatitis, CPH) και στη χρόνια ενεργό ηπατίτιδα (Chronic Active Hepatitis, CAH). Στην CPH η ηπατική βλάβη είναι σχετικά μικρού βαθμού και αναστρέψιμη και προοδεύει σε κίρρωση σε ποσοστό μικρότερο του 10% των ασθενών. Στην CAH όμως, η ηπατική βλάβη επιδεινώνεται ταχύτερα, είναι μεγαλύτερου βαθμού και προοδεύει συχνότερα σε κίρρωση. Στην πραγματικότητα δεν υφίσταται πραγματική διαχωριστική γραμμή μεταξύ CPH και CAH, αλλά πρόκειται για ένα συνεχές νοσολογικό φάσμα. Οι ασθενείς μπορεί να προοδεύσουν από το ένα σημείο του ανοσολογικού φάσματος στο άλλο (CPH - CAH) και από εκεί σε κίρρωση ή σε πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Αν και μπορεί να χρειαστούν χρόνια, το ανοσολογικό σύστημα των περισσότερων χρόνιων φορέων του ιού της ηπατίτιδας Β καταφέρνει τελικά να αντιμετωπίσει με επιτυχία τον πολλαπλασιασμό του. Εν τούτοις, η ανάρρωση ή μη του ασθενούς από τη νόσο εξαρτάται από την έκταση της ήδη επελθούσας ηπατικής βλάβης. Αν δεν έχει αναπτυχθεί ακόμα κίρρωση, το ήπαρ μπορεί να αποκαταστήσει τις κυτταρικές βλάβες που υπέστη και η πρόγνωση είναι συνήθως εξαιρετική. Το κίρρωτικό ήπαρ όμως δεν μπορεί να επανέλθει στο φυσιολογικό και αυτό έχει σαν συνέπεια τη μόνιμη διαταραχή

της ηπατικής λειτουργίας και τελικά την ηπατική ανεπάρκεια και το θάνατο. Οι ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν CAH διατρέχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν κίρρωση απ' ό,τι οι ασθενείς που εμφανίζουν ιστολογικά ηπιότερη νόσο.

Ακόμα όμως και επί απουσίας κίρρωσεως, οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β διατρέχουν έναν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος. Έχει υπολογισθεί ότι ο HBV είναι υπεύθυνος για τουλάχιστον 80% των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων παγκοσμίως. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης με τον Ιό HBV, το DNA του ιού αρχίζει να ενσωματώνεται στο DNA των μολυσμένων ηπατοκυττάρων. Κατά τον τρόπο αυτό, το γονιδίωμα (genome) του ιού μεταφράζεται μαζί με το DNA των ηπατικών κυττάρων του ξενιστή. Πιθανολογείται ότι κάποιος κλώνος από τα κύτταρα αυτά, που φέρουν ενσωματωμένο το γονιδίωμα του ιού, οδηγείται κάποτε σε κακοήγη εξαλλαγή.

Από τα ανωτέρω καθίσταται προφανές ότι όσο νωρίτερα γίνει η διάγνωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, τόσο το καλύτερο. Η ανίχνευση και στη συνέχεια η παρακολούθηση των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β, καθώς και των χρονίων φορέων του ιού της ηπατίτιδας Β, μπορεί να υποβοηθήσει στην πρόληψη της περαιτέρω διασποράς του ιού, ενώ η θεραπεία με Ιντερφερόνη μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου και να αποτρέψει την προϊούσα εξέλιξη της ηπατικής βλάβης, ενδεχομένως δε και την ενσωμάτωση του γονιδιώματος του ιού στο DNA των ηπατικών κυττάρων¹¹.

Συμπερασματικά:

Καλή πλήρη ίαση. Ο ασθενής μπορεί αν είναι φορέας.

Ένα ποσοστό μπορεί να μεταπέσει σε χρονιότητα.

Ο υγιής φορέας είναι επικίνδυνος για μετάδοση¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C (HCV)

- ◆ Ορισμός και αιτιολογία της HCV
- ◆ Ο ιός της HCV
- ◆ Επιδημιολογία και συχνότητα της HCV
- ◆ Μετάδοση του ιού της HCV
- ◆ Κλινικά χαρακτηριστικά και αυτοάνοσες εκδηλώσεις από την
- ◆ λοίμωξη με τον ιό της HCV
- ◆ Ομάδες υψηλού κινδύνου
- ◆ Διάγνωση της HCV
- ◆ Θεραπεία της HCV
- ◆ Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό
- ◆ ηπατίτιδας C
- ◆ Η ηπατίτιδα C στην αιτιολογία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου
- ◆ Συμβουλές για τους ασθενείς
- ◆ Επιπλοκές και επακόλουθα της HCV
- ◆ Πρόγνωση της HCV

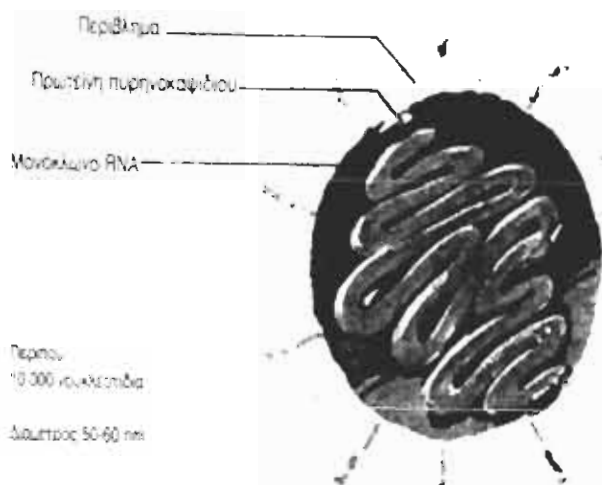
Ορισμός και αιτιολογία του ιού της HCV

Στις αρχές της δεκαετίας του 70 η ευρεία χρήση καθώς και η ακρίβεια των διαγνωστικών τεχνικών για τον ιό της ηπατίτιδας A και της ηπατίτιδας B είχαν καταστήσει σαφές, ότι ένας σημαντικός αριθμός οξείων και χρόνιων ηπατιτίδων δεν ήταν δυνατόν να αποδοθεί σε κάποιον από τους δύο αυτούς ιούς. Μετά την εισαγωγή των μεθόδων διαγνωστικού ελέγχου για τον HBV στα κέντρα αιμοδοσίας, κατέστη σύντομα προφανές ότι ποσοστό πάνω του 90% των μετά μετάγγιση ηπατιτίδων δεν ήταν δυνατόν να αποδοθούν στον HBV.

Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη διατύπωση της άποψης ότι υπάρχει μια ηπατίτιδα Μη-A, Μη-B (NANB) και έτσι άρχισε μια μακρά ερευνητική προσπάθεια για την ανεύρεση του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα (ή παραγόντων). Σήμερα έχει διευκρινιστεί, ότι σημαντική αναλογία των ηπατιτίδων που είχαν προηγουμένως αποκληθεί NANB οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή στον ιό της ηπατίτιδας E (HEV).

Στα τέλη της δεκαετίας του 80, ο HCV ταυτοποιήθηκε αφ' ενός χρησιμοποιώντας τις νεότερες μεθόδους της μοριακής βιολογίας και αφ' ετέρου αξιοποιώντας την πληθώρα των στοιχείων σχετικά με τα φυσικά χαρακτηριστικά του ιού, που είχαν προσδιορισθεί με βάση τα πειράματα μετάδοσης της λοίμωξης σε χιμπατζήδες (Σχήμα).

HCV



Υαλινοσχημής απεικόνιση του ιού της ηπατίτιδας C (γενετική παραγωγή της Οπτιε Διαγνωστικής)

Ο ιός HCV περιέχει μονόκλωνο RNA και φαίνεται να αποτελεί ένα ξεχωριστό γένος (αν και παρουσιάζει ορισμένες ομοιότητες με τον ιό Dengo).

Η ύπαρξη του HCV έχει διαπιστωθεί σε ολόκληρο τον κόσμο και ο ιός αυτός αποτελεί αναμφίβολα το αίτιον της ηπατίτιδας που εμφανίζεται μετά από μετάγγιση αίματος ή χορήγηση παραγώγων αίματος.

Ο HCV ευθύνεται σίγουρα για το 50% των εμφανιζόμενων σποραδικών περιπτώσεων ηπατίτιδας. Πρόσφατα στοιχεία που βασίζονται στη μελέτη αιμοδοτών, δείχνουν ότι ποσοστό 1-3% των φαινομενικά φυσιολογικών ατόμων είναι φορείς αυτού του ιού (το ποσοστό είναι υψηλότερο στην Ιαπωνία και στη Νοτιοανατολική Ασία και χαμηλότερο στις Δυτικές χώρες¹⁵).

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι ένας πρόσφατα ανακαλυφθείς RNA-ιός που φαίνεται να είναι υπεύθυνος για τις περισσότερες παρεντερικά μεταδιδόμενης μηΑ-μηΒ ηπατίτιδας.

Ορολογικές δοκιμασίες για τη λοίμωξη HCV έχουν πρόσφατα ανακαλυφθεί ή βρίσκονται στο στάδιο εξέλιξης. Προς το παρόν η μόνη ευρέως διαδεδομένη, που διατίθεται στο εμπόριο, ορολογική δοκιμασία είναι μια Elisa για το αντίσωμα HCV. Άλλες δοκιμασίες για την HCV λοίμωξη περιλαμβάνουν immunoblot τεχνική για το antiHCV, ανοσοφθορισμό για το HCV αντιγόνο στο ήπαρ και PCR για το HCV-RNA στον ορό και στο ήπαρ.

Ο anti-HCV ανιχνεύεται με Elisa στον ορό καθυστερημένα κατά την πορεία της οξείας HCV λοίμωξης, κατά μέσο όρο 15 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν χρόνια HCV λοίμωξη, το antiHCV παραμένει ενώ σε περιπτώσεις αποδρομής της οξείας HCV ηπατίτιδας το antiHCV σταδιακά εξαφανίζεται τα αμέσως επόμενα χρόνια. Η δοκιμασία ανίχνευσης antiHCV δεν διακρίνει IgM και IgG κλάσματα και έτσι δεν προσφέρεται στη διαφορική διάγνωση οξείας και χρόνιας HCV λοίμωξης. Στην οξεία HCV λοίμωξη το antiHCV εμφανίζεται καθυστερημένα ώστε να απαιτούνται επανειλημμένα δείγματα κατά την οξεία φάση και την ανάρρωση για ανίχνευση antiHCV.

Στη χρόνια HCV λοίμωξη στο 10-20% των ασθενών το antiHCV δεν ανιχνεύεται. Έτσι ασθενείς με χρόνια μηΑ και μηΒ ηπατίτιδα χωρίς antiHCV μπορεί να έχουν άλλη μορφή χρόνιας ηπατίτιδας (ιογενής ή μη) αλλά μπορεί να είναι και ασθενείς με χρόνια C ηπατίτιδα που δεν παράγαν antiHCV σε ανιχνεύσιμα επίπεδα⁶.

HCV – ΤΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ

- Η περίοδος επώασης της HCV ηπατίτιδας είναι περίπου 5-12 εβδομάδες στο 85% των ασθενών.
- Με τη χορήγηση συμπυκνωμένων παραγώγων αίματος, η περίοδος επώασης της νόσου μπορεί να μειωθεί σε 1-4 εβδομάδες.
- Ο HCV μεταδίδεται με τους παράγοντες VIII, IX (που φέρονται υπό μορφή κρυσταλλοζώνης) και το ινωδογόνο. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις του ιού και από τον παράγοντα VIII που έχει υποβληθεί σε θερμική κατεργασία.
- HCV ηπατίτιδα παρατηρείται σε ποσοστό 7-10% των μεταγγιζόμενων ασθενών ή σε 3-6 περιπτώσεις ανά 1000 μεταγγιζόμενες μονάδες αίματος.
- Ποσοστό 1% των εθελοντών αιμοδοτών στις ΗΠΑ και 3% των εθελοντών αιμοδοτών στην Ιαπωνία είναι αντί HCV θετικοί.
- Η χρόνια HCV λοίμωξη είναι τυπικά ασυμπτωματική νόσος ή ολιγοσυμπτωματική νόσος με ήπια συμπτώματα.
- Κατά τη χρόνια HCV λοίμωξη παρουσιάζονται ελαφρές διαταραχές των δοκιμασιών ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.
- Στην HCV λοίμωξη τα επίπεδα της ALT/AST εξακολουθούν να παραμένουν ανυψωμένα μετά από 6 μήνες στο 10-70% των περιπτώσεων και μετά από 12 μήνες στο 47% των περιπτώσεων (μετάπτωση σε χρονιότητα).
- Από τους ασθενείς με ανυψωμένα επίπεδα ALT/AST ποσοστό 41% εμφανίζουν χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και ποσοστό 20% αναπτύσσουν κίρρωση.
- Στην Ιαπωνία, ο υπολογιζόμενος κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε φορείς του HCV με κίρρωση είναι 20%¹⁵.

Η επιδημιολογία του ιού της ηπατίτιδας C

Ο ιός της ηπατίτιδας HCV είναι ένας μικρός ιός με ευρύτατη διασπορά σε όλες τις χώρες του κόσμου. Η μετάδοση του HCV μπορεί να επιτευχθεί δια

μέσου τυπικής παρεντερικής, αφανούς παρεντερικής, μη παρεντερικής οδού, αλλά και με άλλον ή άλλους άγνωστους μέχρι σήμερα τρόπους. Οι μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του, κυρίως παραγόντων πήξεως, αποτελούν συνηθισμένους τρόπους παρεντερικής μεταδόσεως του HCV. Η αιμοκάθαρση και οι μεταμοσχεύσεις οργάνων είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για HCV λοίμωξη, ενώ ο επαγγελματικός κίνδυνος φαίνεται να είναι μικρός ή μηδαμινός. Η παρεντερική χρήση ναρκωτικών αποτελεί αναμφίβολα έναν από τους συχνότερους τρόπους διασποράς του HCV και η συντριπτική πλειοψηφία των τοξικομανών έχει ορολογικές ενδείξεις HCV. Η νοσηλεία στο νοσοκομείο και η εγχείρηση χωρίς μετάγγιση αίματος αποτελούν τους σημαντικότερους τρόπους αφανούς παρεντερικής μεταδόσεως του HCV. Περιγεννητική μετάδοση του HCV από τη μητέρα στο παιδί φαίνεται ότι συμβαίνει, η συχνότητα όμως μεταδόσεως είναι πολύ μικρή, ενώ η συνύπαρξη λοιμώξεως με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου σε antiHCV θετικές μητέρες φαίνεται ότι ευνοεί την κάθετη μετάδοση του ιού. Μετάδοση του HCV με ετερο- ή ομοφυλοφιλική επαφή είναι δυνατή, η συχνότητα όμως γενετήσιας μεταδόσεως του ιού είναι αρκετά μικρή και οπωσδήποτε σημαντικά μικρότερη από εκείνη του ιού της ηπατίτιδας Β και του HIV. Επίσης υπάρχει μικρός κίνδυνος ενδοοικογενειακής διασποράς του ιού, ο ακριβής τρόπος όμως παραμένει αδιευκρίνιστος. Τέλος, σε σημαντικό αριθμό λοιμώξεων δεν αποκαλύπτεται ιστορικό εκθέσεως στον ιό. Anti-HCV αντισώματα ανιχνεύονται σε διάφορες χρόνιας μη C ηπατοπάθειες. Αξιοσημείωτη είναι η σχέση HCV και αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συσχέτιση του HCV με την ιδιοπαθή μεικτή κρουσφαιριναιμία και άλλα αυτοάνοσης αιτιολογίας νοσήματα. Ο HCV φαίνεται ότι εμπλέκεται και στην παθογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, όπου σχετίζεται συνήθως, ιδιαίτερα στη χώρα μας, με τις HBsAg αρνητικές περιπτώσεις. Ο υποχρεωτικός έλεγχος του αίματος και των παραγώγων του για antiHCV ήδη μείωσε θεαματικά την μετά μετάγγιση ηπατίτιδα C. Η αδυναμία παρεμβάσεως όμως στους υπόλοιπους τόπους μεταδόσεως και η έλλειψη κατάλληλων μέσων προφύλαξης καθιστούν δυσχερή τον περιορισμό της λοίμωξης με τον HCV.

Η πρόσφατη κλωνοποίηση του γονιδιώματος του ιού της ηπατίτιδας HCV και η δυνατότητα ανιχνεύσεως αντισωμάτων έναντι του ιού αυτού

ερμήνευσαν τη μέχρι τότε μυστηριώδη οντότητα της μη-A, μη-B (NANB) ηπατίτιδας. Έκτοτε προηγμένες τεχνικές μοριακής βιολογίας έχουν συμβάλλει εντυπωσιακά στη βελτίωση των μεθόδων διαγνώσεως της HCV λοίμωξης. Νέα αντιγόνα του HCV δομικά και μη, προστέθηκαν στο αρχικό αντιγόνο C-100-3 τόσο στις ανοσοενζυμικές όσο και στις επιβεβαιωτικές ανοσολογικές μεθόδους ανιχνεύσεως antiHCV αντισωμάτων ενώ η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης επιτρέπει την ανίχνευση του HCV- RNA στον ορό και στο ήπαρ, αλλά και τον καθορισμό της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων στο RNA.

Ο HCV είναι μικρός RNA ιός, το γονιδίωμα του οποίου αποτελείται από περίπου 9400 νουκλεοτίδια που κωδικογραφούν μια πρόδρομη πρωτεΐνη 3011 αμινοξέων, από την οποία παράγονται δια πρωτεολύσεως, οι διάφορες ιικές πρωτεΐνες. Ο HCV φαίνεται ότι ανήκει στην οικογένεια των Flaviviridae και ειδικότερα στο γένος των ιών Pestivirus. Εν τούτοις παρά τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της διαγνώσεως της HCV λοίμωξης και των γνώσεων των ιδιοτήτων του HCV η επιδημιολογία του παραμένει σε πολλά σημεία αδιευκρίνιστη¹⁶.

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΕΩΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΜΕ ΤΟΝ HCV

Τυπική παρεντερική μετάδοση

1. *Μεταγγίσεις αίματος.* Η μετά μετάγγιση ηπατίτιδα αποτελεί μια από τις καλύτερα μελετημένες μορφές της NANB ηπατίτιδας, στη συντριπτική πλειονότητα της οποίας ευθύνεται ο HCV. Οι μεταγγίσεις αίματος ενοχοποιούνται για το 20% περίπου των περιπτώσεων οξείας NANB ηπατίτιδας, ενώ antiHCV αντισώματα ανιχνεύονται στο 70-90% των ηπατιτίδων αυτών. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών καθώς και η μεθοδολογία ανιχνεύσεως των antiHCV παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της HCV λοίμωξης σε ασθενείς με οξεία NANB ηπατίτιδα. Η μετά μετάγγιση ηπατίτιδα C αναμένεται να περιορισθεί σημαντικά μετά τον υποχρεωτικό έλεγχο του αίματος για antiHCV. Εν τούτοις ο κίνδυνος θα εξακολουθήσει να υπάρχει λόγω της αδυναμίας των μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενων ανοσοενζυμικών μεθόδων να ανιχνεύουν όλους τους

δυσνητικώς μολυσματικούς φορείς του HCV. AntiHCV αντισώματα ανιχνεύονται στο 65-100% των ασθενών με χρόνια NANB ηπατίτιδα και ιστορικό μεταγγίσεων αίματος. Εξάλλου αξιοσημείωτο είναι το πρόβλημα που έχει δημιουργηθεί στα πολυμεταγγιζόμενα άτομα καθώς ο επιπολασμός του antiHCV ανέρχεται στο 40% με πρώτης γενεάς ανοσοενζυμικές μεθόδους και παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την ηλικία, το χρονικό διάστημα και τον αριθμό των μεταγγίσεων ενώ με δεύτερης γενιάς μεθόδους υπερβαίνει το 50%.

2. Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος. Η NANB ηπατίτιδα αποτελεί γνωστή επιπλοκή της θεραπείας των ατόμων με συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της πήξεως του αίματος. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα έξι μελετών φανερώνουν ότι ο επιπολασμός του antiHCV ανέρχεται στο 75% στους αιμορροφιλικούς και φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία, τη διάρκεια, τη συχνότητα και τον τύπο της θεραπείας υποκαταστάσεως. Ο επιπολασμός του antiHCV στους αιμορροφιλικούς ανέρχεται στο 90-100%, ενώ φαίνεται ότι η επεξεργασία των παραγώγων αίματος και η χρήση κεκαθαρμένου-παστεριωμένου παράγοντος περιορίζει τη διασπορά του HCV. Η χρήση ανοσοσφαιρίνης θεωρείται ασφαλής και περιπτώσεις NANB ηπατίτιδας που έχουν αναφερθεί μετά ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς με αγαμμασφαιριναιμία, αποδίδονται κυρίως σε κακή παρασκευή του προϊόντος.

3. Αιμοκάθαρση. Προοπτική μελέτη αποκάλυψε ότι 70% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ταξινομήθηκαν ως NANB ηπατίτιδα. Ο επιπολασμός του antiHCV στους αιμοκαθερόμενους ποικίλλει ευρέως και κυμαίνεται από 10-25% μολονότι έχουν αναφερθεί ακραία ποσοστά (1-50%). Συγκεντρωτικά αποτελέσματα επτά μελετών φανερώνουν ότι 18,6% των αιμοκαθερόμενων είναι antiHCV θετικοί με πρώτης γενιάς ανοσοενζυμικές μεθόδους ενώ ο πραγματικός επιπολασμός του antiHCV με δεύτερης γενεάς μεθόδους φαίνεται ότι είναι αρκετά υψηλότερος και συνήθως διπλάσιος του αρχικώς υπολογισθέντος επιπολασμού. Η ευρεία διακύμανση του επιπολασμού του antiHCV στα διάφορα κέντρα και η απουσία συσχέτισεως του με μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του συνηγορούν υπέρ ενδονοσοκομειακής διασποράς του antiHCV, που σχετίζεται με τις επικρατούσες συνθήκες νοσηλείας στις

διάφορες μονάδες τεχνητού νεφρού. Μόλυνση επιφανειών του νοσοκομειακού περιβάλλοντος, στενή επαφή ασθενών, χρήση κοινών σκευών σε συνδυασμό με διαφορετικές συνθήκες αποστείρωσεως ίσως αποτελούν τρόπους μεταδόσεως του HCV στις μονάδες αυτές.

4. Παρεντερική χρήση ναρκωτικών. Η παρεντερική χρήση ναρκωτικών σίγουρα αποτελεί έναν από τους συχνότερους τρόπους διασποράς του HCV. Το 1/3 περίπου των περιπτώσεων οξείας NANB ηπατίτιδας αναφέρει πρόσφατη παρεντερική χρήση ναρκωτικών και η συντριπτική πλειοψηφία των τοξικομανών (68-96%) έχει ορολογικές ενδείξεις HCV λοιμώξεως. Η οροθετικότητα έναντι του HCV στους τοξικομανείς με οξεία NANB ηπατίτιδα ανέρχεται στο 100% περίπου με ανοσοενζυμική μεθοδολογία δεύτερης γενιάς. Ο επιπολασμός του antiHCV στους τοξικομανείς είναι πολύ υψηλός σε όλες τις χώρες του κόσμου και συνήθως κυμαίνεται από 70-80%, αν και έχει αναφερθεί χαμηλότερος επιπολασμός (48%). Στον τόπο μας ο επιπολασμός του antiHCV στους τοξικομανείς βρέθηκε υψηλός (83%), ενώ με PCR ανιχνεύθηκε HCV-RNA στο 40% των antiHCV αρνητικών τοξικομανών. Το μέγεθος του προβλήματος της HCV λοιμώξεως στην ομάδα αυτή μεγαλώνει και από το φαινόμενο ότι στη συντριπτική πλειοψηφία (90%) των antiHCV θετικών τοξικομανών ανεξάρτητα από τα επίπεδα τρανσαμινασών, διαπιστώθηκαν ιστολογικώς αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας.

5. Επαγγελματική έκθεση. Το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό αποτελεί ομάδα μεγάλου κινδύνου για όλες τις μέχρι σήμερα γνωστές παρεντερικώς μεταδιδόμενες λοιμώξεις. Ο επαγγελματικός κίνδυνος HCV λοίμωξης φαίνεται να είναι μικρός ή μηδαμινός, καθώς antiHCV αντισώματα ανιχνεύονται μόλις σε 0% μέχρι 0,48% της ομάδας αυτής. Ο επιπολασμός του antiHCV φαίνεται να είναι μικρός (<2%), ακόμη και σε προσωπικό ασθενών που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου για HCV λοίμωξη, ενώ ποικίλλει ανάλογα με το τμήμα (μεγαλύτερος επιπολασμός στα χειρουργικά απ' ότι στα παθολογικά τμήματα). Εξάλλου η επαγγελματική έκθεση ενοχοποιείται σε μικρό ποσοστό οξείων NANB ηπατίτιδων (0,8-1,9%), οι οποίες είναι στην πλειονότητά τους (80-100%) antiHCV θετικές.

6. Μεταμοσχεύσεις. Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί τρόπο μεταδόσεως της HCV λοιμώξεως. Η συχνότητα νοσήσεως μετά από μεταμόσχευση οργάνων antiHCV θετικού δότη ποικίλλει ευρέως (28-67%) ενώ ορισμένες περιπτώσεις ηπατίτιδας C μπορεί να περιλαμβάνουν και αναζωπυρώσεις λανθάνουσας HCV λοίμωξης λόγω της απαραίτητης μετά τη μεταμόσχευση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η τράπεζα μοσχευμάτων των ΗΠΑ συνιστά έλεγχο όλων των δοτών για antiHCV και σε περιπτώσεις θετικού δότη, αναμονή εάν πρόκειται για μεταμόσχευση μη ζωτικών οργάνων (νεφροί, πάγκρεας), αλλά και άμεση μεταμόσχευση μετά από γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς αν πρόκειται για ζωτικά όργανα (καρδιά, πνεύμονες, ήπαρ) και η κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει περαιτέρω αναμονή. Έντονες αντιρρήσεις έχουν εκφρασθεί ως προς τον περιορισμό των μεταμοσχεύσεων μη ζωτικών οργάνων, ιδιαίτερα νεφρών, από antiHCV θετικούς δότες σε θετικούς δέκτες.

Αφανής παρεντερική μετάδοση

Η νοσηλεία σε νοσοκομείο και η εγχείρηση χωρίς μετάγγιση αίματος φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για NANB ηπατίτιδα. Η συχνότητα NANB ηπατίτιδας μετά από εγχείρηση κυμαίνεται από 0,5-2%, ενώ οξεία NANB ηπατίτιδα παρατηρήθηκε σε 12 ασθενείς που είχαν ιστορικό νοσηλεία σε παθολογικό τμήμα γενικού νοσοκομείου των Αθηνών, 5-16 εβδομάδες πριν από την έναρξη της οξείας ηπατίτιδας. Συνολικά 14% των ασθενών με οξεία NANB ηπατίτιδα που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα μας από το 1986 έως το 1990 είχαν ιστορικό εγχειρήσεως ή νοσηλείας το τελευταίο εξάμηνο πριν την οξεία ηπατίτιδα και 74% από αυτούς βρέθηκαν θετικοί.

Μη παρεντερική μετάδοση

1. Περιγεννητική μετάδοση. Κάθετη μετάδοση του HCV από τη μητέρα στο παιδί φαίνεται ότι συμβαίνει, καθώς σε πρόσφατη μελέτη αποκαλύφθηκε ότι η περιοχή του HCV-RNA που κωδικογραφεί την πρωτεΐνη περιβλήματος του ιού ήταν ταυτόσημη στο προσβεβλημένο βρέφος και στη μητέρα και σχεδόν ταυτόσημη με την αντίστοιχη περιοχή

του HCV-RNA που ανιχνεύθηκε στον ορό της γιαγιάς. Η διάγνωση της HCV λοίμωξης στα νεογνά δεν μπορεί να στηριχθεί στην ανίχνευση antiHCV αντισωμάτων γιατί η παραγωγή τους υπολείπεται και η ανίχνευσή τους στον ορό συνήθως σημαίνει παθητική μεταφορά από τη μητέρα. antiHCV αντισώματα δεν ανιχνεύονται σε κανένα νεογνό anti-HCV θετικής μητέρας μετά τους πρώτους μήνες της ζωής τους. Η συχνότητα κάθετης μετάδοσης τους φαίνεται να είναι μικρή, καθώς μόνο σε 2 (4,4%) από τα 45 νεογνά 37 antiHCV θετικών μητέρων (από τις οποίες 30 ήταν HCV-RNA θετικές) ανιχνεύθηκε HCV-RNA στον ορό. Η συνύπαρξη λοίμωξης με τον ορό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου σε antiHCV θετικές μητέρες φαίνεται ότι ευνοεί την κάθετη μετάδοση του HCV. Οι Thaler et al ανακοίνωσαν πολύ μεγάλα ποσοστά κάθετης μετάδοσης του HCV και από αρνητικές για HIV μητέρες, τα αποτελέσματά τους όμως σήμερα αμφισβητούνται.

2. Γενετήσια μετάδοση. Η γενετήσια επαφή με πολλούς συντρόφους ή με πάσχοντες από οξεία NANB ηπατίτιδα βρέθηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου οξείας ηπατίτιδας στις ΗΠΑ, η πλειονότητα των οποίων (75%) βρέθηκε antiHCV θετική. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα επτά μελετών φανερώνουν ότι ο επιπολασμός του antiHCV στους ερωτικούς συντρόφους φορέων του HCV είναι περίπου 5%, ενώ στις ιερόδουλες ανέρχεται στο 7%. Η πιθανότητα μετάδοσης του HCV με ετεροφυλική επαφή φαίνεται ότι είναι υπαρκτή αλλά αρκετά μικρή, σημαντικά μικρότερη από εκείνη των HBV και HIV, και πιθανότατα σχετίζεται με τα επίπεδα ιαιμίας του φορέα του HCV. Η ομοφυλοφιλία δεν βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξεία NANB ηπατίτιδα, ο δε επιπολασμός του antiHCV στους ομοφυλόφιλους βρίσκεται περίπου στο 8% πολύ χαμηλότερος από τον επιπολασμό άλλων γενετησίως μεταδιδόμενων ιογενών λοιμώξεων στην ομάδα αυτή. Η συνύπαρξη HIV λοίμωξης φαίνεται ότι ευνοεί τη διασπορά του HCV και στην ομάδα αυτή καθώς antiHCV αντισώματα ανιχνεύονται στο 17% HIV θετικών και στο 5% HIV αρνητικών ομοφυλόφιλων, ενώ η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών ίσως παίζει κάποιο ρόλο. Η μετάδοση του HCV με ομοφυλοφιλική επαφή συμβαίνει περιστασιακά και οπωσδήποτε δυσκολότερα από ότι του HBV και του HIV στην ομάδα αυτή.

3. Ενδοοικογενειακή μετάδοση. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού χρόνιας ηπατικής νόσου βρέθηκε ότι σχετίζεται με τον επιπολασμό του antiHCV σε αιμοδοτικό πληθυσμό, ενώ η παρουσία ατόμου με NANB ηπατίτιδα στο ενδοοικογενειακό περιβάλλον ίσως είναι παράγων κινδύνου για οξεία NANB ηπατίτιδα. AntiHCV αντισώματα ανιχνεύονται στο 4% περίπου του οικογενειακού περιβάλλοντος φορέων του HCV. Επομένως υπάρχει μικρός κίνδυνος ενδοοικογενειακής διασποράς του HCV ο ακριβής όμως τρόπος διασποράς παραμένει αδιευκρίνιστος.

Μετάδοση από άγνωστη οδό

Ως σποραδικές NANB ηπατίτιδες χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις χωρίς ιστορικό τυπικής ή αφανούς παρεντερικής έκθεσης στον ιό. Σποραδικές φαίνεται να είναι το 45% των οξείων ηπατίτιδων στις ΗΠΑ, ενώ πενταετής προοπτική μελέτη έδειξε ότι στη χώρα μας στο 1/3 των οξείων NANB ηπατίτιδων δεν αναφέρεται παρεντερική πηγή λοίμωξης. Ένα μέρος (20%) των σποραδικών NANB ηπατίτιδων μπορεί να αποδοθεί σε γενετήσια ή ενδοοικογενειακή μετάδοση του ιού, ενώ σημαντικό μέρος (70%) των υπόλοιπων παρουσιάζει χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Η οροθετικότητα έναντι του HCV στις σποραδικές οξείες NANB ηπατίτιδες είναι χαμηλότερες απ' ότι στις παρεντερικώς μεταδιδόμενες και κυμαίνεται από 28,5-55,4%. Η μεγαλύτερη οροθετικότητα (55,4%) στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε στις ΗΠΑ, όπου με χρήση νεότερων εργαστηριακών μεθόδων διαγνώσεως της HCV λοίμωξης η οροθετικότητα ανήλθε σε 67%. Αντίθετα στον τόπο μας η χρήση δεύτερης γενεάς ανοσοενζυμικής μεθοδολογίας μείωσε το ποσοστό HCV οροθετικότητας από 28,8% σε 15%. Ξεχωρίζοντας τις οξείες ηπατίτιδες C παρατηρούμε ότι σποραδικές χαρακτηρίζονται στις ΗΠΑ το 40% αυτών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη χώρα μας είναι μόλις 9% (N. Τασσόπουλος, δημοσίευτα δεδομένα). Ο επιπολασμός του antiHCV στις χρόνιες σποραδικές NANB ηπατίτιδες είναι υψηλότερος και συνήθως κυμαίνεται από 51% μέχρι 74%¹⁶.

	Αριθμός εξετασθέντων	Anti – HCV θετικοί	
		Αριθμός	%

Ερωτικοί σύντροφοι φορέων του HCV	369	20	5,4
Ιερόδουλες	260	19	7,3
Ομοφυλόφιλοι I			
Αρνητικοί για HIV	692	33	4,8*
Θετικοί για HIV	210	36	17,1*
Άτομα ενδοοικογενειακοί περιβάλλοντος φορέων του HCV	468	21	4,5
Σύνολο	1999	129	6,5

* $P < 10^{-6}$

Σεξουαλική μετάδοση HCV

Υπολογίζεται ότι 700.000 άτομα σε όλο τον κόσμο προσβάλλονται κάθε χρόνο από τον HCV κυρίως με μετάγγιση αίματος. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο HCV πιθανώς μεταδίδεται με σεξουαλική επαφή. Η ανίχνευση antiHCV σε ομοφυλοφιλικούς άνδρες, σε ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και σε περιορισμένο αριθμό ετερόφυλων συντρόφων antiHCV θετικών ατόμων υπέδειξαν τη σεξουαλική μετάδοση του HCV και την παρόμοια με τον HBV επιδημιολογική συμπεριφορά του. Η ομοφυλοφιλική μετάδοση του HCV έχει αποδειχθεί από τα επαναλαμβανόμενα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών σε ομοφυλόφιλους, στους οποίους ανιχνεύτηκαν antiHCV σε υψηλή σχετικά με μάρτυρες συχνότητα. Εντούτοις τα δεδομένα της ετεροφυλικής σεξουαλικής επαφής για τη διασπορά του HCV είναι περιορισμένα.

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας επιβεβαιώνουν τη διασπορά του HCV με ομοφυλοφιλική επαφή, αφού ανιχνεύτηκαν antiHCV στους ομοφυλόφιλους σε υψηλότερη συχνότητα από τους μάρτυρες.

Η διασπορά του HCV είναι μικρότερη εκείνης του HBV και μικρότερη ακόμη εκείνης του HCV όπως έχει υποστηριχθεί και από άλλους ερευνητές. Στους αντι-HIV θετικούς ομοφυλοφιλικούς η συχνότητα αντι- HCV ήταν υψηλότερη εκείνης που διαπιστώθηκε στους αντι-HIV αρνητικούς, γεγονός που υποδεικνύει ότι παρόμοιοι παράγοντες μπορεί να ευνοούν τη λοίμωξη από τον HIV, τον HBV και τον HCV. Είναι πιθανόν όμως οι αντι-HIV θετικοί

ομοφυλόφιλοι να διατηρούν επί μακρότερο χρόνο τα αντι-HCV από ότι οι αντι-HIV αρνητικοί λόγω ανοσοκαταστολής.

Σε προηγούμενες μελέτες δείξαμε τη σχετικά υψηλή διασπορά του HBV (12%) και του HIV (13%) στις δηλωμένες ιερόδουλες της περιοχής Αθηνών, υποστηρίζοντας την ετεροφυλοφιλική διασπορά των ιών αυτών. Τα αποτελέσματα της έρευνας της συχνότητας των αντι-HCV στον ίδιο πληθυσμό, αλλά και στις γυναίκες ερωτικές συντρόφους των αντι-HCV θετικών ανδρών, ενισχύουν την ετεροφυλοφιλική διασπορά του HIV. Η σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα αντι-HCV σε σχέση με τη συχνότητα προσβολής από τον HBV πιθανόν να είναι αποτέλεσμα της συχνής χρήσης προφυλακτικού από τις δηλωμένες ιερόδουλες, λόγω της σχετικά πρόσφατης ενημέρωσής τους σχετικά με τον κίνδυνο του AIDS. Φαίνεται όμως και από τη σημαντική διαφορά στη διασπορά του HBV και του HCV στους ομοφυλόφιλους ότι η μεταδοτικότητα του HCV υπολείπεται εκείνης του HBV. Είναι ακόμη πιθανόν να είναι μικρότερη εκείνης του HIV αφού οι γυναίκες ερωτικοί σύντροφοι των αντι-HCV και αντι-HIV θετικών ανδρών βρέθηκε να έχουν προσβληθεί συχνότερα από τον HIV παρά από τον HCV. Δεν αποκλείεται με την ανάπτυξη περισσότερο ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης των αντι-HCV να δοθούν σαφέστερες απαντήσεις για το μέγεθος και τη σημασία της ετεροφυλοφιλικής μετάδοσης του HCV και των παραγόντων που βοηθούν και συμβάλλουν σε αυτή¹⁸.

Γενετήσια μετάδοση της ηπατίτιδας C (HCV)

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι μικρός RNA ιός με ευρύτατη και σχετικά σταθερή διασπορά σε όλες τις χώρες του κόσμου. Η δυνατότητα παρεντερικής μετάδοσης του HCV είναι ανάλογης εκείνης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV) αλλά παρεντερική έκθεση αποκαλύπτεται μόνο σε 60%, περίπου των περιπτώσεων. Ο ακριβής τρόπος διασποράς του HCV σε περιπτώσεις χωρίς ιστορικό παρεντερικής εκθέσεως στον ιό (σποραδικές) παραμένει αδιευκρίνιστος. Η σημασία της γενετήσιας επαφής, που αποτελεί σημαντικό τρόπο διασποράς του HBV και ευθύνεται για το 1/3 περίπου των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας B, στη διασπορά της HCV λοίμωξης παραμένει μέχρι σήμερα αμφίβολη.

Η δυνατότητα γενετήσιας μεταδόσεως της μη-A, μη-B (NANB) ηπατίτιδας υποστηρίχθηκε αρχικά από τα ευρήματα μεγάλης ελεγχόμενης μελέτης στις ΗΠΑ, όπου διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος για οξεία NANB ηπατίτιδα σε άτομα με πολλούς ερωτικούς συντρόφους ή με συντρόφους πάσχοντες από οξεία NANB ηπατίτιδα. Παραδόξως στην ίδια μελέτη η ομοφυλοφιλία δεν βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξεία NANB ηπατίτιδα. Ο επιπολασμός των αντισωμάτων έναντι του HCV (αντι-HCV) στους ερωτικούς συντρόφους φορέων του ιού ποικίλλει ευρέως στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες και κυμαίνεται από 0% μέχρι 14%. Η ευρεία διακύμανση του επιπολασμού του αντι-HCV μπορεί να αποδοθεί (α) στις σημαντικές διαφορές ως προς τον αριθμό των μελετηθέντων περιπτώσεων, (β) στη χρησιμοποιηθείσα μέθοδο ανίχνευσης αντι-HCV καθώς οι πρώτης γενιάς ανοσοενζυμικές μέθοδοι, λόγω μικρής ειδικότητας υπερεκτιμούσαν συνήθως τον πραγματικό επιπολασμό των αντι-HCV σε ομάδες μικρού κινδύνου για HCV λοίμωξη και κυρίως (γ) στις σημαντικές διαφορές ως προς τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των μελετηθείσων περιπτώσεων. Το χρονικό διάστημα, ο συνολικός αριθμός, η συχνότητα και ο τρόπος των σεξουαλικών επαφών, η σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, η ύπαρξη άλλου αφροδίσιου νοσήματος, η πιθανή συλλοίμωξη του φορέα του HCV με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου και γενικά η κατάσταση του ανοσιακού συστήματος ίσως επηρεάζουν την πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης του HCV. Επιπροσθέτως, η παρεντερική χρήση των ναρκωτικών, η κοινή χρήση οδοντόβουρτσας ή ξυριστικών συσκευών και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ερωτικών συντρόφων αποτελούν συγχιτικούς παράγοντες, που συνήθως υπερεκτιμούν το ρόλο της γενετήσιας επαφής στη μετάδοση του HCV. Παράλληλα ο επιπολασμός του αντι-HCV στους ομοφυλόφιλους στις περισσότερες μελέτες έχει βρεθεί μικρότερος του 10%, σε αντίθεση με τον πολύ υψηλό επιπολασμό άλλων γενετησίως μεταδιδόμενων ιογενών λοιμώξεων στην ομάδα αυτή. Η επίπτωση της συλλοίμωξης με τον HIV στη μετάδοση του HCV με ετερο- ή και ομοφυλοφιλική επαφή δεν έχει αποσαφηνισθεί, καθώς άλλοτε διαπιστώνεται ότι η λοίμωξη με τον HIV ευνοεί, ενώ άλλοτε ότι δεν επηρεάζει τη διασπορά του HCV.

Η διερεύνηση της παρουσίας του HCV στα υγρά και τις εκκρίσεις του ανθρώπινου σώματος αποτελεί βασικό βήμα στην προσπάθεια κατανόησης των μέσων διασποράς του ιού. Τα ευρήματα όμως είναι αντικρουόμενα. Οι διαφορετικές τεχνικές κατά την εκτέλεση της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης, αλλά και τα προβλήματα ειδικότητας της μεθόδου, κυρίως λόγω των επιμολύνσεων ή κακής συλλογής ή αποθηκεύσεως των εξεταζόμενων δειγμάτων μπορεί εν μέρει να ευθύνονται για τις παρατηρηθείσες αντιθέσεις. Η δυνατότητα ποσοτικού προσδιορισμού του HCV- RNA στον ορό και η διερεύνηση για πιθανή σχέση μεταξύ επιπέδων ιαιμίας και παρουσίας HCV- RNA σε άλλα υγρά του ανθρώπινου σώματος ίσως δώσει διαφορετική ερμηνεία στα παραπάνω ευρήματα¹⁹.

Λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C και αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Εξαιρετικό ενδιαφέρον προκαλούν οι επιδράσεις του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) στο ανοσιακό σύστημα και στην πρόκληση αυτοανοσίας. Ο HCV αποτελεί ηπατότροπο και λεμφοτρόπο ιό, που πολλαπλασιάζεται στα λεμφοκύτταρα και μεγάλα μονοπύρρηνα και συσχετίζεται με την εμφάνιση νοσημάτων τα οποία οφείλονται σε αυτοάνοσες αντιδράσεις. Με επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, ο ιός έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση «ιδιοπαθούς» μικτής κρυσφαιριναιμίας τύπου II και III, μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, θρομβοπενικής πορφύρας, σποραδικής όψιμης δερματικής πορφύρας, κνίδωσης, σακχαρώδη διαβήτη, ομαλού λειχήνα και οζώδους πολυαρτηρίτιδας. Σε αρχικές μελέτες η ανοσοενζυμική μέθοδος πρώτης γενιάς έδειχνε συχνά ψεύτικα αποτελέσματα σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση του ιού με την αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία των αντισωμάτων έναντι των μικροσωματίων ήπατος και νεφρών, τα οποία αναπτύσσονται έναντι επιτόπων του ενζυμικού συστήματος P450IID6. Τα κορτικοειδή αποτελούν τη θεραπεία εκλογής ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα χωρίς HCV- RNA ιαιμία και η α-ιντερφερόνη των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C με ή χωρίς αυτοαντισώματα. Το αντι-GOR είναι αυτοαντίσωμα που παρουσιάζεται σε οξεία και χρόνια ηπατίτιδα C λόγω μοριακής μίμησης και διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ του ιού και του

ξενιστή. Ο HCV αποτελεί το κυριότερο αίτιο της «ιδιοπαθούς» μικτής κρουσφαιριναιμίας τύπου II και III με ή χωρίς κλινικές και βιολογικές εκδηλώσεις ηπατικής νόσου. Η α-IFN, που παρουσιάζει ανοσοτροποποιητική δράση, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής της ιδιοπαθούς μικτής κρουσφαιριναιμίας, που οδηγεί σε μείωση των συμπτωμάτων, μείωση του κρουοκρίτη, αλλά και σε υποτροπή όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο HCV αποτελεί αίτιο μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας με ή χωρίς κρουσφαιριναιμία, από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, όπως συμβαίνει με τον HBV.

Ιοί ιδιαίτερα όσοι μπορούν να μολύνουν και να πολλαπλασιάζονται σε λεμφοκύτταρα, έχουν ενοχοποιηθεί ως το αρχικό έναυσμα για την εκδήλωση αυτοάνοσων εκδηλώσεων, είτε λόγω μίμησης αυτοαντιγόνων, είτε λόγω σύνδεσης με ανθρώπινες πρωτεΐνες. Ο όρος μοριακή μίμηση προτάθηκε για πρώτη φορά το 1968 από τον Snell, για την έκφραση από τους ιούς αντιγόνων παρόμοιων με αυτοαντιγόνα, που οδηγούν σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων, στην προσπάθεια τους να αποφύγουν το ανοσιακό σύστημα. Τα αυτοαντισώματα αυτά παραμένουν και μετά από την υποχώρηση της ιογενούς λοίμωξης.

Οι ιογενείς ηπατοπάθειες μπορεί να παρουσιάζουν εξωηπατικές εκδηλώσεις. Κατά την κλινική πορεία της οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας με τον ιό της ηπατίτιδας B έχουν περιγραφεί εξωηπατικές εκδηλώσεις που αποδίδονται στην κυκλοφορία και εναπόθεση στους ιστούς ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν το αντιγόνο επιφάνειας. Εξάλλου αντισώματα έναντι των λαϊκών μυϊκών ινών σε χαμηλό τίτλο, ανευρίσκονται συχνά στις οξείες και χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες και αποδίδονται στην απελευθέρωση του αυτοαντιγόνου από τα νεκρωμένα ηπατοκύτταρα.

Το 1989, δύο από τα αίτια της ηπατίτιδας μη-A, μη-B (NANB) ανακαλύφθηκαν και κλωνοποιήθηκαν με ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας. Το 90% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα NANB παρεντερικής μετάδοσης και τα 2/3 των ασθενών με χρόνια σποραδική ηπατίτιδα NANB κρουσιγενούς μετάδοσης οφείλονται στον ιό της ηπατίτιδας C. Ο HCV προκαλεί (α) οξεία ηπατίτιδα, (β) χρόνια ηπατίτιδα, (γ) κίρρωση του ήπατος, (δ) ηπατοκυτταρικό καρκίνο, (ε) λοίμωξη χωρίς εκδηλώσεις από το ήπαρ ή

από άλλα όργανα, (στ) παραγωγή αυτοαντισωμάτων και (ζ) εξωηπατικές παθήσεις και σύνδρομα.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της οξείας και χρόνιας ΗСV-λοίμωξης είναι ακόμα αδιευκρίνιστοι. Ο ΗСV είναι μάλλον κυτταροπαθογόνος ιός, αλλά μπορεί και να διεγείρει αυτοάνοσους μηχανισμούς, αφού ορισμένα αυτοαντισώματα θεωρούνται ειδικά της οξείας και χρόνιας ΗСV λοίμωξης. Ο ΗСV δεν παρουσιάζει μόνο ηπατοτροπισμό, αφού πολλαπλασιάζεται και εξωηπατικά στα TΑ και В λεμφοκύτταρα και μονοπύρρηνα. Με επιδημιολογικές και κλινικές παρατηρήσεις, οι γονότυποι του ΗСV έχουν ενοχοποιηθεί στην πρόκληση ποικίλλων εξωηπατικών εκδηλώσεων και συνδρόμων, που τα περισσότερα συσχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εμφάνιση αυτοανοσίας. (πιν. 1). Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει στους συγγενείς με τον ΗСV πεστι-ιούς, που προκαλούν νόσηση ποικίλλων οργάνων στους χοίρους.

Αντι-GOR και ΗСV

Σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατίτιδα С συχνά ανιχνεύονται αντισώματα εναντίον της ανθρώπινης πρωτεΐνης GOR (αντι- GOR). Η απομόνωση αυτών των αντισωμάτων αποτέλεσε επιτυχία των νεότερων τεχνικών μοριακής βιολογίας. Έτσι προετοιμάστηκε βιβλιοθήκη ανασυνδυσασμένου DNA από τον ορό χιμπατζή με χρόνια ηπατίτιδα NANB, ο οποίος είχε μολυνθεί από τον ορό αιμοδότη που είχε μεταδώσει NANB ηπατίτιδα σε άλλους ασθενείς. Ο έλεγχος της βιβλιοθήκης με τον ορό ασθενούς με χρόνια NANB οδήγησε στην απομόνωση κλώνου C DNA. Η πρωτεΐνη που παρήχθη από τον κλώνο αντέδρασε με τον ορό ασθενών με οξεία και χρόνια ηπατίτιδα С και με το μολυσμένο από τον ΗСV ήπαρ χιμπατζή.

Το ανθρώπινο αντιγόνο GOR είναι πυρηνικό αντιγόνο, που εκφράζεται περισσότερο στους ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ), ενώ έχουν δημιουργηθεί και κλώνοι T-λεμφοκυττάρων με έκφραση GOR από ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο και χρόνια ηπατίτιδα С. αρχικά θεωρήθηκε ότι το αντι- GOR είναι αυτοαντισώμα που παραμένει εφόσον ενεργοποιηθεί η παραγωγή του από την ΗСV- λοίμωξη. Σήμερα πιστεύεται ότι υπάρχει χιαστή αντίδραση μεταξύ ιικών αντιγόνων και αυτοαντιγόνων, αφού έχει διαπιστωθεί

σχετική μοριακή ομολογία (47%) μεταξύ GOR και του πυρηνικού πεπτιδίου του HCV.

Στην κλινική πράξη είναι δυνατό να αναζητηθούν αντι- GOR με ELISA, στην οποία χρησιμοποιείται συνθετικό πεπτίδιο 27 αμινοξέων. Στην Ιαπωνία 80% των ασθενών με ηπατοπάθεια NANB έχουν αντισώματα έναντι του πολυπεπτιδίου GOR. Το αυτοαντίσωμα αυτό είναι ειδικό της HCV λοίμωξης, αφού διαπιστώθηκε σε 3 από 6 άτομα με χρόνια ηπατίτιδα HCV, σε 11 από 14 άτομα με χρόνια ηπατίτιδα HCV και αντισώματα έναντι των μικροσωματίων ήπατος και νεφρού, σε 1 από 15 άτομα με «αληθή» αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 χωρίς HCV-λοίμωξη ενώ δεν διαπιστώθηκε σε άλλες αυτοάνοσες ηπατοπάθειες, στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή σε υγιείς μάρτυρες.

Η αναζήτηση αντι-GOR που αποτελεί πρώιμο φαινόμενο, ίσως βοηθά στην καθημερινή κλινική πράξη στη διάγνωση της ηπατίτιδας C όταν η ορομετατροπή καθυστερεί. Η παρουσία των αντι-GOR δεν έχει παθογενετική, κλινική ή προγνωστική σημασία αφού δεν σχετίζεται με την ηλικία το φύλο, τον τρόπο μετάδοσης, το βιοχημικό έλεγχο του ήπατος, την ιστολογική βαρύτητα της ηπατίτιδας ή την ανταπόκριση στην α-ιντερφερόνη (α-IFN). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν αυξημένες αμινοτρανσφεράσες και ενεργό ιστολογική εικόνα σε ασθενείς με έντονη αντίδραση και υψηλούς τίτλους αντι-GOR καθώς και μείωση του τίτλου των μετά από επιτυχή θεραπεία με α-IFN. Συμπερασματικά πρόκειται για αυτοαντίσωμα ειδικό της λοίμωξης C που όμως δεν αποτελεί δείκτη παρουσίας αυτοανοσίας.

Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 και HCV

Οι αυτοάνοσες ηπατίτιδες εκδηλώνονται σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα, είναι συχνότερες σε γυναίκες και χαρακτηρίζονται από πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία και από την παρουσία μη οργανοειδικών αυτοαντισωμάτων. Οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα διακρίνονται σε 4 ομάδες με βάση την ειδικότητα των αυτοαντισωμάτων (πιν. 2). Μέχρι το 1989, η διαφορική διάγνωση μεταξύ της NANB ηπατίτιδας και των αυτοαντισωμάτων που θεωρούνταν ειδικά για τις δευτερες αλλά παρουσιάζονταν και σε άλλες ηπατοπάθειες συνήθως σε χαμηλό τίτλο. Η

σχέση του HCV με τους τύπους της αυτοάνοσης ηπατίτιδας 1 και 2 έχει προκαλέσει εκτενείς συζητήσεις.

Νόσος	ANA	LKM	SLA	SMA	AMA	HCV-RNA
Τύπος 1	+	-	-	+	+/-	-
Τύπος 2 ^α	-	+	-	-	-	-
Τύπος 2β	-	+	-	-	-	+
Τύπος 3	-	-	+	+/-	+/-	-
Τύπος 4	-	-	-	+	-	-
PBC	-	-	-	-	+	-

Αρχικές μελέτες αναζήτησης αντισωμάτων με ορολογική ανοσοενζυμική μέθοδο πρώτης γενιάς δείξει υψηλά ποσοστά αντι-HCV οροθετικότητας (40%) στην αυτοάνοση ηπατοπάθεια τύπου 1 που χαρακτηρίζεται από θετικά σε υψηλό τίτλο SMA και αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Αν ο ασθενής με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 παραμένει χωρίς την ενδεδειγμένη θεραπεία λόγω της συχνής ηπατοκυτταρικής βλάβης από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα αναπτύσσεται ίνωση και κίρρωση. Στην Ελλάδα η σχετική συχνότητα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας μεταξύ των χρόνιων ηπατοπαθειών βρέθηκε 3,4% και ο επιπολασμός των αντι-HCV με ELISA-1 σε αυτή ήταν 13,6%. Αν αυτό είναι αληθές ο HCV θα μπορούσε να θεωρηθεί ως σημαντικό αίτιο πρόκλησης της αυτοάνοσης αυτής νόσου, αφού ο αρχικός παθογενετικός μηχανισμός της παραμένει άγνωστος.

Όμως η ELISA-1 έδινε ψευδοθετικά αποτελέσματα σε πολλές περιπτώσεις ενεργού αυτοάνοσης ηπατίτιδας 1 που συνοδεύονταν από πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία ή που οι οροί είχαν καταψυχθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η χρησιμοποίηση (α) των ορολογικών δοκιμασιών δεύτερης και τρίτης γενιάς για την αναζήτηση της αντισωμάτων (ELISA-2 και ELISA-3), με τις σύνοδες δοκιμασίες με συνθετικά πεπτίδια ή με ανασυνδυασμένο ανοσοτύπωμα (RIBA-2 και RIBA-3, MATRIX) και (β) της διπλής με (δύο ζεύγη εκκινητών) αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφή για την αναζήτηση της HCV-RNA ιαμίας έριξαν στο ζήτημα αυτό περισσότερο φως. Έτσι το αποτέλεσμα της ELISA-1 δεν επιβεβαιώνεται στις περισσότερες περιπτώσεις με τη RIBA-2 και 3, δεν

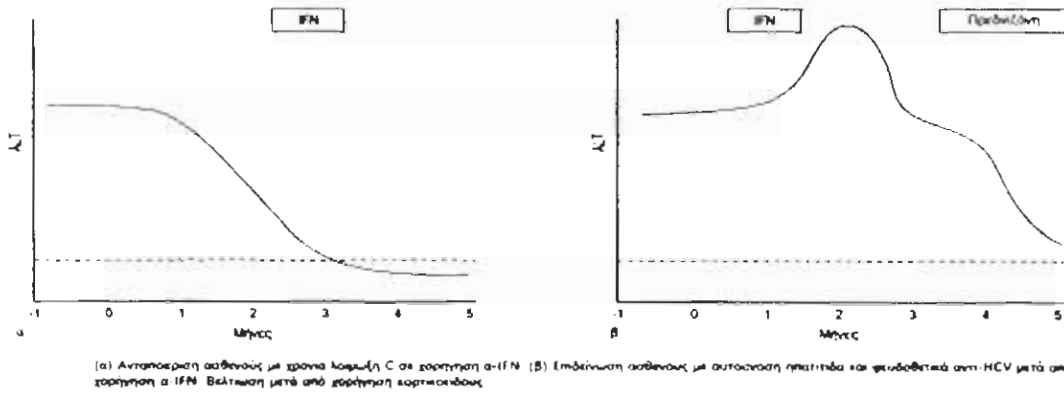
συνοδεύεται από HCV-RNA στον ορό και αρνητικοποιείται όταν η δραστηριότητα της νόσου τεθεί υπό έλεγχο με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Από 58 Καυκάσιους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατοπάθεια τύπου 1, σε ύφεση υπό θεραπεία με κορτικοειδή, που ελέγχθηκαν πολύ προσεκτικά για αντι-HCV και HCV-RNA ιαίμια μόνο ένας παρουσίαζε αντι-HCV οροθετικότητα και μάλιστα χωρίς HCV-RNA ιαίμια. Ο επιπολασμός των αντι-HCV (1,7%) δεν διέφερε σημαντικά από αυτόν του γενικού πληθυσμού (0,9%). Το γεγονός αυτό μαρτυρά ότι ο ιός δεν είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας της αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου 1 και σπάνια μόνο μπορεί να συνυπάρχει. Εξάλλου η κλινική εικόνα της χρόνιας λοίμωξης από τον HCV στις περισσότερες περιπτώσεις είναι σημαντικά διαφορετική από αυτή της αυτοάνοσης ηπατίτιδας (πιν. 3). Εξάλλου, σε *in vitro* μελέτη δεν διαπιστώθηκε παραγωγή αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ασιαλικής γλυκοπρωτεΐνης που αποτελούν ειδικά αυτοαντισώματα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου 1.

Σπάνια και τις περισσότερες φορές της Νότιας Ευρώπης ασθενείς με κλινική εικόνα αυτοάνοσης ηπατοπάθειας τύπου 1 πάσχουν από χρόνια λοίμωξη C. Οι κίνδυνοι από τη θεραπεία ασθενών με αυτοάνοση ηπατοπάθεια με α-IFN πρέπει πάντα να εκλαμβάνονται υπόψη (εικ. 1). Κάθε ασθενής χρειάζεται ασφαλή διάγνωση και εξατομικευμένη θεραπεία. Σε περιπτώσεις δυσχερούς διάγνωσης, είναι καλύτερα να γίνεται μελέτη του ορού για την παρουσία HCV-RNA με «διπλή» RT/PCR ή η αγωγή να αρχίζει πρώτα με κορτικοειδές αφού η θεραπεία αυτοάνοσης πάθησης με α-IFN μπορεί να έχει πολύ κακή εξέλιξη σε ασθενή με αληθή αυτοάνοση ηπατίτιδα.

Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 και HCV

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 χαρακτηρίζεται ορολογικά από την παρουσία των αντισωμάτων έναντι των μικροσωματίων ήπατος και νεφρού τύπου 1 (αντι-LKM-1). Στις μισές περιπτώσεις η νόσος αρχίζει στην παιδική ηλικία (2-14 ετών) και στις υπόλοιπες σε ηλικία 35-60 ετών. Η νόσος που είναι συχνότερη στις γυναίκες παρουσιάζεται σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης, με επιπολασμό 5-10 περιπτώσεις ανά 10 πληθυσμού, που όμως διαφέρει σημαντικά γεωγραφικά. Είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος στις ΗΠΑ, αλλά και στη

χώρα μας. Στους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 τα ANA και SMA αντισώματα είναι αρνητικά, διαπιστώνονται ειδικά του στομάχου αντισώματα, ενώ η υπεργαμμασφαιριναιμία δεν είναι τόσο εκσεσημασμένη όπως στην



αυτοάνοση τύπου 1. Στο 30% των ασθενών η νόσος αρχίζει ως οξεία ηπατίτιδα και εξελίσσεται ταχέως σε κίρρωση του ήπατος. Στους νεότερους ασθενείς διαπιστώνονται συχνότερα εξωηπατικές εκδηλώσεις και σύνδρομα, όπως λεύκη, σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, κυψελίτιδα, εντεροπάθεια από γλουτένη, δυστροφία των ονύχων και αλωπεκία. Το 42% των ασθενών αυτών παρουσιάζει θετικό το αντίσωμα έναντι της ηπατικής κυτοσόλης 1 (αντι-LC-1). Στους μεγαλύτερους ασθενείς εμφανίζεται συσχέτιση της νόσου με χρόνια λοίμωξη C, όπως θα δούμε παρακάτω.

Πίνακας: Διαφορική διάγνωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου 1 και ηπατίτιδας C

	Αυτοάνοση	Ηπατίτιδα C
Ηλικία	< 40 ετών	Κάθε ηλικία
Φύλο (γυναίκες/άνδρες)	>1	<1
Γιαρεντερική έκθεση	Όχι	Μπορεί
ALT > 10 x ΑΦΤ	Συχνά	Σπάνια
Διακύμανση ALT	Πολύ σπάνια	Συχνά
Υπεργαμμασφαιριναιμία	Μεγάλη	Μέτρια
ANA, SMA	Υψηλός τίτλος	Σπάνια – χαμηλός τίτλος
Anti-HCV (RIBA-2)	Όχι	Ναι
HCV-RNA	Όχι	Ναι
Αυτοάνοσες παθήσεις	Συχνά	Σπάνια

Θεραπεία με κορτικοειδή	Βελτίωση	Στασιμότητα
Θεραπεία με α-IFN	Επιδείνωση	Βελτίωση

Αντι-LKM, που διαφέρουν μεταξύ τους ανάλογα με τον τύπο του έμμεσου ανοσοφθορισμού σε ιστούς ποντικίου, παρατηρούνται τρεις ομάδες ηπατοπαθειών: (α) αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 (Αντι-LKM-1), (β) χρήση φαρμάκων (διουρητικό τικρυναφένη ή διυδραλαζίνη) (Αντι-LKM-2) και (γ) χρόνια λοίμωξη δ (Αντι-LKM-3). Το αντιγόνο – στόχος των Αντι-LKM-1 βρίσκεται μεταξύ των αμινοξέων 254 – 271 μιας πρωτεΐνης 50 Kd τμήματος του κυτοχρώματος P450 της υποομάδας II d6 το οποίο είναι ενζυμικό σύστημα που συμμετέχει στο μεταβολισμό των φαρμάκων όπως β-αδρενεργικών αναστολέων, αντικαταθλιπτικών, αντιαρρυθμικών κα. Ο κύριος Β-λεμφοκυτταρικός επίτοπος στο κυτόχρωμα P450 II d6 είναι αλληλουχία 8 αμινοξέων που παρουσιάζει ομολογία με την αρχική πρωτεΐνη του ιού του απλού έρπητα τύπου 1. Γι' αυτό οι πάσχοντες από αληθή αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 παρουσιάζουν αντισώματα έναντι του απλού έρπητα. Είναι άγνωστο αν τα αντι-LKM-1 έχουν παθογόνο δράση και δεν είναι γνωστό το έναυσμα της παραγωγής τους. Πιθανόν να εκφράζουν επιφαινόμενο, αν και έχει εκφραστεί και η άποψη ότι προκαλούν κυτταρόλυση αφού ο στόχος τους εκφράζεται στην εξωτερική επιφάνεια της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων.

Υπήρξαν εκτεταμένες συζητήσεις μεταξύ των ερευνητών όταν ανακοινώθηκε ότι στην Ιταλία ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 παρουσίαζαν υψηλό ποσοστό αντι-HCV (90%) και ιαιμία, δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτιζόνη ενώ η ηπατοπάθεια υποχωρεί με τη χορήγηση α-IFN. Αντίστοιχα υψηλά ποσοστά παρατηρήθηκαν και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία 50%, Γερμανία 50%) παρατηρήσεις όμως που δεν επιβεβαιώθηκαν στις ΗΠΑ και στο Ηνωμένο Βασίλειο (<10%). Η αιτία της γεωγραφικής αυτής διαφοροποίησης είναι άγνωστη και ίσως να οφείλεται στο γενετικό υπόστρωμα, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή σε διαφορετικούς γονότυπους του ιού²⁰.

Πίνακας. Διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο μορφών αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου 2

	2α	2β
Ηλικία	< 20 ετών	> 40 ετών
Φύλο	Γυναίκες	Άνδρες
Τίτλος αντι-LKM-1	Υψηλός	Χαμηλός
Αντι-GOR	-	+
Αντι-LC-1	+	-
Αντι-HCV	-	+
HCV-RNA	-	+
Αντι-HSV-1	+	+/-
ALT	Συχνά >100 u/l	Συχνά <100 u/l
Εξωηπατικές νόσοι	Συχνά	Σπάνια
Ανταπόκριση σε κορτικοειδή	Ναι	Όχι
Ανταπόκριση σε α-IFN	Όχι	Ναι

HCV – Διάγνωση

Μέχρι πρόσφατα η διάγνωση της HCV λοίμωξης γινόταν με αποκλεισμό των άλλων πιθανών αιτιών της ηπατίτιδας. Πριν από την ανακάλυψη του HCV και την ανάπτυξη της μεθόδου προσδιορισμού των αντισωμάτων έναντι του HCV χρησιμοποιούνται διάφοροι υποβοηθητικοί δείκτες για τον αποκλεισμό ενδεχόμενης ηπατικής λοίμωξης στους ασθενείς των ομάδων υψηλού κινδύνου όπως η τρισαμινάση της αλανίνης (ALT) και το αντίσωμα έναντι του αντιγόνου του πυρήνα (anti-HBc). Οι δείκτες αυτοί χρησιμοποιήθηκαν πολλά χρόνια για τη διάγνωση της NANB ιογενούς ηπατίτιδας. Η ανύψωση των τρανσαμινασών υποδηλώνει ηπατοκυτταρική βλάβη αλλά δεν χαρακτηρίζει ειδικά την NANB λοίμωξη, εφόσον μπορεί να προκληθεί και από άλλους ιούς, φάρμακα, από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών ή από εγκυμοσύνη. Επιπλέον το επίπεδο των τρανσαμινασών επηρεάζεται από το φύλλο και την ηλικία του ατόμου. Όμως η ανύψωση των επιπέδων της ALT και η ανεύρεση των anti-HBc αντισωμάτων, έχουν συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο μετάδοσης του HCV σε μεταγγιζόμενα άτομα.

Διαγνωστικές δοκιμασίες πρώτης και δεύτερης γενιάς

Με τη χρησιμοποίηση καθαμένου αντιγόνου από το γονιδίωμα του ιού, που παρατηρήθηκε σε επαρκείς ποσότητες, αναπτύχθηκε μια διαγνωστική μέθοδος για τον προσδιορισμό των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του HCV. Η πρώτη διαγνωστική δοκιμασία που αναπτύχθηκε (και η μόνη που διατίθεται σήμερα εμπορικά είναι τεστ προσδιορισμού του anti-C100 αντισώματος. Για το τεστ αυτό, που είναι πρώτης γενιάς, συνεχίζουν να υπάρχουν πολλά ερωτηματικά.

Το αντιγόνο που χρησιμοποιείται στο τεστ αντι-HCV ELISA της Ortho Diagnostics κλωνοποιείται από ένα μη-δομικό τμήμα του γονιδιώματος του HCV. Το τμήμα αυτό, που αποκαλείται C100, αποτελεί μέρος ενός ενζύμου, το οποίο θεωρείται ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του ιού. Με την ανίχνευση αυτής της πρωτεΐνης δεν προσδιορίζεται άμεσα ο ιός. Διαγνωστικές μέθοδοι για το C100 έχουν αναπτυχθεί σε πολλά εργαστήρια στον κόσμο.

Η θετικότητα του τεστ αυτού κυμαίνεται περί το 30% κατά την οξεία φάση της νόσου και περί το 70-80% κατά τη φάση της χρόνιας HCV λοίμωξης.

Η πρώτη διαγνωστική δοκιμασία που αναπτύχθηκε χρησιμοποιήθηκε από πολλές ομάδες ερευνητών για να μελετηθεί η συχνότητα εμφάνισης της NANB ηπατίτιδας και να διαπιστωθεί η παρουσία του HCV σε διάφορες ομάδες ασθενών/ ατόμων. Η επιλογή των ατόμων /ασθενών γινόταν αρχικά με την ανίχνευση των κλασικών δεικτών χαρακτηρισμού (εξ αποκλεισμού) μιας ηπατίτιδας ως NANB, δηλαδή της ανύψωσης ALT και της ανεύρεσης των anti-HBc αντισωμάτων. Επί θετικότητας των αποτελεσμάτων γίνονταν έλεγχος για αντι-HCV αντισώματα. Η ανίχνευση του αντι-HCV σε αιμοδότες που δεν παρουσίαζαν τους άλλους υποβοηθητικούς δείκτες, υποδηλώνει ότι απαιτείται να γίνεται όλος ο σχετικός έλεγχος για να προσδιορισθούν τα θετικά περιστατικά και έτσι να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού.

Επιπλέον πρέπει να υπογραμμισθεί ότι ένα ποσοστό των υποψήφιων αιμοδοτών βρίσκονται θετικοί για το αντίσωμα anti-HBc χωρίς να έχουν ενδείξεις υφιστάμενης λοίμωξης. Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι οι ασθενείς με οξεία λοίμωξη αναπτύσσουν μεν αντισώματα αλλά σε πολλές περιπτώσεις είναι δυνατό να απαιτηθεί γι' αυτό διάστημα έως 6 μηνών. Συνεπώς ένα αρνητικό τεστ για αντισώματα δεν αποκλείει το ενδεχόμενο να υφίσταται οξεία λοίμωξη. Ένας αριθμός ερευνητικών ομάδων έχει διατυπώσει επιφυλάξεις σχετικά με την ειδικότητα και την ευαισθησία αυτού του τεστ. Πολλοί ασθενείς στο οποίο το τεστ αντισωμάτων είναι θετικό, αποδείχθηκε ότι είχαν ηπατική νόσο άλλης αιτιολογίας ή κάποια άλλη νόσο. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με την ύπαρξη υψηλών επιπέδων ανοσοσφαιρινών στον ορό των ανωτέρω ασθενών.

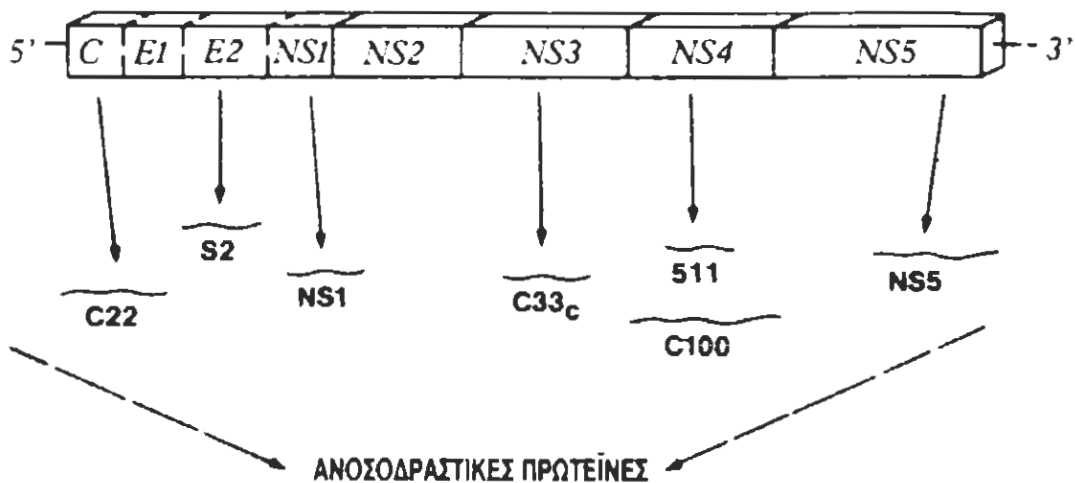
Διαγνωστικά τεστ δεύτερης γενιάς

Με τη χρησιμοποίηση των νεότερων μεθόδων ανοσοδιάγνωσης, κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός διαφόρων ανοσογονικών περιοχών της πολυπρωτεΐνης του HCV, πλην της C100. Το επίτευγμα αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών τεστ, που ελέγχουν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του πυρηνοκαψιδίου (αντι-C22), έναντι δομικών πρωτεϊνών του περιβλήματος του ιού καθώς και έναντι άλλων μη δομικών επιτόπων.

Τα προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι τα αντισώματα αντι-C22 και αντι-C33 συχνά εμφανίζονται νωρίτερα από τα αντι-C100 κατά την οξεία φάση της λοίμωξης με αποτέλεσμα τη μείωση της φάσης του «παράθυρου», δηλαδή της περιόδου κατά την οποία ο ορολογικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός γεγονός που επιτρέπει την πρώιμη διάγνωση της HCV λοίμωξης. Έχει επίσης αναπτυχθεί και ανοσοδιαγνωστική μέθοδος RIBA δεύτερης γενιάς, για την ανίχνευση αυτών των ανοσοδραστικών πρωτεϊνών (σχήμα 4).

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης είναι ο πλέον ευαίσθητος και ακριβής τρόπος ανίχνευσης του HCV που υπάρχει σήμερα, αλλά λίγα εργαστήρια έχουν την απαραίτητη εξειδίκευση και τους απαιτούμενους οικονομικούς πόρους για να τη χρησιμοποιήσουν.

Ο πρακτικός τρόπος προσέγγισης ενός ασθενούς που ενδέχεται να έχει λοίμωξη HCV είναι η παραπομπή του σε κάποιον ηπατολόγο ή ιολόγο με εξειδίκευση στον τομέα αυτό ή φυσικά σε κάποιο ειδικό Κέντρο Αναφοράς¹⁵.

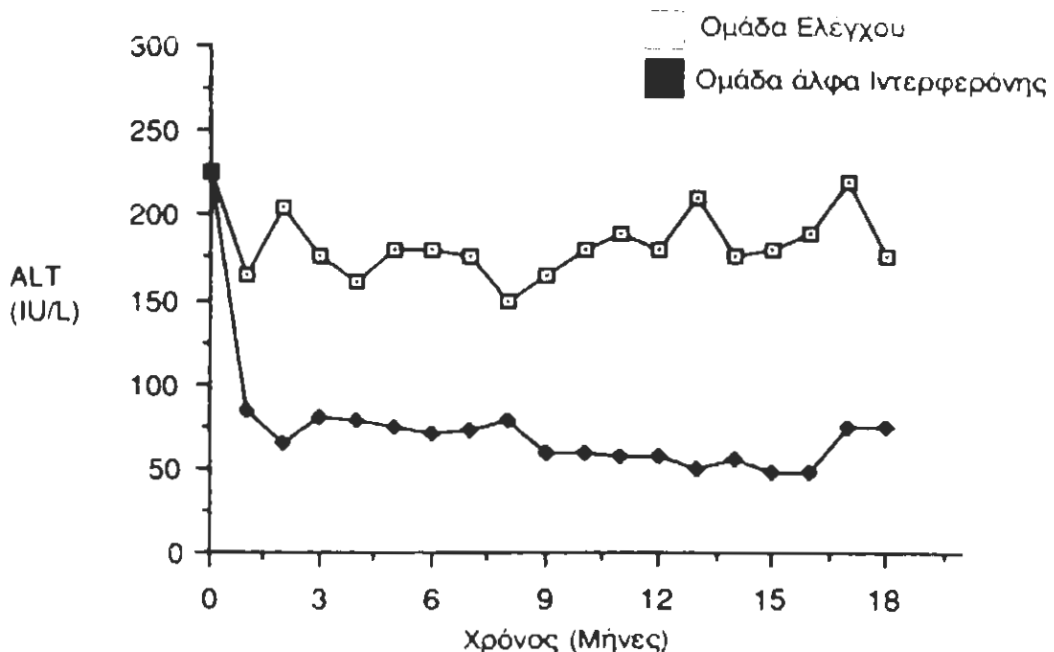


Σχήμα 4. Δομικές περιοχές (C = του πυρήνα, E = του περιβλήματος) και μη-δομικές (NS) περιοχές του γονιδιώματος του HCV. Παρουσιάζονται οι περιοχές (αλληλουχίες) του γονιδιώματος του HCV που κωδικοποιούν την παραγωγή των ανοσοδραστικών (ιμτιμνογενεακτινε) πρωτεϊνών HCV, που ήδη αξιολογούνται για την ανάπτυξη των αντιστοιχων διαγνωστικων τεστ (Ευγενική προσφορά του Dr. A. Alberti, Πάδοβα, Ιταλία).

Ελπίδες Θεραπείας

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει διαθέσιμο κάποιο εμβόλιο για την πρόληψη της HCV ηπατίτιδας, αν και ένα τέτοιο εμβόλιο βρίσκεται σίγουρα υπό ανάπτυξη. Όσο καιρό δεν υφίσταται ένας αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης της HCV, ιδιαίτερη σημασία αποκτά η ανεύρεση μιας αποτελεσματικής θεραπείας. Στο στάδιο που βρισκόμαστε σήμερα δεν υπάρχει ανοσοσφαιρίνη ειδική για τον HCV, αλλά οι ελπίδες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου στηρίζονται στην άλφα Ιντερφερόνη.

Σχήμα 7 Διαγράμμα που δείχνει τα επίπεδα της ALT σε ασθενείς με χρόνια HCV ηπατίτιδα που είτε δεν ελαβαν καμιά θεραπεία (ομάδα ελεγχου) είτε αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με άλφα Ιντερφερόνη



Προτού ακόμη απομονωθεί ο υπεύθυνος αιτιολογικός παράγοντας της NANB ηπατίτιδας, είχαν αρχίσει οι μελέτες για την ανακάλυψη μιας αποτελεσματικής θεραπείας για τη χρόνια ηπατίτιδα.

Μετά από τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των πρώτων μελετών φυσικό επακόλουθο ήταν η χρησιμοποίηση της για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας NANB ηπατίτιδας.

Ήδη έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα από έναν αριθμό ανοικτών και ελεγχόμενων μελετών. Συνολικά πάνω από 1000 ασθενείς έχουν αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με Ιντερφερόνη άλφα 2B. Αναδρομικοί έλεγχοι

που έγιναν σε δείγματα ορού των ασθενών δείχνουν την ύπαρξη αντι HCV αντισωμάτων σε ποσοστό 90%.

Επειδή δεν υπάρχει η δυνατότητα προσδιορισμού των ιικών αντιγόνων, ως δείκτες επιτυχούς θεραπείας θεωρούνται η αναστολή του πολλαπλασιασμού του ιού καθώς και βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος.

Στις διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις από άλφα Ιντερφερόνη από 0,25 έως 10 ΜΥ/Μ² για διάστημα 6-12 μηνών. Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με άλφα Ιντερφερόνη και των ασθενών της ομάδας ελέγχου (που δεν έλαβαν θεραπεία) είναι σημαντικές. Τα επίπεδα της ALT παρέμειναν υψηλά και εμφάνιζαν διακυμάνσεις στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, ενώ στους ασθενείς της ομάδας της Ιντερφερόνης μειώθηκαν ταχύτατα και παρέμειναν φυσιολογικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Ο HCV φαίνεται να είναι περισσότερο ευαίσθητος στη θεραπεία με άλφα Ιντερφερόνη απ' ότι είναι ο ιός ΗΒV.

Υποτροπές κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης παρατηρούνται περίπου σε μισούς ασθενείς. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι το ποσοστό υποτροπής είναι χαμηλότερο όταν χορηγηθεί υψηλότερη δόση άλφα Ιντερφερόνης.

Η θεραπεία άλφα Ιντερφερόνης γίνεται πολύ καλά ανεκτή και οι εμφανιζόμενες παρενέργειες της θεραπείας είναι λίγες και ήπιες. Στους μισούς τουλάχιστον ασθενείς παρατηρείται βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος αν και στην πλειονότητα των ασθενών απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση με βιοψίες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Έχει επίσης υποστηριχθεί η άποψη της μακροχρόνιας χορήγησης χαμηλών δόσεων άλφα Ιντερφερόνης για την καταστολή της ηπατικής φλεγμονής και του πολλαπλασιασμού του ιού.

Η θεραπεία με άλφα Ιντερφερόνη προκαλεί ταχεία ομαλοποίηση της ηπατικής λειτουργίας και μειώνει εντυπωσιακά την ηπατική φλεγμονή. Δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί σε τι βαθμό η θεραπεία με άλφα Ιντερφερόνη μειώνει την ιστολογική πρόοδο της νόσου εφόσον θα καταστεί δυνατόν να μελετηθούν σε βάθος οι παράγοντες αυτοί μόνον όταν γίνει καλύτερα κατανοητή η φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης¹⁵.

Θεραπεία της HCV

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας HCV είναι συνήθως ασυμπτωματική και συχνά χαρακτηρίζεται από ήπια μη εξελισσόμενη πορεία. Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (μέχρι και 25%) αναπτύσσεται τελικώς κίρρωση μετά από χρονικό διάστημα που ποικίλλει ευρέως και υπολογίζεται για τους περισσότερους ασθενείς ότι κυμαίνεται περί τα 20 έτη από την αρχική έκθεση στον ιό. Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η συσχέτιση της χρόνιας HCV λοίμωξης με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Συνεπώς η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και ιστολογικώς τεκμηριωμένη ηπατική βλάβη γίνεται πλέον αποδεκτή. Δύο φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C: η ιντερφερόνη-άλφα (IFNα) και η ριμπαβιρίνη.

Μεγαλύτερη εμπειρία έχει αποκτηθεί από τη χρήση της IFNα η οποία επιπλέον εμφανίζεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Το κλασικό σχήμα θεραπείας με IFNα για την ηπατίτιδα C είναι 3 εκατ. μονάδες 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Με το σχήμα αυτό επιτυγχάνεται επαναφορά των τρανσαμινασών σε φυσιολογικά επίπεδα και εξαφάνιση του HCV-RNA από τον ορό σε ποσοστό 50% των ασθενών. Στη συνέχεια, ωστόσο, οι μισοί τουλάχιστον ασθενείς εμφανίζουν υποτροπή με εκ νέου αύξηση των τρανσαμινασών στα προ της θεραπείας επίπεδα.

Στο παρόν τεύχος της ΙΑΤΡΙΚΗΣ δημοσιεύονται δύο ενδιαφέρουσες μελέτες οι οποίες παρέχουν σημαντικά δεδομένα όσον αφορά τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με IFNα. Στην πρώτη μελέτη διατηρήθηκε σταθερή η διάρκεια χορήγησης (που ήταν 6 μήνες) και συγκρίθηκε η κλασική δόση των 3 Mu με την υψηλή δόση των 10Mu.

Η μελέτη αυτή έχει ικανοποιητικό σχεδιασμό: η κατανομή των ασθενών στα δύο σκέλη της θεραπείας ήταν τυποποιημένη και επιπλέον στους μισούς ασθενείς έγινε επανεκτίμηση των ιστολογικών αλλοιώσεων με επανάληψη της βιοψίας ήπατος 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η προσεκτική ανάλυση και σύγκριση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η υψηλή δόση των 10 Mu δεν βελτίωσε τα ποσοστά πλήρους αρχικής ανταπόκρισης ούτε ελάττωσε τη συχνότητα των βιοχημικών υποτροπών μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι στους 27 ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε επαναληπτική βιοψία παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις των ιστολογικών αλλοιώσεων (εκτός της ίνωσης), όπως αυτές εκτιμήθηκαν με το γενικώς αποδεκτό δείκτη ιστολογικής δραστηριότητας.

Ενώ η αύξηση της IFNα δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας η χρονική διάρκεια χορήγησης φαρμάκου φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα, που βελτιώνει ελαφρώς τα ποσοστά της αρχικής βιοχημικής ανταπόκρισης και ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα των υποτροπών μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Το συμπέρασμα αυτό εξάγεται από τη δεύτερη εργασία που δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος της ΙΑΤΡΙΚΗΣ από την ίδια ερευνητική ομάδα. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η κλασική δοσολογία της IFNα (3 Μu, 3 φορές την εβδομάδα) και έγινε σύγκριση μεταξύ της εξάμηνης και της δωδεκάμηνης θεραπείας. Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά τα δημογραφικά, ιστολογικά, κλινικά, και βιοχημικά χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πλήρης ανταπόκριση επιτεύχθηκε αρχικά σε συγκρίσιμα (άνω των 65%) ποσοστά ασθενών των δύο ομάδων. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας υποτροπή των βιοχημικών διαταραχών παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα που έλαβε εξάμηνη αγωγή, με αποτέλεσμα η μακροχρόνια ανταπόκριση να υπερέχει στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή για 12 μήνες (62% έναντι 36%). Οι διαφορές στα ευεργετικά αποτελέσματα της μακροχρόνιας χορήγησης IFNα ήταν πλέον έκδηλες στους ασθενείς με τις βαρύτερες ιστολογικώς αλλοιώσεις.

Προσφέρουν οι δυο αυτές μελέτες τις οριστικές απαντήσεις που εναγωνίως αναμένονται τα τελευταία χρόνια από τους κλινικούς ηπατολόγους όσον αφορά τη θεραπεία της ηπατίτιδας C; Ασφαλώς όχι! Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό 60% μακροχρόνιας βιοχημικής ανταπόκρισης στην ομάδα που έλαβε δωδεκάμηνη είναι ικανοποιητικό, καμιά θεραπεία δεν μπορεί να θεωρείται αποτελεσματική όταν δεν προσφέρει όφελος σε τουλάχιστον ένα από τους τρεις ασθενείς στους οποίους χορηγείται. Επιπλέον δεν υπάρχουν δεδομένα για την εξέλιξη του ρυθμού αναδιπλασιασμού του ιού (ελπίζω η μελλοντική ανάλυση των ορολογικών δεδομένων από τους ασθενείς που περιλήφθησαν στις δύο αυτές μελέτες, θα δώσουν ικανοποιητικές απαντήσεις και στο ερώτημα αυτό).

Ωστόσο οι δύο μελέτες καταλήγουν σε δυο πρακτικά κλινικά συμπεράσματα: α) για τη θεραπεία της ηπατίτιδας HCV αρκεί η σχετικώς χαμηλή δοσολογία των 3 Μu τρεις φορές την εβδομάδα, η οποία συνήθως γίνεται πολύ ανεκτή. Φαίνεται ότι για την ηπατίτιδα HCV δεν απαιτείται η χορήγηση υψηλών IFNα οι οποίες είναι απαραίτητες στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β, όπου πλέον η συνιστώμενη δοσολογία είναι 10 Μu 3 φορές την εβδομάδα για 4-6 μήνες. β) ότι η εξάμηνη διάρκεια της θεραπείας δεν επαρκεί και ότι η παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε ουσιαστική αύξηση του ποσοστού μακροχρόνιας βιοχημικής ανταπόκρισης. Στην παρούσα μελέτη η «μακροχρόνια» χορήγηση αφορούσε δωδεκάμηνη θεραπεία.

Είναι δυνατόν τα αποτελέσματα να επιτευχθούν με παράταση της θεραπείας σε 18 ή και 24 μήνες. Η εκδοχή αυτή φαίνεται να ενισχύεται από τον πιθανολογούμενο τρόπο δράσης της IFNα που πιστεύεται ότι ασκεί άμεση αντιική δράση επί του HCV. Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε βιοχημική ανταπόκριση στη χορήγηση του φαρμάκου εντός τριών μηνών από την έναρξη της αγωγής και επίσης σε ελάχιστους ασθενείς υπήρξε παροδική αύξηση «διαφυγής» των τρανσαμινασών. Ο τύπος αυτός της βιοχημικής ανταπόκρισης διαφέρει σαφώς από τον αντίστοιχο που παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, στους οποίους η παράταση της θεραπείας πέρα των 6 μηνών δεν προσφέρει κανένα όφελος. Στους ασθενείς με HBV λοίμωξη συχνά παρατηρείται μια χαρακτηριστική παροδική αύξηση των τρανσαμινασών τους πρώτους 3 – 4 μήνες της θεραπείας, η οποία αποδίδεται στην ανοσοτροποιοτική δράση του φαρμάκου.

Στους ασθενείς με HCV-λοίμωξη, ως προγνωστικοί παράγοντες ευνοϊκής απάντησης στην IFNα έχουν προταθεί η απουσία ιστολογικών αλλοιώσεων κίρρωσης, καθώς και τα χαμηλά επίπεδα HCV-RNA στον ορό. Πληροφορίες για τα επίπεδα του HCV-RNA δεν παρέχονται στις δύο μελέτες, οι οποίες ωστόσο επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις προηγούμενων δημοσιεύσεων για τη δυσμενή επίδραση της παρουσίας της κίρρωσης. Από τους συνολικά 114 ασθενείς που περιλήφθησαν στις δύο μελέτες, οι 22 (19%) είχαν εγκατεστημένη κίρρωση. Μακροχρόνια βιοχημική ανταπόκριση έγινε μόνο σε 4 (18%) από τους 22 αυτούς ασθενείς, έναντι 54 (59%) στο σύνολο

των ασθενών που είχαν ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς κίρρωση.

Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκαν ποσοστά αρχικής και επιμένουσας βιοχημικής ανταπόκρισης σαφώς υψηλότερα από τα αντίστοιχα προηγούμενων δημοσιεύσεων. Η διαφορά αυτή επισημαίνεται από τους συγγραφείς και αποδίδεται στην ένταξη στις δύο μελέτες ασθενών με ήπιες ιστολογικές αλλοιώσεις και στην πιθανή επικράτηση στη χώρα μας γονότυπων HCV που ενδεχομένως απαντούν καλύτερα στην θεραπεία με IFNα. Διαφορές άλλωστε στην κλινική πορεία της HCV λοίμωξης, καθώς και στη ανταπόκριση στη θεραπεία μη IFNα έχουν επισημανθεί μεταξύ διαφόρων χωρών και σε προηγούμενες μελέτες και έχουν αποδοθεί σε επικράτηση διαφορετικών γονότυπων μεταξύ γεωγραφικών περιοχών²².

Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας C

Η κίρρωση του ήπατος, ως τελικό αποτέλεσμα χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας C, αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες μεταμόσχευσης ήπατος.

Μελέτες που στηρίζονται σε ορολογικές μεθόδους (ELISA) και την PCR δείχνουν ότι η επιμόλυνση του μοσχεύματος με τον HCV συμβαίνει σχεδόν πάντοτε. Πιο συγκεκριμένα τα ποσοστά υποτροπής είναι 70-100% με βάση τις ορολογικές μεθόδους και 88-95% με βάση την PCR. Επιπλέον τα ποσοστά de novo HCV – λοίμωξης σε προηγούμενα αρνητικούς ασθενείς κυμαίνονται από 9-35%.

Σε πολλούς ασθενείς με υποτροπή της HCV – λοίμωξης στο μόσχευμα η ηπατική βλάβη είναι ήπια, αν και χρόνια ενεργός ηπατίτιδα αναπτύσσεται σε 50% των ασθενών μετά από περίοδο, κατά μέσο όρο, 7 μηνών. Έχουν επίσης αναφερθεί κίρρωση και θάνατος από κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια.

Μερικές φορές η υποτροπή της ηπατίτιδας HCV στο μόσχευμα είναι δύσκολο να διαγνωστεί ιστολογικά από την απόρριψη του μοσχεύματος, την ισχαιμία ή την χολική απόφραξη. Στις περιπτώσεις αυτές διαδοχικές βιοψίες ήπατος και μετρήσεις HCV-RNA με PCR βοηθούν στη διάγνωση.

Δεν έχει διευκρινιστεί γιατί ορισμένοι ασθενείς με υποτροπή της λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση αναπτύσσουν ηπατική νόσο και άλλοι όχι.

Έχει υποστηριχθεί ότι η λοίμωξη από HCV γονότυπου 1β είναι πιο επιθετική συγκριτικά με άλλους γονότυπους.

Έχει επίσης παρατηρηθεί μικρότερη επίπτωση ηπατίτιδας (μετά τη μεταμόσχευση) σε ασθενείς HbsAg (+) και αντι - HCV (+). Δύο πιθανές εξηγήσεις υπάρχουν: είτε συμβαίνει παθητική ανοσοεξουδετέρωση του HCV από αντι-HCV αντισώματα που περιέχονται στην πολυκλωνική HBIg, είτε παρατηρείται αναστολή του πολλαπλασιασμού του HCV από το σύγχρονο πολλαπλασιασμό του HBV.

Ο προσδιορισμός του HCV-RNA με τη μέθοδο PCR αποτελεί καλό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Έχει βρεθεί πάντως ότι ο κίνδυνος υποτροπής δεν σχετίζεται με το επίπεδο της ιαιμίας πριν από τη μεταμόσχευση.

Αξίζει να αναφερθεί εδώ ο κίνδυνος μετάδοσης του HCV σε οροαρνητικούς λήπτες από HCV(+) δότες. Το 48% των ασθενών που έλαβαν ήπαρ από HCV(+) J δότες ανέπτυξαν ηπατική δυσλειτουργία συμβατή με O μη-A, μη-B ηπατίτιδα και στην πλειονότητα των περιπτώσεων (93%) ανιχνεύθηκε HCV-RNA στον ορό.

Σήμερα υπάρχει σύσταση, εξαιτίας του γεγονότος της μετάδοσης HCV με τη δωρεά οργάνων, να μη χρησιμοποιούνται μοσχεύματα από οροθετικούς δότες, παρά μόνο σε επείγουσα βάση και εφόσον κινδυνεύει η ζωή του λήπτη.

Τελευταία, έχει δειχθεί ότι η ανίχνευση HCV-RNA στον ορό του δότη αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη του κινδύνου μετάδοσης. Πιο συγκεκριμένα, το 100% των ληπτών οργάνων από δότες HCV-RNA(+) θα αναπτύξουν λοίμωξη από HCV, ενώ αν οι δότες είναι αντι-HCV(+) με ELISA 11 και HCV-RNA(-), η επίπτωση της λοίμωξης στους λήπτες είναι μικρότερη.

Λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη χρήση της ιντερφερόνης σε ασθενείς με ηπατίτιδα C μετά από μεταμόσχευση ήπατος.

Σε μια μελέτη που σχεδιάστηκε με σκοπό να ερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης-άλφα-2β στη θεραπεία της HCV-επαναμόλυνσης του μοσχεύματος, χορηγήθηκαν 3 εκατομμύρια μονάδες 3 φορές την εβδομάδα για 4 μήνες. Βρέθηκε ότι ποσοστό 28% των ασθενών εμφάνισε πλήρη ανταπόκριση, αλλά μετά τη διακοπή της θεραπείας τα επίπεδα του HCV-RNA επανήλθαν στις προθεραπευτικές τιμές, αν και στους περισσότερους ασθενείς οι τιμές των τρανσαμινασών παρέμεναν στα

φυσιολογικά όρια. Η πιο σημαντική ίσως παρατήρηση στις μελέτες αυτές ήταν ότι χορήγηση ιντερφερόνης δεν φάνηκε να ενεργοποιεί ή επιδεινώνει την απόρριψη.

Συμπερασματικά, οι περισσότεροι ασθενείς με ιογενή ηπατική νόσο από HCV, που υφίστανται μεταμόσχευση ήπατος, εμφανίζουν επαναμόλυνση του μοςχεύματος από τον HCV. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να προκύψουν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη χορήγηση ιντερφερόνης-άλφα-2β στην πρόληψη και θεραπεία της υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα¹⁰.

Επιπολασμός κρουοσφαιριναιμίας σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και ανταπόκριση στην θεραπεία με ιντερφερόνη – α

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) έχει ευρύ παθογενετικό φάσμα, το οποίο δεν περιορίζεται στο ήπαρ. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρόνια HCV-λοίμωξη σχετίζεται με υψηλό επιπολασμό ορολογικών δεικτών αυτοανοσίας, καθώς και με πληθώρα εξωηπατικών διαταραχών, μεταξύ των οποίων η κρουοσφαιριναιμία τύπου 1 ή 11,3-5 η χρόνια λεμφοκυτταρική τριχοειδίτιδα με ή χωρίς σιαλαδενίτιδα και η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα εμφανίζονται ως οι πιο σημαντικές από κλινική άποψη. Τόσο η κρουοσφαιριναιμία όσο και η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα έχει αναφερθεί ότι βελτιώνονται μετά από αντιική θεραπεία με ιντερφερόνη-α (IFN-α), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο HCV ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των κλινικών αυτών συνδρόμων.

Λίγες προοπτικές μελέτες έχουν εκτιμήσει τη συχνότητα τόσο των εργαστηριακών διαταραχών (κρουοσφαιρίνες) όσο και των εξωηπατικών κλινικών εκδηλώσεων, όπως η αγγειίτιδα και η σπειραματονεφρίτιδα, σε συσχέτιση με την HCV-λοίμωξη. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται τα ευρήματά μας όσον αφορά (α) τον επιπολασμό της κρουοσφαιριναιμίας και του κλινικού συνδρόμου που σχετίζεται με την κρουοσφαιριναιμία σε 76 διαδοχικούς ασθενείς με χρόνια HCV-λοίμωξη και (β) την κλινική, ορολογική και βιοχημική ανταπόκριση στην αντιική θεραπεία με IFN-α²³.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε υψηλό (43,4%) επιπολασμό κρουσφαιριναιμίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που σχετίζεται με HCV-λοίμωξη. Προσδιορίσαμε επίσης τη συχνότητα του κλινικού συνδρόμου που σχετίζεται με την κρουσφαιριναιμία στους ασθενείς αυτούς και παρατηρήσαμε ότι περίπου το ένα πέμπτο των ασθενών με ανιχνεύσιμες κρουσφαιρίνες στον ορό έχουν συμπτώματα και/ ή σημεία, τα οποία φαίνεται ότι σχετίζονται με ανοσολογικές διαταραχές προκαλούμενες από τον HCV. Το πιο συχνό κλινικό εύρημα ήταν η ψηλαφητή πορφύρα, συνήθως στο δέρμα των κάτω άκρων. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις ήταν η αρθρίτιδα, το σύνδρομο Raynaud και η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Παρόμοια αποτελέσματα αυξημένου επιπολασμού κρουσφαιριναιμίας στον ορό ασθενών με HCV-λοίμωξη έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές. Διαφορετικές τιμές κρουοκρίτη, κυμαινόμενες από 0,33% έως 5%, έχουν χρησιμοποιηθεί για το χαρακτηρισμό των θετικών αποτελεσμάτων, σχετικά με την ύπαρξη κρουσφαιρινών. Χαμηλότερος επιπολασμός (13%) κρουσφαιρινών στον ορό των ασθενών με ηπατοπάθεια σχετιζόμενη με HCV-λοίμωξη έχει αναφερθεί από ερευνητές που χρησιμοποίησαν ως όριο θετικότητας επίπεδα κρουοκρίτη 4% ή 5%. Στη δική μας μελέτη, 9 (11,8%) ασθενείς είχαν κρουοκρίτη > 4%. Επιλέξαμε, ωστόσο, να περιλάβουμε στην ανάλυση ασθενείς με κρουοκρίτη χαμηλότερο, έως και 0,4%, αφού αυτό ήταν το χαμηλότερο ποσό κρουσφαιρινών που σχετιζόταν με κλινικές εκδηλώσεις (δερματική αγγειίτιδα) σε δύο ασθενείς.

Πίνακας: δημογραφικό, επιδημιολογικά, κλινικά χαρακτηριστικά και ορολογικά ευρήματα στους ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη

Ανδρες/γυναίκες	41/35
Παράγοντες κινδύνου για HCV-λοίμωξη	
Ιστορικό μεταγγίσεως αίματος	27
Ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσεως ναρκωτικών	6
Σποραδική μετάδοση HCV-λοιμώξεως	43
Κίρρωση	22
Κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	3
Χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση	39
Ασθενείς χωρίς βιοψία και χωρίς κλινικές ενδείξεις	

κίρρωσεως	12
Νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού> 1,5 mg/dL)	7
Κρυσφαιριναιμία (κρυσκρίτης>0,4%)	33 (43,4%)
Κλινικό σύνδρομο κρυσφαιριναιμίας	7 (9,2%)
Συνυπάρχουσα HBV-λοίμωξη	5

Πίνακας: Σύγκριση δημογραφικών, επιδημιολογικών, κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών με ή χωρίς κρυσφαιριναιμία

	Κρυσφαιριναιμία παρούσα (n=33)	Κρυσφαιρι- ναιμία απούσα (n=43)	P
Άνδρες/γυναίκες	18/15	23/20	ΟΣ
Ηλικία (έτη)	56+/-15	44+/-16	0,001
Παράγοντες κινδύνου για HCV- λοίμωξη			
Ιστορικό Μεταγγίσεως αίματος	13	14	ΟΣ
Ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών	0	6	<0,01
Σποραδική μετάδοση HCV- λοιμώξεως	20	23	ΟΣ
Κίρρωση	17 (51,5%)	5 (11,6%)	0,001
Κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	1	2	ΟΣ
Χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση	12	27	<0,02
Ασθενείς χωρίς βιοψία και χωρίς κλινικές ενδείξεις κίρρωσεως	3	9	ΟΣ
Νεφρική δυσλειτουργία	2	5	ΟΣ
Κλινικό σύνδρομο κρυσφαιριναιμίας	7 (21%)	0	<0,01
AST (iu/l)	84+/-60	69+/-53	ΟΣ
ALT (iu/l)	87+/-64	98+/-71	ΟΣ
Συνυπάρχουσα HBV-λοίμωξη	2	3	ΟΣ

ΟΣ: Όχι σημαντική διαφορά

Πίνακας 3. Επίδραση της θεραπείας με IFN-α σε 14 ασθενείς με ΗСV-λοίμωξη και κρουσφαιριναιμία

Αριθμός ασθενούς	Ηλικία (ετη)	Ιστολογική διαγνωστική	Χρόνος θεραπείας* (μήνες)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)		HCV-RNA αρύ		Κρουαρίτης (%)		Κλινικό σύνδρομο		Χρόνος επίλυσης κρουσφαιριναιμίας (μήνες)
				Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
1	56	Κ	5	170	29	97	17	(+)	(-)	10	0	(-)	(-)	4
2	53	ΧΗ	8	50	38	70	35	(+)	(-)	4	1,6	(+)	(-)	
												πορφύρα, αρθρίτιδα		
3	26	ΧΗ	6	56	32	199	33	(+)	ΔΕ	10	0	(-)	(-)	6
4	52	Κ	10	133	24	197	52	ΔΕ	ΔΕ	0,6	0	(-)	(-)	10
5	55	Κ	6	120	23	96	18	ΔΕ	ΔΕ	4	0	(+)	πορφύρα	5
6	64	ΧΗ	12	58	25	111	44	ΔΕ	ΔΕ	1,2	0	(+)	πορφύρα	9
7	50	ΧΗ	12	320	44	380	39	(+)	(-)	2,3	0	(-)	(-)	9
8	56	ΧΗ	12	105	35	81	40	ΔΕ	ΔΕ	1,8	0	(+)	(-)	1
												πορφύρα, Raynaud		
9	63	ΧΗ	6	50	41	92	49	ΔΕ	ΔΕ	7	4	(-)	(-)	-
10	27	ΧΗ	5	18	18	16	11	(+)	(-)	1	0	(-)	(-)	5
11	43	ΧΗ	6	60	42	140	80	(+)	(+)	2	2	(-)	(-)	
12	51	Κ	9	148	160	142	152	ΔΕ	ΔΕ	0,8	0	(+)	(-)	9
13	55	ΧΗ	5	50	59	54	70	(+)	ΔΕ	0,4	0	(-)	(-)	1
14	53	ΧΗ	1	50	60	75	120	ΔΕ	ΔΕ	4	5	(-)	(-)	-

* Χρόνος θεραπείας μέχρι την πλέον πρόσφατη επανεκτίμηση

• Κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα μετά την πλέον πρόσφατη επανεκτίμηση: Κ-Κίρρωση, ΧΗ-Χρόνια ηπατίτιδα, ΔΕ-δεν είναι

Ανοσοηλεκτροφόρηση του κρουοζήματος δεν έγινε σε όλους τους ασθενείς στην παρούσα μελέτη, δεδομένου ότι έχει ήδη τεκμηριωθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι η κρουσφαιριναιμία σε ασθενείς με ΗСV-λοίμωξη είναι τύπου I ή II και, επιπλέον, ότι δεν υφίστανται διαφορές μεταξύ των ασθενών με τύπου I ή II κρουσφαιριναιμία, όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις της κρουσφαιριναιμίας, την ηλικία, το φύλο. Τις τιμές των τρανσαμινασών, τη βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων και τη συχνότητα της κίρρωσης. Στους δύο ασθενείς όπου έγινε ανοσοηλεκτροφόρηση του κρουοζήματος, παρατηρήσαμε ότι το κρουοζήμα περιείχε τύπου 11 κρουσφαιρίνες (πολυκλωνικές IgG και μονοκλωνικές IgM). Το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης προέβλεπε αποκλεισμό ασθενών με αιματολογικούς όγκους, που συχνά συσχετίζονται με την παρουσία κρουσφαιριναιμίας τύπου 1.

Η συχνότητα του κλινικού συνδρόμου της κρουσφαιριναιμίας σε ασθενείς με ΗСV-λοίμωξη και η ανταπόκρισή του στην αντιική θεραπεία με IFN-α έχουν εκτιμηθεί προοπτικά σε λίγες μόνο μελέτες. Στη δική μας σειρά παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός κρουσφαιριναιμίας σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς και σε ασθενείς με κίρρωση. Αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να αντανακλούν απλώς πιο μακροχρόνια διάρκεια λοίμωξης από τον ΗСV, η οποία οδηγεί σε πλέον προχωρημένα στάδια ηπατοπάθειας και επιτρέπει τη γένεση πιο

έντονων ανοσολογικών διαταραχών. Δεν διαπιστώσαμε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κρουσφαιρινών και του επιπέδου των τρανσαμινασών ή των ειδικών παραγόντων κινδύνου για την HCV-λοίμωξη, με εξαίρεση το ιστορικό χρήσεως ενδοφλέβιων ναρκωτικών, που δεν αναφέρθηκε από κανέναν ασθενή με κρουσφαιριναιμία. Σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές, δεν διαπιστώσαμε ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κρουσφαιριναιμία στους ασθενείς με χρόνια HCV-λοίμωξη. Απουσία συσχέτισεως μεταξύ του γυναικείου φύλου και της υπάρξεως κρουσφαιριναιμίας έχει επίσης αναφερθεί σε πρόσφατη μελέτη, σε μικρό αριθμό ασθενών.

Συσχέτιση με την ύπαρξη νεφρικής βλάβης δεν παρατηρήθηκε, παρόλο που στην ασθενή στην οποία η αρχική διάγνωση της νεφρικής βλάβης συνέπεσε με την κλινική εμφάνιση της HCV-λοιμώξεως, διαπιστώθηκε η παρουσία μεγάλης ποσότητας (κρουοκρίτης 19%) κρουσφαιρινών. Η βιοψία νεφρού στην ασθενή αυτή έδειξε παρουσία μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, η παθογένεση της οποίας πιθανολογείται ότι σχετίζεται με την εναπόθεση στο σπείραμα ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν HCV, αντιHCV και IgG και IgM ρευματοειδείς παράγοντες.

Η αντιική θεραπεία με IFN-α επέφερε σημαντική μείωση του ποσού των κρουσφαιρινών στον ορό, καθώς και θεαματική βελτίωση των σημείων του κλινικού συνδρόμου κρουσφαιριναιμίας, στις περισσότερες περιπτώσεις σε στενή συσχέτιση με την επάνοδο στα φυσιολογικά των βιοχημικών δεικτών της HCV-ηπατοπάθειας. Ύφεση των κλινικών εκδηλώσεων της κρουσφαιριναιμίας παρατηρήθηκε σε μία ασθενή παρά την επιμονή ανιχνεύσιμης κρουσφαιριναιμίας (ασθενής Νο 2, πίν. 3), η οποία, παρόλα αυτά, ελαττώθηκε κατά 60% μετά την έναρξη της θεραπείας με IFN-α. Επιπλέον, μετά τη διακοπή της αντιικής θεραπείας, στενή συσχέτιση μεταξύ της βιοχημικής υποτροπής και της επανεμφάνισης των κρουσφαιρινών στον ορό παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς και των κλινικών σημείων της κρουσφαιριναιμίας σε δύο από αυτούς. Οι παρατηρήσεις αυτές υποστηρίζουν την αιτιολογική εμπλοκή της χρονιάς HCV-λοιμώξεως στην πρόκληση του συνδρόμου της κρουσφαιριναιμίας. Επιπλέον, επιβεβαιώνουν ότι το σύνδρομο της HCV-σχετιζόμενης κρουσφαιριναιμίας μπορεί, σε πολλούς

ασθενείς, να αντιμετωπιστεί με IFN-α, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπεία της HCV-λοιμώξεως.

Ευεργετική επίδραση της IFN-α είχε αναφερθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθή μικτή κρουσφαιριναιμία, αρκετά χρόνια πριν από την αναγνώριση του HCV. Ενόψει των πρόσφατων ενδείξεων ότι οι περισσότερες περιπτώσεις πρωτοπαθούς μικτής κρουσφαιριναιμίας σχετίζονται με χρόνια HCV λοίμωξη, έχει προταθεί ότι η θεραπευτική επίδραση της IFN-α στα επίπεδα των κρουσφαιρινών ίσως οφειλόταν στην αντιική δράση της έναντι του HCV. Έχει αναφερθεί ότι η IFN-α είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της HCV λοίμωξεως και της κρουσφαιριναιμίας που σχετίζεται με αυτή σε 60% έως 77% των περιπτώσεων, αλλά το αποτέλεσμα αυτό είναι παροδικό και τόσο η ιαίμια όσο και η κρουσφαιριναιμία επανεμφανίζονται συχνά μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η HCV-σχετιζόμενη κρουσφαιριναιμία έχει προταθεί ότι είναι αποτέλεσμα της λοίμωξεως και ανοσοδιεγέρσεως των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος. Η επανεμφάνιση κρουσφαιριναιμίας ίσως αντανακλά αναποτελεσματική κάθαρση του HCV από τα προσβεβλημένα λεμφοκύτταρα, τα οποία επαναδραστηριοποιούνται από τον Ιό μετά την απόσυρση της αντιικής πίεσεως. Στη δική μας σειρά, ικανοποιητική ανταπόκριση στην IFN-α επιτεύχθηκε στο 71% των ασθενών. Από τους τέσσερις ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 6 ή περισσότερους μήνες μετά την απόσυρση της ενεργού θεραπείας, επανεμφάνιση της κρουσφαιριναιμίας παρατηρήθηκε σε τρεις.

Συμπερασματικά, αναφέρουμε υψηλή επίπτωση (43,4%) ανιχνεύσιμης κρουσφαιριναιμίας στον ορό των ασθενών με χρόνια HCV-λοίμωξη. Σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών αναπτύσσουν το πλήρες κλινικό σύνδρομο της κρουσφαιριναιμίας, συνηθέστερη κλινική εκδήλωση του οποίου είναι το ψηλαφητό αγγειοϊδικό εξάνθημα των άκρων. Η προχωρημένη ηλικία και η παρουσία κίρρωσεως είναι ανεξάρτητοι παράγοντες, που σχετίζονται με την παρουσία κρουσφαιριναιμίας. Τόσο η κρουσφαιριναιμία όσο και τα σχετιζόμενα με αυτή κλινικά ευρήματα υποστρέφουν στους περισσότερους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν και βιοχημική ανταπόκριση στην αντιική θεραπεία με IFN-α²³.

Η ηπατίτιδα C στην αιτιολογία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Σε δείγματα ορού από 185 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ), 35 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ήπατος (ΜΚΗ) και 432 νοσοκομειακούς μάρτυρες ανιχνεύθηκαν με ανοσοενζυμική τεχνική (EIA-1) τα αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας C (αντι-HCV). Ασθενώς θετικά αντι-HCV αποτελέσματα σχετίζονται με ΜΚΗ, παρά με ΗΚΚ. Φαινόμενο που υποδηλώνει ότι οι ασθενώς θετικές αντιδράσεις είναι ψευδώς θετικές. Αντίθετα, ισχυρώς θετικές αντιδράσεις για αντι-HCV σχετίζονται με ΗΚΚ (σχετικός κίνδυνος 6,3), ενώ δεν σχετίζονται με ΜΚΗ (σχετικός κίνδυνος 0,6). Τα αντισώματα του HCV σχετίζονται στενότερα με τον ΗΚΚ σε άτομα με θετικό το επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg), παρά σε άτομα με αρνητικό το HBsAg (σχετικοί κίνδυνοι 20,0 και 4,8 αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση των λοιμώξεων από HCV και HBV στην αιτιολογία του ΗΚΚ. Ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ αντι-HCV και ΗΚΚ ήταν μεγαλύτερος επί ΗΚΚ παρουσία κίρρωσεως, παρά επί ΗΚΚ χωρίς κίρρωση (11,4 και 4,4, αντίστοιχα, $P = 0,06$), ενώ μετά τον έλεγχο των συγχυτικών επιδράσεων της ηλικίας, του φύλου και της καταστάσεως αντιγοναιμίας HBsAg ο σχετικός κίνδυνος αναπτύξεως ΗΚΚ, σε ισχυρώς θετικά αντι-HCV αποτελέσματα, ήταν 6,8 για τους καπνιστές και 3,2 για τους μη καπνιστές ($P = 0,26$). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με την υπόθεση ότι ο HCV παίζει ρόλο στην αιτιολογία του ΗΚΚ, με τη δημιουργία χρόνιας ηπατικής νόσου, ενώ η καρκινογένεση οφείλεται σε άλλους παράγοντες.

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους στον κόσμο. Επιδημιολογικές μελέτες και πειραματικές έρευνες έδειξαν ότι ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας του ΗΚΚ. Αναφέρεται ακόμα ο αιτιολογικός ρόλος του καπνίσματος και της ηπατίτιδας C.

Η ανάπτυξη μιας τεχνικής αναζητήσεως αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (αντι-HCV) επιβεβαίωσε την παρουσία του ιού αυτού σε χρόνιες ηπατικές παθήσεις.

Σε τέσσερις δημοσιευμένες μελέτες, ο επιπολασμός των αντι-HCV σε ασθενείς με ΗΚΚ ήταν αυξημένος, μεταξύ 75% και 80% στην Ισπανία και την Ιταλία και 30% στη Ν. Αφρική. Όμως, στις εργασίες αυτές δεν γίνεται αξιόπιστη εκτίμηση του σχετικού κινδύνου και δεν ελέγχονται οι συγχυτικές επιδράσεις άλλων παραγόντων, όπως της ηλικίας και του φύλου. Ακόμα, δεν εξετάζονται οι συγχυτικές επιδράσεις ανάμεσα στον HBV και στον Ιό της ηπατίτιδας C (HCV), αν και οι δύο αυτές λοιμώξεις φαίνεται ότι σχετίζονται τόσο με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο όσο και μεταξύ τους.

Η ειδικότητα της δοκιμασίας ανιχνεύσεως του αντισώματος κατά του ιού της ηπατίτιδας C σε μικρή οπτική πυκνότητα, ιδιαίτερα με την ανοσοενζυμική τεχνική της πρώτης γενιάς (EIA-1), αποτελεί πρόβλημα σημαντικό, δεδομένου ότι τα περισσότερα δείγματα ορών από σειρές ασθενών με ΗΚΚ διατηρήθηκαν στην κατάψυξη για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της συμμετοχής του ιού της ηπατίτιδας C στην αιτιολογία του ΗΚΚ, μετά από έλεγχο των συγχυτικών επιδράσεων της ηλικίας και του φύλου, καθώς και των συγχυτικών αλληλεπιδράσεων του HBV και του HCV. Η χρησιμοποίηση ως ομάδας μαρτύρων των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του ήπατος (ΜΚΗ) επέτρεψε την καλύτερη μελέτη της βιολογικής ειδικότητας της ανοσοενζυμικής μεθόδου ανιχνεύσεως του αντισώματος του ιού της ηπατίτιδας C. Επιπλέον, σκοπός της μελέτης ήταν η επιδημιολογική εκτίμηση των αλληλεπιδράσεων της ιογενούς ηπατίτιδας C με την κίρρωση και το κάπνισμα στην αιτιολογία του ΗΚΚ²⁵.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κατανομή 185 ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ), 35 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του ήπατος (ΜΚΗ) και 432 μαρτύρων, ανάλογα με την παρουσία (ή όχι) αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (αντι-HCV) και την κατάσταση αντιγοναιμίας ως προς το H8sAg

	Ασθενείς με ΗΚΚ			Ασθενείς με ΜΚΗ			Νοσοκομειακοί μάρτυρες		
	Αντι-HCV			Αντι-HCV			Αντι-HCV		
Ηλικία (έτη)	Ασθενώς θετικοί N (%)	Ισχυρώς θετικοί N (%)	Σύνολο N	Ασθενώς θετικοί N (%)	Ισχυρώς θετικοί N (%)	Σύνολο N	Ασθενώς θετικοί N (%)	Ισχυρώς θετικοί N (%)	Σύνολο N

<59	12 (22)	18 (33)	55	11 (58)	0 (0)	19	41 (19)	12 (6)	213
60-69	10 (15)	29 (45)	65	4 (36)	1 (9)	11	19 (20)	8 (8)	97
>70	8 (12)	25 (38)	65	3 (60)	0 (0)	5	28 (23)	10 (8)	122
Φύλο									
Ανδρες	30(18)	64(39)	166	10 (48)	1 (5)	21	77 (20)	24 (6)	381
Γυναίκες	0	8 (42)	19	8 (57)	0 (0)	14	11 (22)	6 (12)	51
HbsAg									
Θετικό	18 (21)	43 (51)	85	1 (33)	1 (33)	3	3 (10)	1 (3)	30
Αρνητικό	12 (12)	29 (29)	100	17 (53)	0 (0)	32	85 (21)	29 (7)	402
Σύνολο	30 (16)	72 (39)	185	18 (51)	1(3)	35	88 (20)	30 (7)	432

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Σχετικός κίνδυνος και 95% όρια αξιοπιστίας αναπτύξεως ηπατοκυτταρικού καρκίνου και μεταστατικού καρκίνου του ήπατος, σε σχέση με την κατάσταση αντιγοναιμίας ως προς το ΗΒsAg και την παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (αντι-HCV) με εφαρμογή του πολλαπλού λογαριθμιστικού προτύπου

Ορολογικά ευρήματα Σχετικός κίνδυνος	Ηπατοκυτταρικός καρκίνος Σχετικός κίνδυνος (Όρια αξιοπιστίας)	Μεταστατικός καρκίνος Σχετικός κίνδυνος (Όρια αξιοπιστίας)
HbsAg		
Αρνητικό	1,0	1,0
Θετικό	11,4 (6,7 – 19,4)	2,1 (0,6-7,9)
Αντι-HCV		
Αρνητικό	1,0	1,0
Θετικό ασθενώς	1,1 (0,6-1,9)	4,0 91,9-8,4)
Θετικό ισχυρώς	6,3 (3,7 – 11,0)	0,6 (0,1-4,6)

Στη μελέτη αυτή, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ ΗΚΚ και αντι-HCV βρέθηκε μικρότερος του αντίστοιχου σχετικού κινδύνου μεταξύ ΗΚΚ και ΗΒsAg (6,3 και 11,4, αντίστοιχα), χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική (P=0, 1 0), και μεγαλύτερος των τιμών σχετικού κινδύνου μεταξύ ΗΚΚ και άλλων πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, όπως της πόσεως οινόπνευματων και του καπνίσματος. Με την εργασία αυτή, επιβεβαιώθηκε ακόμη εκείνο που προέκυπτε από μελέτες περιγραφικής επιδημιολογίας,

δηλαδή ότι το HBsAg και το ανTI-HCV είναι αλληλεπιδρώντες συγχυτικοί παράγοντες. Συνεπώς, κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων είναι

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κατανομή 185 ασθενών με ηπατοκαρτιοκό κεραιό (ΗΚΚ) και 432 μαρτύρων ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, την παρουσία αντισωμάτων έναντι του κοί της ηπατίτιδας C (αντι-HCV) και για τους ασθενείς με ΗΚΚ την παρουσία ή απουσία κεραιώσεως

Ηλικία	Ασθενείς με ΗΚΚ					
	Παρουσία κεραιώσεως		Απουσία κεραιώσεως		Μάρτυρες	
	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N
Άνδρες						
≤59	9 (40,9)	22	8 (29,6)	27	9 (4,7)	190
60-69	14 (56,0)	25	12 (36,4)	33	7 (8,1)	66
70*	12 (48,0)	25	9 (26,5)	34	8 (7,6)	105
Σύνολο	35 (48,6)	72	29 (30,9)	94	24 (6,3)	381
Γυναίκες						
≤59	1 (33,3)	3	0 (0,0)	3	3 (13,0)	23
60-69	0 (0,0)	0	3 (42,9)	7	1 (9,1)	11
70*	3 (100,0)	3	1 (33,3)	3	2 (11,8)	17
Σύνολο	4 (66,7)	6	4 (30,8)	13	6 (11,9)	51

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κατανομή 185 ασθενών με ηπατοκαρτιοκό κεραιό και 432 μαρτύρων ανάλογα με το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, την κατάσταση αλκοολισμού (HBeAg) και την παρουσία αντισωμάτων έναντι του κοί της ηπατίτιδας C (αντι-HCV)

Κάπνισμα	Ασθενείς με ηπατοκαρτιοκό κεραιό				Μάρτυρες			
	HBeAg (+)		HBeAg (-)		HBeAg (+)		HBeAg (-)	
	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N	Αντι-HCV N (%)	Σύνολο N
Άνδρες								
Ναι	32 (49,2)	65	24 (30,4)	79	1 (4,5)	22	19 (7,1)	266
Όχι	5 (41,7)	12	2 (22,2)	9	0 (0,0)	7	4 (4,7)	86
Σύνολο	37 (48,1)	77	26 (29,5)	88	1 (3,4)	29	23 (6,5)	352
Γυναίκες								
Ναι	0 (0,0)	0	1 (100,0)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	6
Όχι	6 (75,0)	8	1 (10,0)	10	0 (0,0)	0	6 (13,6)	44
Σύνολο	6 (75,0)	8	2 (18,2)	11	0 (0,0)	0	6 (12,0)	50

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σχετικός κίνδυνος (95% όρια αξιοπιστίας) και αντίστοιχο σφάλμα σπειρατικής σημαντικότητας (P) των ασθενών με ηπατοκαρτιοκό κεραιό (ΗΚΚ) με παρουσία ή όχι κεραιώσεως, και των ασθενών και των μαρτύρων με παρουσία ή όχι του HBeAg

Παράγον	Σχετικός κίνδυνος (95% όρια αξιοπιστίας)	P	Σχετικός κίνδυνος (95% όρια αξιοπιστίας)	P
	ΗΚΚ με παρουσία κεραιώσεως		ΗΚΚ με απουσία κεραιώσεως	
HBeAg (+)	32,9 (15,3 - 70,4)	0,001	6,7 (3,6 - 12,3)	0,001
Αντι-HCV (+)	11,4 (5,3 - 24,5)	0,001	4,4 (2,4 - 8,2)	0,001
Κάπνισμα	2,3 (0,9 - 5,9)	0,070	2,1 (1,1 - 4,0)	0,034
	Ασθενείς και μάρτυρες HBeAg (+)		Ασθενείς και μάρτυρες HBeAg (-)	
Αντι-HCV (+)	20,0 (2,5 - 157,5)	0,004	4,8 (2,6 - 8,7)	0,001
Κάπνισμα	1,7 (0,5 - 5,6)	0,390	2,4 (1,2 - 4,7)	0,015

απαραίτητος ο έλεγχος των συγχυτικών επιδράσεων.

Δύο μελέτες στην Ιταλία επισημαίνουν τον αυξημένο επιπολασμό αντι-HCV σε ΗΚΚ (75-80%), χωρίς όμως να αναφέρουν υπολογιζόμενο σχετικό κίνδυνο, ενώ σε δύο άλλες μελέτες από την Ισπανία και τη Ν. Αφρική οι τιμές του σχετικού κινδύνου μεταξύ ΗΚΚ και αντι-HCV φαίνεται να είναι 38 και 61, αντίστοιχα.

Οι τιμές σχετικού κινδύνου είναι υπερβολικά διογκωμένες και η πιθανότερη εξήγηση της υπερεκτιμήσεως αυτής είναι ότι δεν έγινε έλεγχος της συγχυτικής επιδράσεως της καταστάσεως αντιγοναιμίας HBsAg, του φύλου και της ηλικίας. Η ύπαρξη αλληλεπιδράσεως στη μελέτη αυτή, μεταξύ ηπατίτιδας Β και C στην αιτιολογία του ΗΚΚ συμφωνεί με τις προβλέψεις του Purcell.

Πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ, με μικρότερο αριθμό ασθενών με ΗΚΚ, κατέληξε σε παρόμοια ευρήματα. Σε ότι αφορά το μεγάλο αριθμό ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων κατά την αναζήτηση anti-HCV αντισωμάτων σε ασθενείς με ΜΚΗ, δεν υπάρχει αιτιολογική ερμηνεία. Η μικρή ειδικότητα της μεθόδου, ιδίως σε χαμηλούς τίτλους, είχε ήδη επισημανθεί από πολλούς ερευνητές.

Η αυξημένη αναλογία των ασθενώς θετικών αντισωμάτων κατά του HCV και στις τρεις ομάδες (ασθενείς με ΗΚΚ 16%, ασθενείς με ΜΚΗ 51 % και μάρτυρες 20%) μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία μικρής ικανότητας συνδέσεως αντισωμάτων που κυριαρχούν στους ασθενείς τους πρώτους μήνες μετά από λοίμωξη από ορισμένους ιούς.

Δεδομένου ότι η νοσηλεία σε νοσοκομείο, κυρίως των ασθενών με ΜΚΗ, αλλά και των μαρτύρων (ορθοπεδικών ή με άλλες παθήσεις ασθενών) είναι περισσότερο μακρόχρονη και εντατικότερη, εύκολα μπορούν να εξηγηθούν τα ποσοστιαία αποτελέσματα.

Άλλες, εξίσου πιθανές, ερμηνείες των σε μεγάλο ποσοστό ανιχνευθέντων ασθενώς θετικών αντι-HCV αποτελεσμάτων, είναι η μη ειδική καταστροφή ηπατικών κυττάρων ή τα υψηλά επίπεδα λευκωματίνης του ορού ή, τέλος, η διατήρηση για μακρό χρονικό διάστημα των ορών στους -25°C.

Οι χρόνιες ηπατικές παθήσεις και η κίρρωση του ήπατος μπορεί να οδηγούν σε ανάπτυξη ΗΚΚ 24-26 και ο HBV μπορεί να προκαλεί ΗΚΚ, χωρίς παρέμβαση κίρρωσεως με μηχανισμό ενσωματώσεως του DNA του HBV στα

ηπατικά κύτταρα. Έτσι, ο HBV εμφανίζεται ως σύνθετος καρκινογόνος παράγοντας που πυροδοτεί την έναρξη της ενσωματώσεως του DNA, αλλά και προάγει την αναπαραγωγή κίρρωτικών αλλοιώσεων στο ήπαρ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ισχυρή αλληλεπίδραση του HCV, τόσο με την κίρρωση όσο και με το HBsAg, φαινόμενο που είναι συμβατό με την υπόθεση ότι ο HCV είναι πιθανότερο να εμπλέκεται στην καρκινογένεση σε μεταγενέστερα χρονικά στάδια, ενώ φαίνεται ότι ευθύνεται άμεσα για την πρόκληση χρόνιας ηπατικής παθήσεως.

Το εύρημα, τέλος, της αλληλεπιδράσεως του αντι-HCV με το κάπνισμα είναι συμβατό με το αιτιολογικό πρότυπο που προτείνεται από την International Agency for Research on Cancer, σύμφωνα με το οποίο ο καπνός του τσιγάρου περιέχει ουσίες που μπορούν να δώσουν το έναυσμα για καρκινογένεση²⁵.

Συμβουλές για τους ασθενείς

Αν και η συχνότητα μετάδοσης της νόσου δια της σεξουαλικής οδού είναι χαμηλή, σίγουρα ο τρόπος αυτός μετάδοσης της νόσου είναι υπαρκτός και πιθανώς στο σπέρμα και στις τραχηλικές εκκρίσεις υπάρχει ο HCV. Αν και δεν έχει πειστικά αποδειχθεί η ύπαρξη του ιού στο σπέρμα και στις τραχηλικές εκκρίσεις, συνιστάται να εφαρμόζονται οι ίδιες οδηγίες προφύλαξης με εκείνες που ισχύουν για τον HBV.

Υπάρχει ένας ελαφρά αυξημένος κίνδυνος διασποράς του HCV μέσα σε οικογένειες των οποίων ορισμένα μέλη είναι φορείς του HCV, αλλά για την αντιμετώπιση αυτού του ενδεχομένου δεν απαιτείται κάποια μεταβολή της συμπεριφοράς των μελών της οικογένειας. Όσον αφορά τα παιδιά, πρέπει επίσης να δίνεται η συμβουλή ότι είναι απίθανο να μεταδώσουν τον ιό/τη νόσο στο σχολείο.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να συζητούν θέματα σχετιζόμενα με τη νόσο τους, παρά μόνον με τον ιατρό τους ή με τα μέλη της οικογένειάς τους, γιατί υπήρξαν περιπτώσεις όπου οι ασθενείς έχασαν τις δουλειές τους, εξαιτίας της άγνοιας των εργοδοτών τους.

Σε κάθε περίπτωση ηπατίτιδας συνηθίζεται να συνιστάται αποχή από το αλκοόλ, αλλά η σύσταση αυτή στερείται επιστημονικής τεκμηρίωσης. Εφόσον

κάποιος ασθενής δεν υπερβαίνει τις κατευθυντήριες οδηγίες, που συνιστούν οι ειδικοί του Νοσοκομείου Addenbrookes (Κείμπριτζ, Ηνωμένο Βασίλειο), δηλαδή τις 21 μονάδες αλκοόλης την εβδομάδα για τους άνδρες και τις 14 μονάδες αλκοόλης την εβδομάδα για τις γυναίκες, δεν φαίνεται να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου του.

Στους ασθενείς με ηπατικές παθήσεις συνιστώνται επίσης δίαιτες χαμηλές σε λιπαρά, Αν όμως δεν παρατηρείται μετεωρισμός μετά από ένα λιπαρό γεύμα (όπως π.χ. σε περιπτώσεις χολόστασης) και το μέτρο αυτό δεν είναι αναγκαίο.

Προς το παρόν δεν υφίστανται κατευθυντήριες οδηγίες για τους εργαζόμενους σε υγειονομικά επαγγέλματα, όσον αφορά την προφύλαξη από τον HCV¹⁵.

Επιπλοκές και επακόλουθα της ηπατίτιδας C

Η πορεία των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη ποικίλλει. Οι περισσότεροι φαίνεται να παρουσιάζουν μια σιωπηρή, αργή στην εξέλιξη πορεία με μικρή αύξηση της θνητότητας μέσα από εικοσαετία. Το 20% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος μέσα σε δέκα χρόνια. Ένας μικρός αριθμός ασθενών θα αναπτύξει ΗΚΚ μετά από 25-29 χρόνια περίπου. Ο HCV φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικώς με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Έχειδειχθεί ότι το 70% περίπου των ανδρών με ΗΚΚ με αρνητικούς τους δείκτες ΗΒV λοίμωξης, είναι anti-HCV (+). Ο HCV αδυνατεί να ενσωματωθεί στο DNA του ηπατοκυττάρου, επομένως η καρκινογένεση πρέπει να προκαλείται από τη συνεχή μιτωτική δραστηριότητα που χαρακτηρίζει την κίρρωση του ήπατος⁶.

Πρόγνωση της HCV

Η συχνότητα εμφάνισης κεραυνοβόλου HCV ηπατίτιδας δεν είναι μέχρι στιγμής γνωστή, αλλά σίγουρα είναι πολύ χαμηλή. Τα συμπτώματα της χρόνιας HCV ηπατίτιδας είναι εκείνα που χαρακτηρίζουν διάφορα ηπατικά νοσήματα, όπως π.χ. ναυτία, ίκτερος, κοιλιακό άλγος και σε μικρότερο βαθμό πυρετός και γριππώδη συμπτώματα. Επίσης αργότερα είναι δυνατόν οι

ασθενείς να παραπονεθούν για κόπωση και για ενοχλήματα στο δεξιό υποχόνδριο ή στη δεξιά άνω κοιλιακή χώρα.

Καθώς η νόσος προοδεύει, αναπτύσσονται νέες επιπλοκές. Στο 50% των ασθενών, που εκδηλώνουν συμπτωματολογία και σημειολογία οξείας λοίμωξης, η νόσος έχει σχετικά καλοήγη πορεία, που ενίοτε επιπλέκεται από αναζωπυρώσεις για διάστημα ολίγων μηνών. Τελικά οι ασθενείς αυτοί αναρρώνουν, χωρίς να αναπτύξουν χρόνιες επιπλοκές.

Στο υπόλοιπο 50% των ασθενών, η νόσος μεταπίπτει σε χρονιότητα, συχνά μετά από ένα μακρό διάστημα φαινομενικής ηρεμίας και ομαλοποίησης των ευρημάτων. Από τους ασθενείς αυτούς τουλάχιστον το 40% εμφανίζει χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, όπως αποδεικνύεται από ηπατικές βιοψίες. Οι ασθενείς αυτοί ενδέχεται να παρουσιάζουν μόνον ελαφρές ανωμαλίες των δοκιμασιών ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας. Παρά ταύτα, ένα ποσοστό 20% από αυτούς με χρόνια HCV λοίμωξη, θα προοδεύσουν σε κίρρωση μέσα σε διάστημα 5 ετών.

Οι άνδρες ασθενείς, που αναπτύσσουν κίρρωση μετά από HCV λοίμωξη, διατρέχουν αναμφίβολα τον κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) αλλά η συχνότητα ανάπτυξης HCC είναι δύσκολο να υπολογισθεί επακριβώς, λόγω απουσίας άμεσων μεθόδων ανίχνευσης του HCV¹⁵.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ D (HDV)

- ◆ Ιολογία και αιτιολογία του HDV
- ◆ Επιδημιολογία της HDV
- ◆ Επιπολασμός του HDV σε παιδιά της Μακεδονίας
- ◆ Ο ιός της HDV
- ◆ Λοίμωξη με τον ιό της HDV
- ◆ Ορολογική προσέγγιση της HDV
- ◆ Κλινική και εργαστηριακή εικόνα της HDV
- ◆ Θεραπεία και προφύλαξη από τον ιό της ηπατίτιδας
- ◆ Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας D
- ◆ Πρόγνωση της HDV
- ◆ Δέλτα ηπατίτιδα και κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

Ιολογία και αιτιολογία της HDV

Ο παράγοντας της δέλτα ηπατίτιδας, ο ιός ηπατίτιδας δέλτα (HDV), είναι ένας ελαττωματικός RNA ιός που συνεπιδρά και απαιτεί τη βοηθητική λειτουργία του HBsAg για την αναπαραγωγή και την έκφρασή του.

Λίγο μικρότερος από τον HBsAg, ο δέλτα είναι ένας ευαίσθητος στη φορμαλίνη, 35 ως 37 nm ιός με υβριδική δομή. Το νουκλεοκαψίδιό του εκφράζει δέλτα αντιγόνα, που δεν εμφανίζουν καμιά αντιγονική ομολογία με κανένα από τα HBsAg αντιγόνα και περιέχει μια μικρή γενώμη RNA από 1700 νουκλεοτίδια, που δεν είναι ομόλογο με το DNA του HBsAg, αλλά έχει χαρακτηριστικά δορυφορικών ιών των φυτών ή βιροειδών. Αυτός ο δέλτα πυρήνας είναι "ενθυλακωμένος" σε ένα εξωτερικό κάλυμμα από HBsAg. Έτσι, ο δέλτα μπορεί ή να μολύνει ένα άτομο ταυτόχρονα με τον HBsAg (συνεπιμόλυνση) ή να υπερμολύνει ένα άτομο που έχει ήδη μολυνθεί με HBsAg (υπερμόλυνση). Όταν η δέλτα λοίμωξη μεταβιβάζεται από ένα δότη με έναν υπό-τύπο HBsAg σε ένα δέκτη HBsAg- θετικό με διαφορετικό υπο-τύπο, ο δέλτα παράγοντας προσλαμβάνει τον HBsAg υπότυπο του δέκτη παρά αυτόν του δότη. Επειδή ο δέλτα βασίζεται απόλυτα στον HBsAg, η διάρκεια της δέλτα λοίμωξης καθορίζεται από τη διάρκεια της HBsAg λοίμωξης και δεν μπορεί να την υπερβεί. Το δέλτα αντιγόνο εκφράζεται πρωταρχικά στον πυρήνα ηπατικού κυττάρου και ανιχνεύεται, περιστασιακά, στον ορό. Κατά την οξεία δέλτα λοίμωξη, αντι-δέλτα της τάξης IgM υπερισχύουν. Στην αυτοπεριορισμένη νόσο, τα αντι-δέλτα έχουν χαμηλότερο και παροδικό τίτλο, που σπάνια παραμένει ανιχνεύσιμος πέρα από την κάθαρση του HBsAg και του δέλτα αντιγόνου. Στη χρόνια δέλτα λοίμωξη, το αντι-δέλτα κυκλοφορεί σε υψηλούς τίτλους και μπορούν να ανιχνευθούν και IgM και IgG αντι-δέλτα. Αντιγόνο δέλτα στο ήπαρ και δέλτα RNA στον ορό και το ήπαρ μπορούν να ανιχνευθούν κατά την αναπαραγωγή του HDV²⁶.

Επιδημιολογία της HDV

Ο HDV θεωρήθηκε αρχικά ότι αποτελεί πρόβλημα της Ιταλίας και ιδιαίτερα των νότιων περιοχών της με ασήμαντη επέκταση στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ κυρίως διαμέσου των Ιταλών μεταναστών. Η ανακάλυψη όμως και χρησιμοποίηση ευαίσθητων μεθόδων για τον προσδιορισμό του anti-HD αποκάλυψαν την παρουσία του HDV από 40 χρόνια τουλάχιστον πριν την παγκόσμια διασπορά του. Φαίνεται ότι ο HDV ενδημεί στη Νότιο Ιταλία στη Μέση Ανατολή, στη Νότιο Αμερική [Βενεζουέλα, Βόρεια Κολομβία (λεκάνη του Αμαζονίου)] και σε ορισμένες χώρες της Αφρικής. Στη Βόρεια Ευρώπη, στις ΗΠΑ και στην Αυστραλία η διασπορά του HDV περιορίζεται σχεδόν μόνο σε άτομα με συχνή παρεντερική έκθεση, όπως οι τοξικομανείς, οι αιμοφιλικοί, τα πολυμεταγγιζόμενα άτομα και οι χρόνιοι νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Χαρακτηριστικά στη Σουηδία διαπιστώθηκε ότι ο HDV πρωτοεμφανίστηκε το 1973 και μέσα στα επόμενα 8 χρόνια το 72% των τοξικομανών – φορέων του HBsAg ήταν anti-HD θετικοί.

Η ενδημική εστία του HDV στη Ν. Ευρώπη εκτείνεται από τη βαλκανική χερσόνησο στις χώρες της Ανατολικής Μεσογείου και στη Μέση Ανατολή. Η επίπτωση της HDV – λοίμωξης στα αραβικά κράτη είναι η μεγαλύτερη που έχει βρεθεί μέχρι σήμερα. Στη χώρα μας ανακαλύφθηκε μια ενδημική εστία HDV σε κοινότητα της Ρόδου. Ο ορολογικός έλεγχος 2.479 κατοίκων της κοινότητας αυτής αποκάλυψε ότι το 10,5% των κατοίκων ήταν ασυμπτωματικοί φορείς του HBsAg. Το 27,3% των φορέων του HBsAg ήταν θετικοί για anti-HDV. Αντίθετα, ο έλεγχος 512 κατοίκων τεσσάρων γειτονικών κοινοτήτων αποκάλυψε ότι μόνο 4,1% ήταν φορείς του HBsAg και κανένας από τους φορείς δεν ήταν θετικός για anti-HDV.

Η διασπορά του HDV στην Αφρική φαίνεται να είναι ακανόνιστη. Τα τελευταία δύο χρόνια παρατηρήθηκε επιδημία HDV-επιλοίμωξης στο Bangui της Δημοκρατίας της Κεντρικής Αφρικής. Ο ορολογικός έλεγχος για anti-HD ήταν θετικός στο 4,1% των περιπτώσεων.

Στη Ν. Αμερική ο HDV φαίνεται να ενδημεί στο βόρειο τμήμα της και προκαλεί θανατηφόρες επιδημίες οξείας HBV/HDV – λοίμωξης και HDV – επιλοίμωξης σε ασυμπτωματικούς φορείς του HBsAg. Τεκμηριωμένες επιδημίες HDV ηπατίτιδας παρατηρήθηκαν το 1979-1981 στους Yucra

Indians της Βενεζουέλας και στη Β. Κολομβία («ηπατίτιδα της Sierra Nevada de Santa-Marta»).

Μέχρι σήμερα η διασπορά του HDV στην Άπω Ανατολή έχει βρεθεί μικρή παρά την αυξημένη συχνότητα φορέων ΗβsAg. Πρόσφατες όμως έρευνες στην Ταϊβάν διαπιστώνουν αξιοσημείωτη συμμετοχή του HDV στην αιτιολογία της οξείας ηπατίτιδας σε anti-HBe θετικούς φορείς του HBsAg (18-20%) και στη χρόνια ενεργό ηπατίτιδα (15,6% ή 70/450) ήδη από το 1972.

Αξιόλογα είναι τα ευρήματα της μελέτης της διασποράς του HDV σε δύο ανατολικές χώρες (Ρουμανία, ΕΣΣΔ). Στη Ρουμανία ο HDV έχει σημαντική συμμετοχή στις χρόνιες ηπατοπάθειες τύπου Β (83,3%). Στην ΕΣΣΔ η διασπορά του HDV είναι αξιόλογη στους χρόνιους ηπατοπαθείς και διαφέρει σημαντικά μεταξύ του ευρωπαϊκού και του ασιατικού τμήματος της χώρας. Η διασπορά του HDV είναι σημαντικά υψηλότερη στο ασιατικό απ' ότι το ευρωπαϊκό τμήμα της χώρας τόσο στους ασυμπτωματικούς φορείς του HBsAg (32/257 ή 14,4% έναντι 9/274 ή 3,3%, $P < 0.001$) όσο και στα παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα τύπου Β (26/43 ή 41,3% έναντι 5/36 ή 13,9%, $p < 0,01$).

Στη χώρα μας η διασπορά του HDV σε ασυμπτωματικούς φορείς του HBsAg είναι μικρή (2,4%). Οι περιπτώσεις ταυτόχρονης HBV/HDV – λοίμωξης παρατηρούνται αποκλειστικά στο ένα τρίτο περίπου των τοξικομανών με οξεία ηπατίτιδα τύπου Β. Η HDV επιλοίμωξη αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία (48,9%) οξείας κλινικής ηπατίτιδας σε ασυμπτωματικούς φορείς του HBsAg. Σε αντίθεση με την οξεία HBV/HDV λοίμωξη, η τοξικομανία ενοχοποιείται σε ελάχιστους (3 από 22 ή 13,6%) από αυτούς τους αρρώστους. Εξάλλου, το anti-HD ανιχνεύεται στον ορό του 10,3-36,4% των αρρώστων με χρόνια HBV λοίμωξη. Αξιοσημείωτα είναι τα ευρήματα της οροθετικότητας για anti-HD σε περίπτωση πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος. Το anti-HD ανιχνεύθηκε στο 19,1% (40/207) των μελετηθέντων περιπτώσεων.

Οι τρόποι διασποράς του HDV δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Φαίνεται όμως ότι η άμεση παρεντερική χορήγηση μολυσμένου αίματος ή παραγώγων του αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο μετάδοσης και είναι υπεύθυνη για την υψηλή διασπορά του HDV στους τοξικομανείς και στους αιμορροφιλικούς που είναι φορείς του ΗβsAg και είναι υποχρεωμένοι να λαμβάνουν παράγωγα πλάσματος που παρασκευάζονται από μεγάλες δεξαμενές πλάσματος (27-100%). Αντίθετα η διασπορά του HDV είναι μηδενική ή ασήμαντη σε

αιμορροφιλικούς – φορείς που λαμβάνουν παράγοντα VIII παρασκευασμένο από πλάσμα ενός αιμοδότη ή από μικρή δεξαμενή πλάσματος.

Ο υποχρεωτικός έλεγχος του αίματος για ΗβsAg με ευαίσθητες μεθόδους παρέχει σημαντική ασφάλεια για αποφυγή της μετά από μετάγγιση ηπατίτιδας τύπου D. Ο σχετικός κίνδυνος μετά μετάγγιση HBV/HDV ηπατίτιδας προς HBV ηπατίτιδα έχει βρεθεί 1:30. Ο απόλυτος κίνδυνος μετά μετάγγιση τύπου D, σε άτομα ευαίσθητα στον HBV και στον HDV είναι αμελητέος (<1:3000 μεταγγίσεις) δεδομένου ότι η ηπατίτιδα B παρατηρείται σε λιγότερο από 1% τους μεταγγιζόμενους με αίμα αρνητικό για ΗβsAg.

Στις ενδημικές περιοχές, ο HDV φαίνεται ότι διασπείρεται με αφανή παρεντερικό τρόπο (π.χ. στενή οικογενειακή επαφή, γενετήσια επαφή), όπως ακριβώς έχει υποστηριχθεί και για τη διασπορά του HBV. Η αυξημένη συχνότητα οροθετικότητας για anti-HD στους συζύγους και τα αδέρφια HDV - θετικών φορέων του ΗβsAg συνηγορεί για την οριζόντια διασπορά του HDV. Η μικρή όμως διασπορά του HDV στους ομοφυλοφιλικούς άντρες σημαίνει ότι η επιδημιολογία του HDV δεν είναι ταυτόσημη με την επιδημιολογία του HBV²⁷.

Η λοίμωξη με τον παράγοντα δέλτα έχει μια ευρεία κατανομή ανά κόσμο, αλλά υπάρχουν δύο επιδημιολογικά μοντέλα. Στις Μεσογειακές χώρες (Β. Αφρική, Ν. Ευρώπη και Μέση Ανατολή) η δέλτα λοίμωξη είναι ενδημική ανάμεσα σε αυτούς με ηπατίτιδα Β και η νόσος μεταδίδεται κυρίως με μη διαδερμικά μέσα, ιδιαίτερα με τη στενή προσωπική επαφή. Σε μη ενδημικές περιοχές όπως οι ΗΠΑ και η Β. Ευρώπη η δέλτα λοίμωξη περιορίζεται σε άτομα που εκτίθενται συχνά σε αίμα και στα παράγωγα αίματος, κυρίως σε τοξικομανείς και αιμορροφιλικούς. Η ηπατίτιδα δέλτα μπορεί να προσβάλλει ένα πληθυσμό μέσω των τοξικομανών ή μέσω της μετανάστευσης ατόμων από ενδημικές σε μη ενδημικές περιοχές. Έτσι σχήματα μετανάστευσης πληθυσμού και ανθρώπινης συμπεριφοράς που διευκολύνουν τη διαδερμική επαφή παίζουν σπουδαίους ρόλους στην εισαγωγή και εξάπλωση της δέλτα λοίμωξης. Ευκαιριακά, η επιδημιολογία για τη μετανάστευση της ηπατίτιδας δέλτα εκφράζεται με εκρηκτικές επιδημίες βαριάς ηπατίτιδας, όπως αυτές που έχουν προκύψει στα απομονωμένα χωριά της Ν. Αμερικής και στα αστικά κέντρα στις ΗΠΑ. Τελικά τέτοιες επιδημίες ηπατίτιδας δέλτα μπορούν να γεφυρώσουν τις διαφορές μεταξύ ενδημικών και μη ενδημικών περιοχών.

Ο HDV υπολογίζεται ότι έχει μολύνει το 5% των φορέων του HbsAg σε παγκόσμιο επίπεδο. Η γεωγραφική κατανομή της HDV λοίμωξης δε φαίνεται να ακολουθεί πιστά την αντίστοιχη της HBV παρά τον κοινό τρόπο μετάδοσης των ιών και το ότι απαιτείται ο HBV για να προκληθεί HDV λοίμωξη. Ομάδες υψηλού κινδύνου για την HDV λοίμωξη είναι οι ίδιες που έχουν περιγραφεί και για την ηπατίτιδα Β. Ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά (μέχρι και 90%) anti-HDV μεταξύ HbsAg φορέων ανευρέθησαν στους χρήστες παρεντερικών ουσιών⁶.

Επιπολασμός της HDV σε παιδιά της Μακεδονίας

Ο ιός της ηπατίτιδας D (HDV) έχει αρκετά υψηλό επιπολασμό στην Ελλάδα και ανευρίσκεται σε 25% βαριών μορφών χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας Β.

Επειδή οι ελληνικές επιδημιολογικές μελέτες για την HB και την HD σε παιδιά σχολικής ηλικίας είναι περιορισμένες και αφορούν μικρό αριθμό παιδιών, θεωρήθηκε σκόπιμη (α) η διερεύνηση του επιπολασμού του HBV και HDV σε μαθητές της Μακεδονίας, (β) η συσχέτιση των δεικτών με την ηλικία, φύλο, γεωγραφική θέση και ορισμένους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες, (γ) η αξιολόγηση του πυρηνικού αντισώματος αντιHbc ως δείκτη μόλυνσης στον προαναφερόμενο πληθυσμό και (δ) η εντόπιση και ενημέρωση των χρόνιων φορέων του HbsAg.

Η διασπορά του HDV στον παιδικό πληθυσμό που εκλέχθηκε στην παρούσα εργασία είναι μηδαμινή. Στην Ελλάδα η συχνότητα της HDV επιλοίμωξης στους φορείς HbsAg που ανήκουν στο γενικό πληθυσμό είναι μικρή (2,4%), αλλά υπάρχουν κοινότητες όπως ο Αρχάγγελος Ρόδου, όπου ενδημεί²⁸.

Ο ιός της ηπατίτιδας D

Μορφολογία – Ονοματολογία

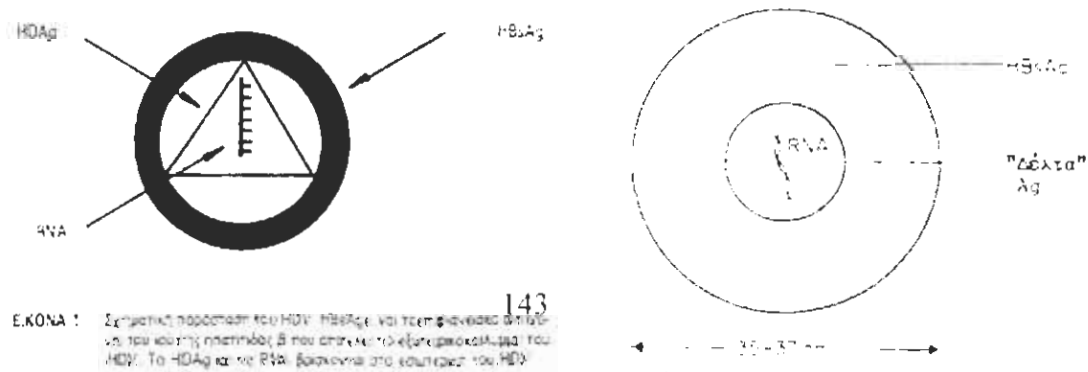
Το 1977 οι Rizzetto et al περιέγραψαν τον HDV σαν ένα καινούριο αντιγόνο, που ανιχνεύθηκε με ανοσοφθορισμό στον πυρήνα των ηπατικών κυττάρων Ιταλών αρρώστων με χρόνια ηπατίτιδα τύπου Β. το καινούριο αυτό αντιγόνο ονομάστηκε δέλτα (δ) και δεν ανιχνεύτηκε ποτέ στο ήπαρ χρόνιων ηπατοπαθών με αρνητικό επιφανειακό αντιγόνο του HBV (HbsAg). Αντίθετα

το δέλτα αντιγόνο (Hepatitis Delta Antigen, HDAg) ή το αντίσωμα προς αυτό (αντιHD) ανιχνεύτηκαν σε ένα ποσοστό χρόνιων ηπατοπαθών με θετικό HbsAg.

Ο HDV αποτελεί έναν ιδιόμορφο παράγοντα, που η παρουσία του και ο πολμός του εξαρτώνται απόλυτα από τη βοήθεια του HBV. Το μέγεθός του (28-39 nm) είναι μικρότερο από το μέγεθος των ηπατίτιδας Α, ηπατίτιδας Β παραγόντων. Έχει ανιχνευθεί στο αίμα με τη μορφή σωματιδίων. Το εξωτερικό περίβλημα των σωματιδίων αυτών είναι το HbsAg, ενώ στο εσωτερικό υπάρχουν το HDAg και το ριβονουκλεϊκό οξύ (HDV RNA). Το HDAg αποτελείται από δύο κύριες πρωτεΐνες μοριακού βάρους 27.000 και 29.000 αντίστοιχα. Το HDV RNA αποτελείται από 1678 νουκλεοτίδια (μοριακό βάρος – $0,5 \times 10^6$) διαταγμένα σε μια κυκλική έλικα που ίσως είναι φορτισμένη αρνητικά (εικ. 1). Το HDV RNA και το HDAg φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν το γενετικό υλικό και μια νουκλεοπρωτεΐνη, αντίστοιχα του HDV. Το εξωτερικό περίβλημα από HbsAg προστατεύει το HDV RNA από την υδρολυτική επίδραση της ενδογενούς ριβονουκλεάσης και ίσως βοηθάει την προσκόλληση του σωματιδίου στα ηπατικά κύτταρα.

Ο HDV αποτελεί παθογόνο παράγοντα τελείως διαφορετικό από τον HBV γιατί: (α) Το HDV RNA δεν έχει καμιά ομοιότητα με το HBV DNA ή το ριβοσωματικό (18-28S) RNA του ξενιστή. (β) Ο ενεργός πολλαπλασιασμός του HDV στο ήπαρ φαίνεται ότι καταστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών του HBV (HbsAg, HbcAg). (γ) Δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ του συστήματος HDAg/anti – HD και των συστημάτων αντιγόνου / αντισώματος του HBV. (δ) Ο τίτλος μολυσματικότητας του HDV είναι σαφώς μεγαλύτερος (10^5) από τον αντίστοιχο του HBV (Purcell et al 1983). (ε) Η πετυχημένη μετάδοση του HDV στα τρωκτικά wood-chucks, φορείς του ομώνυμου ιού ηπατίτιδας, αποκκλύπτει τη δυνατότητα και ενός άλλου Hepadna ιού να παρέχει την απαραίτητη βοήθεια για τον πολλαπλασιασμό του HDV.

Ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα (Hepatitis Delta Virus, HDV) είναι μειονεκτικός ιός, που εξαρτάται από τη βοήθεια του ιού της ηπατίτιδας Β



(Hepatitis B Virus, HBV) για τον πολλαπλασιασμό του και την πρόκληση λοίμωξης. Ο HDV έχει παγκόσμια διασπορά και η επιδημιολογία του είναι παρόμοια με την επιδημιολογία του HBV. Η HDV – λοίμωξη συνήθως συνοδεύεται από κλινική νόσηση. Η πορεία όμως της HDV – λοίμωξης εξαρτάται από το αν πρόκειται για ταυτόχρονη λοίμωξη από τον HBV και τον HDV ή για επιλοίμωξη χρόνιου φορέα του HBV. Η οξεία ταυτόχρονη HBV/HDV – λοίμωξη παρατηρείται κυρίως σε άτομα με συχνή παρεντερική έκθεση, π.χ. τοξικομανείς. Η κλινική έκφραση αυτών των ταυτόχρονων λοιμώξεων κυμαίνεται από αφανή HDV – λοίμωξη μέχρι κεραυνοβόλο, συνήθως θανατηφόρο, ηπατίτιδα. Η ίαση αποτελεί τη συνήθη εξέλιξη αυτών των ταυτόχρονων HBV/HDV – λοιμώξεων. Η HDV – επιλοίμωξη των φορέων του HbsAg συνήθως χαρακτηρίζεται από βαρύτερη οξεία νόσηση και έχει πιο σοβαρά επακόλουθα. Η κλινική έκφραση της HDV – λοίμωξης εξαρτάται από το στάδιο της χρόνιας HBV – λοίμωξης. Η χρόνια ηπατίτιδα τύπου D είναι συνήθως μια γρήγορα εξελισσόμενη ηπατοπάθεια, που δεν απαντά στη συνήθη ανασοκατασταλτική θεραπεία.²⁷

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	D
Ιός	HDV
οικογένεια	Ελλειμματικός
Μέγεθος	
Γένος	
Μήκος	
Οξεία θνητότητα (%)	2-20
Χρονιότητα	2-70%
Μετάδοση	Παρεντερική σεξουαλική
Αντιγόνα	HDV-Ag
Αντισώματα	
Ιικοί δείκτες	HDV RNA

Λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας HDV

Επειδή ο HDV δεν μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς την παρουσία του HBV, η λοίμωξη από αυτόν μπορεί να γίνει μόνο ως συνλοίμωξη (ταυτόχρονη

μόλυνση από HBV & HDV) ή ως επιλοίμωξη (μόλυνση από HDV σε φορείς του HbsAg). Το ενδιαφέρον είναι ότι η ανάπτυξη του στον οργανισμό συνδυάζεται με αναστολή του πολλαπλασιασμού του HBV.

Ο τρόπος της λοίμωξης καθορίζει την κλινική εικόνα και την πορεία της οξείας ηπατίτιδας D.⁹

Η HDV – λοίμωξη συνήθως προκαλεί κλινικά έκδηλη νόσηση. Η πορεία, όμως της HDV – λοίμωξης εξαρτάται από το αν πρόκειται για οξεία ταυτόχρονη λοίμωξη με τον HBV σε ευαίσθητα άτομα ή για επιλοίμωξη φορέων του HbsAg. Άτομα άνοσα στον HBV (anti – HBs και /ή anti – HBc θετικά) προστατεύονται από τον HDV, όπως αποκαλύπτουν πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες²⁷.

Οξεία ταυτόχρονη HBV/HDV – λοίμωξη

Συνλοίμωξη (σχήμα I, II). Όταν υπάρχει συνλοίμωξη, η κλινική εικόνα δεν διαφέρει από εκείνη της οξείας ηπατίτιδας B. Κατά κανόνα δεν εξελίσσεται σε χρόνια μορφή και μετά από την αποδρομή της τα άτομα αποκτούν ανοσία προς τον HBV όσο και προς τον HDV. Σπάνια μπορεί να εκδηλωθεί ως κεραυνοβόλος ηπατίτιδα.

Η διάγνωση της συνλοίμωξης βασίζεται στη σύγχρονη ανεύρεση anti – HDV σε προοδευτικά αυξανόμενους τίτλους και IgM τύπου anti – HBc.

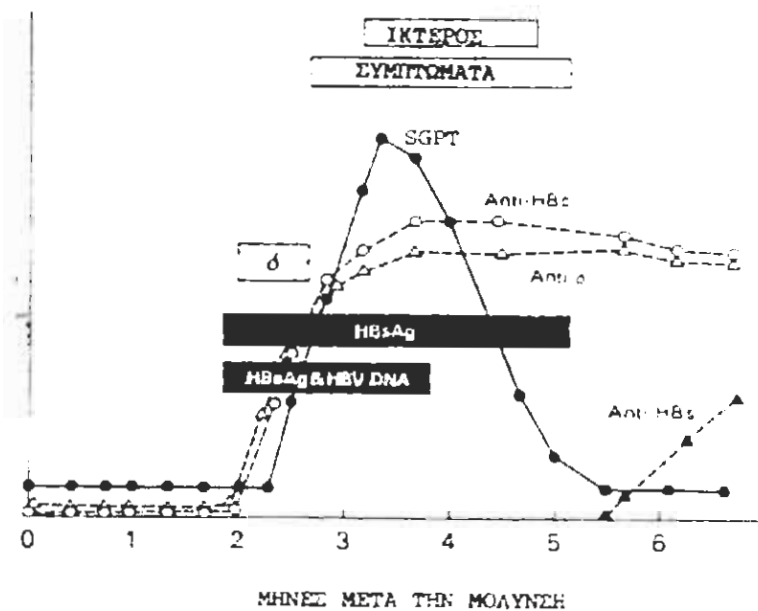
Anti – HDV ανευρίσκονται επίσης και σε χρόνια HD. Στην περίπτωση όμως αυτή ο τίτλος είναι πολύ υψηλότερος από ότι στην οξεία HD και παραμένει σταθερός. Τέλος η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D μπορεί να επιβεβαιωθεί και με την ανίχνευση του ιού στο ηπατικό κύτταρο ή ακόμα και στον ορό όπου όμως ανευρίσκεται για βραχύ χρονικό διάστημα.⁹

Η οξεία HBV/HDV – λοίμωξη μπορεί να είναι είτε αφανής, συνοδευόμενη από παροδική οροθετικότητα για IgM αντίσωμα προς το HDAg (IgM anti – HD) είτε να εκδηλωθεί με κεραυνοβόλο, συχνά θανατηφόρο, μορφή. Η κλινική έκφραση της HBV/HDV – λοίμωξης εξαρτάται από τον αριθμό των ηπατικών κυττάρων που είναι ταυτόχρονα μολυσμένα και από τους δύο ιούς. Η κλινική εικόνα του HBV/HDV – λοίμωξης συνήθως μοιάζει με την αντίστοιχη της οξείας ηπατίτιδας τύπου B.

Διφασική ηπατίτιδα (η δεύτερη φάση 2-6 εβδομάδες μετά την πρώτη εκδήλωση της νόσου) παρατηρείται με διπλάσια συχνότητα στις περιπτώσεις οξείας HBV/HDV – λοίμωξης απ' ό,τι στις περιπτώσεις οξείας HBV λοίμωξης κυρίως στους τοξικομανείς. Η πρώτη φάση της διφασικής ηπατίτιδας οφείλεται στον HDV, που «εκμεταλλεύεται» τη βοήθεια που του παρέχει ο HBV. Μετά την κάθαρση των ηπατικών κυττάρων που ήταν μολυσμένα από τον HDV, ο πολλαπλασιασμός του HBV ολοκληρώνεται και προκαλεί τη δεύτερη φάση, που αντιστοιχεί στην κάθαρση των ηπατικών κυττάρων που είναι μολυσμένα από τον HBV. Αν η δεύτερη φάση είναι πολύ κοντά στην πρώτη φάση, μπορεί να προκληθεί εκτεταμένη ηπατοκυτταρική νέκρωση με επακόλουθο θανατηφόρο κεραυνοβόλο ηπατίτιδα (KH). Σπανιότερα, 2-3 μήνες μετά την πρώτη φάση της οξείας ηπατίτιδας παρατηρείται υποτροπή της νόσου και συνήθως είναι κλινικά ήπια. Στις περιπτώσεις αυτές η πρώτη φάση της οξείας ηπατίτιδας οφείλεται σε παρατεταμένο επεισόδιο οξείας HBV λοίμωξης, με συνέπεια την επιβίωση του HDV. Η υποτροπή οφείλεται στον HDV και χαρακτηρίζεται αρχικά από εμφάνιση του HDAg στον ορό ακολουθούμενη από ορομετατροπή σε anti-HD.

Η συμβολή της οξείας HBV/HDV λοίμωξης στην εμφάνιση KH αποτελεί θέμα αντικρουόμενων ευρημάτων. Ευρήματα από τις ΗΠΑ και την Ιταλία υποστηρίζουν τη σημαντική συμβολή του HDV στην εμφάνιση KH. Αντίθετα ο HDV δεν έχει καμιά ουσιαστική συμμετοχή στην αιτιολογία της KH στη χώρα μας και στη Βουλγαρία (πιν.1). Η συνεργική δράση των δύο ιών φαίνεται ότι είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση KH.

Το HDAg συνήθως ανιχνεύεται στον ορό στη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας από την έναρξη της νόσου και εξαφανίζεται γρήγορα μέσα σε 6-10 ημέρες. Η εξαφάνιση του HDAg συνήθως ακολουθείται από την παροδική εμφάνιση του igM anti-HD. Η οροθετικότητα για igM anti-HD είναι βραχεία με μέση διάρκεια τριών εβδομάδων (όρια: 2-11 εβδομάδες). Την εξαφάνιση του igM anti-HD μπορεί να ακολουθήσει η ανίχνευση του ολικού anti-HD συνήθως 8-9 εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου στο 50% περίπου των περιπτώσεων. Η παροδική ανίχνευση ή η απουσία του anti-HD από τον ορό εμποδίζει την ακριβή εκτίμηση της διασποράς του HDV.

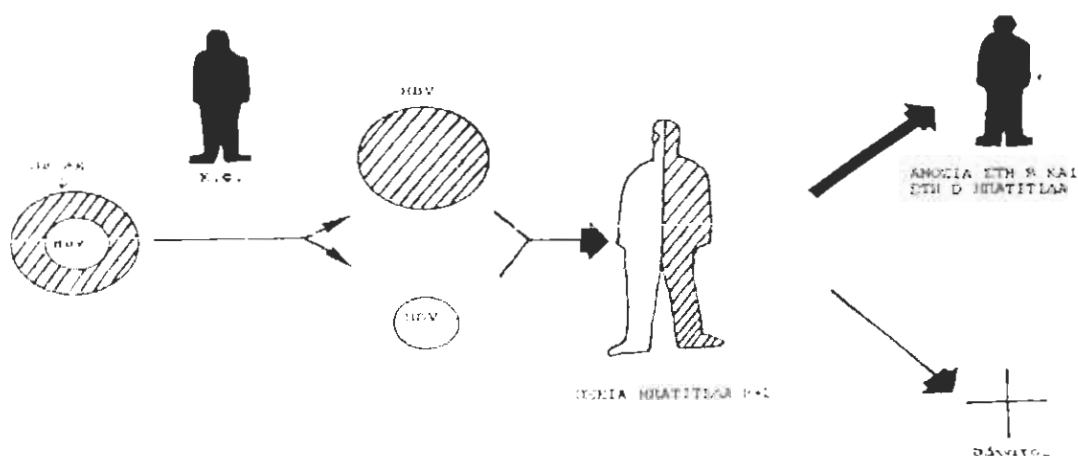


Σχήμα II Ορολογικοί δείκτες σε οξεία ηπατίτιδα B+D

Η οξεία HBV/HDV λοίμωξη συνήθως είναι παροδική και ιάται αφ' εαυτής (self-limiting). Δε συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης χρόνιας ηπατοπάθειας τύπου B και D ακόμα και σε περιπτώσεις ΚΗ που επιζούν²⁷.

Επιλοίμωξη από HDV (σχήμα III): ο δεύτερος τρόπος μόλυνσης είναι η επιλοίμωξη. Σε αυτή την περίπτωση ο HDV προσβάλλει άτομα που είναι ήδη φορείς του ΗβsΑg με συνέπεια τον άμεσο και ταχύ αναδιπλασιασμό του. Συνήθως αυτό έχει ως αποτέλεσμα οξεία ηπατίτιδα βαριάς μορφής. Η επιλοίμωξη από HDV φαίνεται να ευθύνεται για το 2-20% της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με θετικό ΗβsΑg παγκοσμίως.

Συνήθως μετά από επιλοίμωξη με HDV τα άτομα γίνονται χρόνια φορείς και των δύο ιών και καταλήγουν σε χρόνια ηπατίτιδα D που είναι συχνότερη,



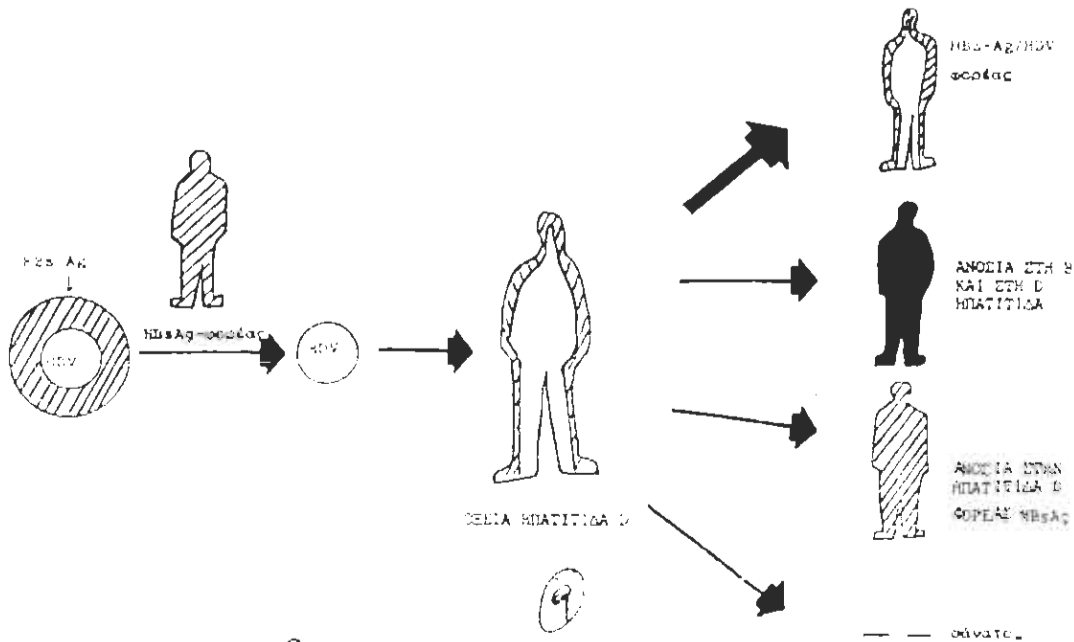
όταν το anti-Hbe είναι θετικό. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών μετά από την επιλοίμωξη κατορθώνουν να απομακρύνουν τόσο τον HBV όσο και τον HDV και να αναπτύξουν ανοσία και για τους δύο, ενώ ένα άλλο ποσοστό

αναπτύσσουν ανοσία μόνο έναντι του HDV και παραμένουν φορείς του ΗβsAg.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας στους ασθενείς αυτούς εξαρτώνται από το βαθμό της βλάβης που έχει προκαλέσει ο HBV. Γενικά πάντως η πρόγνωση είναι κακή και συνήθως τα άτομα αυε τ καταλήγουν ταχέως σε κίρρωση. Σύμφωνα με μια μελέτη από την Ιταλία οι 20 από 22 ασθενείς με θετικό ΗβsAg εμφάνισαν κίρρωση ένα χρόνο μετά από επιλοίμωξη με HDV.

Οι ορολογικοί δείκτες σε επιλοίμωξη από HDV παρουσιάζονται στο σχήμα IV. Η απουσία IgM anti-HBc στον ορό ασθενούς με θετικό ΗβsAg και κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας ταυτόχρονα με την ανεύρεση anti-HDV σε προοδευτικά αυξανόμενο τίτλο επικυρώνει τη διάγνωση της επιλοίμωξης από τον ιό D⁹.

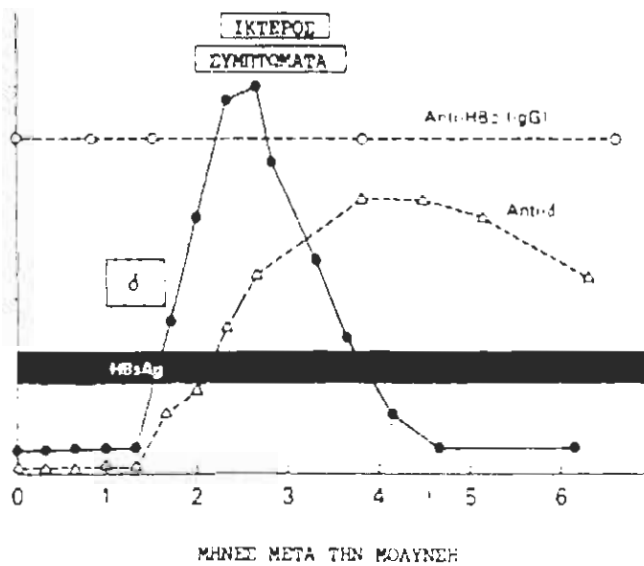
Η HDV – επιλοίμωξη συνήθως προκαλεί βαρύτερη νόσηση, συνοδεύεται από σοβαρότερα επακόλουθα απ' ότι η οξεία HBV/HDV λοίμωξη και αποτελεί



Σχήμα IIII (20) Επιλοίμωξη

τη μοναδική σχεδόν αιτία ανάπτυξης χρόνιας τύπου D ηπατίτιδας. Όλα σχεδόν τα ηπατικά κύτταρα είναι μολυσμένα από τον HBV και παρέχουν γόνιμο έδαφος για γρήγορο πολλαπλασιασμό και διασπορά του HDV. Η HDV επιλοίμωξη συνήθως είναι εκτεταμένη και εκδηλώνεται σαν βαριά οξεία ηπατίτιδα. Η κλινική όμως έκφραση της HDV επιλοίμωξης εξαρτάται σε ένα βαθμό και από το στάδιο της προϋπάρχουσας χρόνιας HBV λοίμωξης. Στους

ασυμπτωματικούς φορείς του ΗβsAg που συνήθως είναι οροθετικοί για αντίσωμα προς το αντιγόνο e (anti- Hbe), μπορεί να παρατηρηθεί οξεία ΗβsAg θετική ηπατίτιδα, που μιμείται την κλασική ηπατίτιδα τύπου Β εκτός από την απουσία του IgM anti-HBc από τον ορό. Η νόσηση είναι συχνά βαριά και έχει θεωρηθεί υπεύθυνη για ένα αξιόλογο ποσοστό περιπτώσεων ΚΗ σε φορείς του ΗβsAg στην Ιταλία, τις ΗΠΑ και άλλες χώρες της Β. Ευρώπης, αλλά όχι στη χώρα μας (πιν.2). αν και η HDV – επιλοίμωξη αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία οξείας κλινικής ηπατίτιδας σε ασυμπτωματικούς φορείς του ΗβsAg στη χώρα μας, η ΚΗ παρατηρείται σπάνια (3,4%).



Σχήμα IV Οξεία HDV σε χρόνια ΗΒsAg φορέα

9

Αντίθετα στους αρρώστους με ενεργό ΗΒV λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από την παρουσία του αντιγόνου e (HbeAg) και του ΗΒV DNA στον ορό, παρατηρείται συνήθως βαριά οξεία ηπατίτιδα και γρήγορη επιδείνωση της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Μερικές περιπτώσεις μπορούν πραγματικά να ακολουθηθούν από

παρόξυνση της χρόνιας ΗΒV λοίμωξης.

Η ΗDV επιλοίμωξη μπορεί να είναι υποκλινική ή ασυμπτωματική, όπως αποκαλύπτεται από την παρουσία του anti-HD στον ορό ενός σημαντικού ποσοστού ασυμπτωματικών φορέων του ΗβsAg με ιστολογικά τεκμηριωμένη σοβαρή ηπατοπάθεια. Η συνεχιζόμενη παρακολούθηση των κατοίκων μιας κοινότητας της Ρόδου, όπου ενδημεί ο ΗDV αποκαλύπτει ότι τα 3/4 των ΗDV θετικών φορέων του ΗβsAg είναι ασυμπτωματικοί. Σπανιότερα, είναι δυνατόν η ΗDV επιλοίμωξη να είναι παροδική και να παραμένει μόνο η χρόνια ΗΒs αντιγοναιμία ή να προκαλέσει κάθαρση του ΗβsAg και παραγωγή anti-HBs.

Το HDAg σπάνια ανιχνεύεται στον ορό, παρόλο που παραμένει στο ήπαρ των φορέων του ΗβsAg με HDV επιλοίμωξη. Η ορολογική τεκμηρίωση της διάγνωσης της HDV βασίζεται στην πρώιμη ανίχνευση του IgM anti-HD και του ολικού anti-HD. Το IgM anti-HD παραμένει θετικό σε υψηλό τίτλο ($>10^3$) και συνδυάζεται με μέτριο ($<10^3$) ή υψηλό ($>10^4$) τίτλο του anti-HD σε αρρώστους με χρόνια ενεργό τύπου D ηπατοπάθεια. Οι διακυμάνσεις του τίτλου IgM anti-HD συσχετίζονται θετικά με τη δραστηριότητα της νόσου. Αντίθετα το IgM anti-HD δεν ανιχνεύεται ή ανιχνεύεται σε χαμηλό τίτλο ($<10^3$) μαζί με χαμηλό ($<10^2$) ή μέτριο ($<10^3$) τίτλο ολικού anti-HD σε αρρώστους με παρελθούσα HDV επιλοίμωξη. Το HDV RNA ανιχνεύεται στον ορό στο 60% περίπου των φορέων του ΗβsAg με οξεία ή χρόνια HDV επιλοίμωξη. Η οροθετικότητα για HDV RNA συσχετίζεται αρνητικά με τη βαρύτητα της χρόνιας ηπατοπάθειας (χρόνια ενεργός ηπατίτιδα 94,4%, ενεργός κίρρωση 54,2%, ανενεργός κίρρωση 14,2%). Η οροθετικότητα για HBV DNA ελαττώνεται θεαματικά με την εγκατάσταση της HDV επιλοίμωξης (οξεία HDV επιλοίμωξη 68%, χρόνια HDV επιλοίμωξη 4%)²⁷.

Ορολογική προσέγγιση της HDV

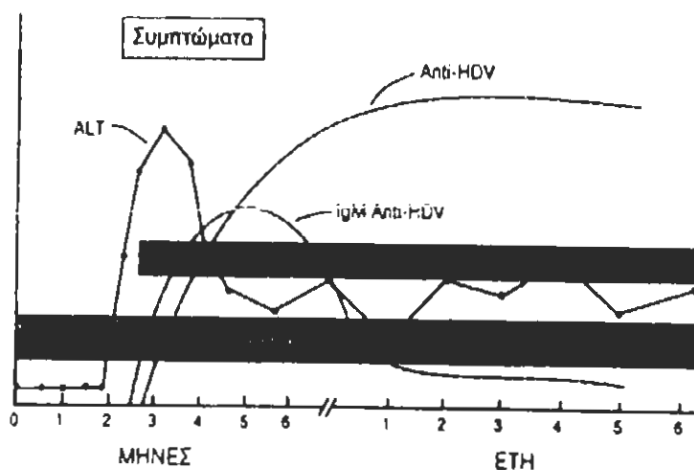
Η πλειοψηφία των ασθενών με συλλοίμωξη B και D απαλλάσσεται συγχρόνως, καθαρίζουν, και από τους δύο ιούς και δεν προχωρεί σε χρόνια λοίμωξη, σε αντίθεση με τους ασθενείς με επιλοίμωξη D που αναπτύσσουν χρόνια D λοίμωξη. Υπάρχουν σήμερα διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης του αντιγόνου του ιού του D (HDV αντιγόνο) στον ορό και στο ήπαρ, του αντισώματος στον ορό και του RNA του ιού (HDV – RNA) στον ορό και στο ήπαρ.

Αντιγόνο HDV. Ανιχνεύεται με τις συνηθείς μεθόδους στον ορό παροδικά, στο τέλος της περιόδου επώασης της οξείας D ηπατίτιδας και περιστασιακά στην έναρξη των συμπτωμάτων, αλλά ουδέποτε στη χρόνια λοίμωξη. Ως εκ τούτου η αναζήτηση του αντιγόνου HDV τόσο στη χρόνια όσο και στη οξεία λοίμωξη με τις τεχνικές αυτές δεν είναι σκόπιμη. Αντίθετα Western blotting μέθοδοι ανιχνεύουν HDV αντιγόνο στον ορό ασθενών με χρόνια D ηπατοπάθεια και μπορούν να εκτιμήσουν μεταβολές του τίτλου του με αντιική θεραπεία. Η παρουσία του αντιγόνου HDV στον πυρήνα των

προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων ασθενών με χρόνια D ηπατίτιδα όπως ανιχνεύεται με μεθόδους ανοσοφθορισμού και ανοσοϋπεροξειδάσης, αποτελεί τον ασφαλέστερο τρόπο διάγνωσης χρόνιας λοίμωξης D.

AntiHDV. Ανιχνεύεται στον ορό με τις συνήθεις μεθόδους, EIAs και RIAs αργά στο τέλος οξείας ηπατίτιδας D και σπάνια με την έναρξη των συμπτωμάτων. Για το λόγο αυτό η ορολογική διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D είναι συχνά μη ικανοποιητική και απαιτεί συχνά έλεγχο δειγμάτων στην οξεία φάση και στην ανάρρωση. Εξ άλλου αδυναμία των μεθόδων για διαχωρισμό IgM και IgG κλασμάτων AntiHDV δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας D. Είναι γνωστό ότι στην επιλοίμωξη D όπου οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη D, οι τίτλοι AntiHDV είναι πολύ υψηλοί. Έτσι υψηλοί τίτλοι AntiHDV είναι ενδεικτικοί χρόνιας ηπατίτιδας D. Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες μέθοδοι ανίχνευσης IgM AntiHDV αποτελούν αξιόπιστους δείκτες οξείας ηπατίτιδας D, ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων της αντιικής θεραπείας.

HDV – RNA. Το RNA του ιού D μπορεί να ανιχνευτεί με μεθόδους μοριακού υβριδισμού στον ορό μολυσμένων ατόμων και αποτελεί δείκτη ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού και μέθοδο εκτίμησης των αποτελεσμάτων της αντιικής θεραπείας. Με in situ υβριδισμό του HDV RNA μπορεί να ανιχνευτεί στο ήπαρ και είναι ίσως η πιο άμεση και ευαίσθητη μέθοδος εκτίμησης του ενεργού πολλαπλασιασμού HDV.



Οξεία HDV ηπατίτιδα σε χρόνο φορέα HBsAg και μετάπτωση σε χρονιότητα

σε χρόνια ιοφορία HBV⁶.

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D τίθεται σε ασθενή με κλινικές εκδηλώσεις οξείας ηπατίτιδας και παρουσία IgM antiHBc συνηγορεί υπέρ της συλλοίμωξης HBV και HDV ενώ η απουσία του IgM antiHBc υπερε της επιλοίμωξης HDV

Οροεπιδημιολογικές παρατηρήσεις

Το 1983, μελετώντας τις κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της χρόνιας HDV λοίμωξης στην κοινότητα Αρχάγγελου της Ρόδου, όπου ενδημεί από χρόνια, διαπιστώσαμε ότι σημαντική αναλογία ασθενών είχε σταθερά φυσιολογικές τρανσαμινάσες και τελείως αρνητική κλινική εικόνα. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος σε αρκετούς ασθενείς έδειξε ήπιες γενικά αλλοιώσεις του τύπου της χρόνιας επιμένουσας ηπατίτιδας ή μη ειδικές αντιδραστικές μεταβολές. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν τα επόμενα χρόνια και από άλλες ερευνητικές ομάδες δημιουργώντας έτσι αμφιβολίες για την ορθότητα της κλασικής αντίληψης ότι ο ιός της ηπατίτιδας D είναι κυτταροπαθογόνος. Σήμερα θεωρείται πιθανόν ότι η χρόνια HDV λοίμωξη με ενεργό ηπατική νόσο αποτελεί την ορατή πλευρά του παγόβουνου (2/5), ενώ η βυθισμένη βάση του (3/5) αποτελείται κυρίως από υποκλινικές περιπτώσεις με ήπιες ή μηδαμινές αλλοιώσεις του ήπατος. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε πρόσφατα από παρατηρήσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, στους οποίους διαπιστώθηκε μόλυνση του ηπατικού μοσχεύματος από τον HDV ενώ οι αμινοτρανσφεράσες και η ιστολογική εικόνα του ήπατος είχαν διατηρηθεί φυσιολογικές.

Κλινική και εργαστηριακή εικόνα της HDV

Η ανενεργός χρόνια HDV λοίμωξη κυμαίνεται σε συχνότητα μεταξύ του συνόλου των HDV λοιμώξεων σε ποσοστό 25-60%. Στην κοινότητα του Αρχάγγελου το 76% των αντι- HD θετικών ατόμων ήταν τελείως ασυμπτωματικά από κλινικής πλευράς. Μετά από λεπτομερειακή μελέτη και παρακολούθηση 60% κατετάγησαν στην ομάδα των ασυμπτωματικών «υγιών» φορέων του HDV με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και ήπαρ φυσιολογικό ή με ήπιες μόνο αλλοιώσεις.

Στην υποκλινική αυτή ομάδα της χρόνιας HDV λοίμωξης, η σχέση ανδρών/γυναικών είναι πολύ χαμηλότερη και η ηλικία σαφώς μικρότερη συγκριτικά με εκείνη των ασθενών με ενεργό ηπατική νόσο από HDV. Προστατευτική επίδραση του γυναικείου φύλου στην έκβαση της χρόνιας

λοίμωξης και στην ανάπτυξη ηπατικής βλάβης πρέπει να θεωρηθεί πολύ πιθανή, τόσο στην περίπτωση της HBV όσο και της HDV λοίμωξης. Είναι επίσης ενδεχόμενο ότι ορισμένοι ασθενείς παρά την έλλειψη κλινικών εκδηλώσεων και τις φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες έχουν φλεγμονώδες διηθήσεις στο ήπαρ και ηπατοκυτταρικές αλλοιώσεις που μπορεί να εξελίσσονται προοδευτικά, αν και με βραδύ ρυθμό, και να καταλήγουν με τα χρόνια σε κίρρωση, ακόμα και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η διαπίστωση αξιόλογης υπερ-γ-σφαιριναιμίας σε σημαντική αναλογία περιπτώσεων HDV λοίμωξης με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες καθώς και υπερσπληνισμού με την εικόνα συνδρόμου Banti σε αντι-HD θετικούς ασθενείς, συνηγορεί με την πιθανότητα αυτή²⁹.

Η χρόνια HDV λοίμωξη εμφανίζεται ως προοδευτικά εξελισσόμενη χρόνια ηπατίτιδα με ιστολογική εικόνα σοβαρής νόσου ή ακόμα και κίρρωσης. Συνήθως οι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλούς τίτλους αναδιπλασιασμού του ιού B και είναι αντι-HBe θετικοί. Ο έλεγχος των φορέων HbsAg για την παρουσία αντι- HDV έδειξε το υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των αιμορροφιλικών και των χρηστών ναρκωτικών ουσιών. Το ποσοστό μετάπτωσης σε χρονιότητα κατά τη συνλοίμωξη είναι μικρότερο του 10%, επειδή οι περισσότερες περιπτώσεις HBV λοίμωξης στους ενήλικες είναι αυτοπεριοριζόμενες και ο HDV δεν προκαλεί λοίμωξη μετά την απομάκρυνση του HbsAg. Αντιθέτως σε περιπτώσεις επιλοίμωξης η μετάπτωση σε χρονιότητα αποτελεί τον κανόνα και σε αυτές μάλιστα τις περιπτώσεις η εξέλιξη του αρρώστου είναι βαρύτερη από ότι στη χρόνια ηπατίτιδα B⁶.

Μέχρι το 1984, ήταν γενικώς παραδεκτό ότι η χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας δέλτα συνοδεύεται πάντοτε από ιστολογικές αλλοιώσεις ενεργού ηπατίτιδας. Περιπτώσεις «υγιών» ή ασυμπτωματικών φορέων του HDV δεν είχαν περιγραφεί. Η πρώτη διαπίστωση κλινικώς και εργαστηριακώς λανθάνουσας χρόνιας HDV λοίμωξης έγινε το 1983 και ανακοινώθηκε στο Παγκόσμιο Συμπόσιο για την Ιογενή Ηπατίτιδα στο San Francisco

Η πιθανότητα μεταλλαγής του HDV με ανάπτυξη στελέχους μικρής κυτταροπαθογόνου δράσης έχει εξετασθεί πριν από λίγα χρόνια με βάση τα ευρήματα της κοινότητας του Αρχάγγελου. Με αυτή την άποψη συνηγορεί η μακροχρόνια ενδημικότητα του HDV στην κοινότητα αυτή. Πειραματικές παρατηρήσεις σε χιμπατζήδες δείχνουν ότι μετά από επανειλημμένα

περάσματα του HDV γίνεται προσαρμογή του ιού και μεταβολή της κυτταροπαθογόνου δράσης του. Προς την κατεύθυνση της μελέτης πιθανών γενετικών μεταλλαγών του HDV γίνεται ερευνητική προσπάθεια από την ομάδα μας σε συνεργασία με κέντρα μοριακής βιολογίας του εξωτερικού. Η έρευνα αυτή περιλαμβάνει και τη γενετική ανάλυση του HBV στελεχών στους ίδιους ασθενείς, δεδομένου ότι η βοηθητική λειτουργία του HBV μπορεί να επηρεάζει σημαντικά τους παθογενετικούς και ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς ηπατοκυτταρικής βλάβης²⁹.

Θεραπεία – προφύλαξη

Στη χρόνια ηπατίτιδα D η χορήγηση α-IPN σε δόσεις 5-10 MU τρεις φορές εβδομαδιαίως, υποδορίως, για 6 μήνες προκαλεί πτώση των τρανσαμινασών και εξαφάνιση του HDV-RNA σε ποσοστό 50%. Με τη διακοπή όμως του φαρμάκου η πλειονότητα των ασθενών (80-90%) που ανταποκρίθηκαν, θα υποτροπιάσει⁶.

Τα αποτελέσματα της χορήγησης είτε κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης είτε λεβαμιζόλης στη χρόνια ηπατίτιδα τύπου D ήταν απογοητευτικά. Η αποτυχία των θεραπευτικών αυτών σχημάτων και η κακή πρόγνωση της νόσου, ώθησαν τους ερευνητές να χρησιμοποιήσουν τις ιντερφερόνες. Οι ιντερφερόνες παρουσιάζουν αντι-ιική, ανοσορυθμιστική δράση και αυξάνουν τη δραστηριότητα των T - κυτταροτοξικών κυττάρων, των μακροφάγων και των NK κυττάρων. Οι πρώτες μελέτες χορήγησης συνθετικής α-ιντερφερόνης έδειξαν ότι: (α) Η ιντερφερόνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του HDV . (β) Η φλεγμονώδης όμως νέκρωση των ηπατικών κυττάρων μπορεί να συνεχίζεται και ίσως οφείλεται σε επιλοίμωξη από άλλους ιούς ή σε δευτερογενή αυτοάνοσα φαινόμενα.

Η ενεργητική ανοσοπροφύλαξη κατά του HBV αποτελεί τη μοναδική προφύλαξη από τον HDV. Δεν υπάρχει ειδικό εμβόλιο κατά του HDV ώστε να προφυλαχθούν οι φορείς του HBsAg. Ίσως ο έλεγχος του αίματος και των παραγώγων του για anti-HD μπορεί να προφυλάξει τους φορείς του HBsAg από την HDV-επιλοίμωξη σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η χορήγησή τους²⁷.

Μόνη προφύλαξη είναι ο εμβολιασμός για την HB. Για τους φορείς του

HBV δεν υπάρχει τρόπος προφυλάξεως²⁹.

Μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας D

Ο ιός D είναι ένας ελλειπής RNA ιός ο οποίος μπορεί να προκαλέσει ηπατίτιδα μόνο παρουσία HbsAg. Η ηπατίτιδα D μπορεί να συμβεί είτε ως επιλοίμωξη σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα B, είτε ως οξεία συλλοίμωξη με HBV.

Στην οξεία HBV και HDV συλλοίμωξη, η κλινική εικόνα είναι αυτή της οξείας ηπατίτιδας B, αν και μερικές φορές μπορεί να συμβεί κεραυνοβόλος ηπατίτιδα. Στην HDV – επιλοίμωξη, η προϋπάρχουσα χρόνια ηπατίτιδα B επιδεινώνεται, με αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή ταχύτερη πρόοδος της νόσου σε κίρρωση.

Υπάρχουν στη βιβλιογραφία αρκετές αναφορές σχετικά με τον κίνδυνο επαναμόλυνσης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση ήπατος για μεθηπατηδική δέλτα κίρρωση. Από αυτές προκύπτει ότι η HDV λοίμωξη υποτροπιάζει στο μόσχευμα στο 70-100% των περιπτώσεων.

Σε μια προοπτική μελέτη, μελετήθηκαν με ορολογικές εξετάσεις 21 HBsAg(+) και ,αντι-HDV(+) ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Από αυτούς:

- Οι 5 (24%) δεν εμφάνισαν HBV/HDV επαναμόλυνση
- Οι 5 (24%) εμφάνισαν υποτροπή του HDV, χωρίς κανένα σημείο επανενεργοποίησης του HBV και χωρίς ηπατίτιδα (κλινικά ή βιοχημικά)
- Οι 11 (52%) επαναμολύνθηκαν με HDV αρχικά χωρίς σημεία ενεργοποίησής του HBV και χωρίς κλινικές ή βιοχημικές ενδείξεις ηπατίτιδας. Η υποτροπή της ηπατίτιδας σημειώθηκε 3-8 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (μέσος όρος 6 μήνες) και ακολούθησε την επανενεργοποίηση του HBV.

Οι συγγραφείς της ανωτέρω μελέτης, συνοψίζοντας, αναφέρουν ότι ο HDV, για να αναπτυχθεί, εξαρτάται από την παρουσία του HBV και ότι ίσως μόνος του δεν είναι καταστρεπτικός για το μόσχευμα.

Η εξέλιξη της διπλής (HBV/HDV) επαναμόλυνσης είναι διαφορετική από

την υποτροπή μόνο του HBV. Η κλινική πορεία της νόσου είναι λιγότερο σοβαρή και λιγότεροι ασθενείς αναπτύσσουν κίρρωση. Φαίνεται ότι η σύγχρονη HBV/HDV – λοίμωξη σχετίζεται με χαμηλό πολλαπλασιασμό του HBV, δηλαδή η παρουσία του HDV δρα ανασταλτικά στον πολλαπλασιασμό του HBV.

Συμπερασματικά, η HDV-λοίμωξη υποτροπιάζει στο 70-100% των ασθενών που υφίστανται μεταμόσχευση για μεθηπατιδική δέλτα κίρρωση, αλλά ηπατίτιδα (κλινικά και βιοχημικά) αναπτύσσεται μόνο παρουσία επανεργοποίησης του HBV¹⁰.

Πρόγνωση της HDV

Οι συνηθέστερες ιστολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο 80-94% των περιπτώσεων χρόνιας HDV λοίμωξης είναι η χρόνια ενεργός ηπατίτιδα και η κίρρωση. Η συχνότητα του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος βρέθηκε μικρή σε όλες τις μελέτες εκτός από δύο.

Η HDV-επιλοίμωξη φαίνεται ότι επιταχύνει την κλινική πορεία της χρόνιας ηπατοπάθειας και ο θάνατος επέρχεται πριν προλάβει να αναπτυχθεί καρκίνος. Η παρουσία χαμηλού μόνο τίτλου anti-HD στον ορό αρρώστων με πρωτοπαθή καρκίνο ήπατος συνηγορεί για αποδραμούσα-παρελθούσα HDV-λοίμωξη

Η σημαντική επιτάχυνση της εξέλιξης της χρόνιας ηπατοπάθειας φαίνεται ότι οφείλεται στην άμεση κυτταροπαθογόνο δράση του HDV. Προοπτική παρακολούθηση (2-6 χρόνια) 101 ενήλικων αρρώστων με παρουσία του HDAg στο ήπαρ αποκάλυψε ότι το 12,8% των αρρώστων πέθανε από κίρρωση και στο 41,3 % των αρρώστων με αρχική διάγνωση χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας αναπτύχθηκε κίρρωση. Σε ένα μικρό ποσοστό αρρώστων (< 15%) με HDV-επιλοίμωξη η ανάπτυξη κίρρωσης είναι ταχύτερη και επέρχεται σε χρονικό διάστημα μικρότερο του έτους. Η χρόνια ηπατίτιδα τύπου D αποτελεί την κυριότερη αιτία κίρρωσης του ήπατος σε άτομα ηλικίας 30-40 ετών. Μια αναδρομική και δύο προοπτικές μελέτες 664 συνολικά παιδιών με χρόνια ηπατίτιδα τύπου Β αποκάλυψαν ότι η επίπτωση της HDV-επιλοίμωξης ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά που είχαν κίρρωση (30-44%). Κατά τη διάρκεια της προοπτικής παρακολούθησης, επιδείνωση της χρόνιας

ηπατοπάθειας παρατηρήθηκε συχνότερα στα HDV θετικά απ' ό,τι στα HDV αρνητικά παιδιά (38% έναντι 7%) ή σχεδόν αποκλειστικά στα HDV θετικά παιδιά.

Οι επιδημίες HDV ηπατίτιδας στους γουερα Indians της Βενεζουέλας (Hadler et al 1984) και στο Bangui της Δημοκρατίας της Κεντρικής Αφρικής συνοδεύτηκαν από υψηλή θνητότητα (17-70%) και υψηλή συχνότητα (68%) εγκατάστασης γρήγορα εξελισσόμενης χρόνιας ηπατοπάθειας²⁷.

Δέλτα ηπατίτιδα και κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

Πρόσφατη παγκόσμια κλινικο-επιδημιολογική διερεύνηση της συμβολής του ιού της ηπατίτιδας δέλτα (HDV) στην πρόκληση κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (ΚΗΑ) αποκάλυψε ασήμαντη συμμετοχή του στη χώρα μας (6%) και σχετικά υψηλή στην Ιταλία και στις ΗΠΑ (25%). Για την ακριβή, όμως, εκτίμηση της διασποράς του HDV απαιτείται έλεγχος σειράς δειγμάτων ορού. Μελετήθηκε η παρουσία ορολογικών ενδείξεων HDV-λοιμώξεως σε 229 δείγματα ορού που συλλέχτηκαν από 25 ενήλικες αρρώστους (3 -19 δείγματα αρρώστων) που νοσηλεύτηκαν διαδοχικά στο τμήμα μας από το Φεβρουάριο 1986 μέχρι το Σεπτέμβριο 1988. Χρησιμοποιήθηκε ανοσοενζυμική και ραδιοανοσολογική μεθοδολογία για τον προσδιορισμό των ορολογικών δεικτών HAV, HBV και HDV (HDAg, IgG anti-HD, IgM anti-HD)-λοιμώξεως. Το HBsAg ήταν θετικό σε 17 (68%) και αρνητικό σε 8 (32%) αρρώστους, ενώ το IgM anti-HBc ήταν θετικό σε όλους τους αρρώστους. HDV-λοίμωξη βρέθηκε σε 13 (52%) από τους 25 αρρώστους. Ειδικότερα, HDV-λοίμωξη παρατηρήθηκε σε 9 (53%) από τους 17 HBsAg θετικούς και σε 4 (50%) από τους 8 HBsAg-αρνητικούς αρρώστους με ΚΗΑ τύπου Β. Η επιβίωση ήταν 53,8% στις περιπτώσεις HBV/HDV-λοιμώξεως και 16,7% στις περιπτώσεις μόνο HBV-λοιμώξεως. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η HDV-λοίμωξη (α) έχει σημαντική συμμετοχή (52%) στην πρόκληση ΚΗΑ, (β) πρέπει να αναζητείται σε περιπτώσεις ΚΗΑ με πρώιμη κάθαρση του HBsAg, και (γ) δεν φαίνεται να συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα.

Ο ενεργός, όμως, πολλαπλασιασμός του HDV στο ήπαρ φαίνεται ότι καταστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών του HBV (HBsAg, HBcAg). Η HDV-λοίμωξη συνήθως προκαλεί κλινικά έκδηλη νόσηση και μπορεί να εκδηλωθεί

με κεραυνοβόλο, συχνά θανατηφόρο, μορφή. Πρόσφατα, παγκόσμια κλινικο-επιδημιολογική διερεύνηση της συμβολής του HDV στην πρόκληση κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (ΚΗΑ) με θετικό ΗΒsAg αποκάλυψε σημαντική επίπτωση στις ΗΠΑ, Ιταλία και Αφρική (34-48%) αλλά ασήμαντη στη χώρα μας (6%). Για την ακριβή, όμως, εκτίμηση της διασποράς του HDV απαιτείται έλεγχος σειράς δειγμάτων ορού³⁰.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε (HEV)

- ◆ Ορολογική προσέγγιση της HEV
- ◆ Ο ιός της HEV
- ◆ Μετάδοση και κλινική εικόνα
- ◆ Θεραπεία και προφύλαξη από τον ιό της HEV
- ◆ Επιπλοκές και πρόγνωση της HEV
- ◆ Νέοι ιοί ηπατίτιδας και η κλινική σημασία τους
- ◆ Θεραπεία της χρόνιας τύπου μη-Α, μη-В/С ηπατίτιδας

Ορολογική προσέγγιση της HEV

Οφείλεται στον ιό E (HEV) που μεταδίδόμενος με την πρωκτοστοματική οδό ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις σποραδικής ή επιδημικής ηπατίτιδας σε μη αναπτυγμένες χώρες, ιδίως την Ινδική Χερσόνησο και Ασία. Οι υπάρχουσες σήμερα τεχνικές ανίχνευσης αντιγόνου HEV στο ήπαρ, τη χολή και τα κόπρανα στην επώαση και οξεία φάση της ηπατίτιδας E και αντισώματος anti-HEV, στον ορό στην οξεία φάση και ανάρρωση, βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό επίπεδο, ώστε η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας E να πιθανολογείται σε περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας, όταν υπάρχει ιστορικό επίσκεψης σε ενδημικές περιοχές και απουσία ορολογικών δεικτών οξείας ηπατίτιδας A, B και C⁶.

Η περίοδος επώασης κυμαίνεται στις 2-8 περίπου εβδομάδες¹.

Η μολυσματικότητα είναι άγνωστη. Πιθανόν περισσότερο μεταδοτική τις δύο εβδομάδες πριν την εκδήλωση της νόσου. Συνήθως δεν μεταδίδεται μετά την 1^η εβδομάδα του τοκετού¹.

Μετάδοση της HEV

Η ηπατίτιδα E μεταδίδεται με το σίελο και τα κόπρανα³¹.

Ο ιός της ηπατίτιδας E

Τα χαρακτηριστικά του ιού της HEV αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα⁶:

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	E
Ιός	HEV
Οικογένεια	Calicivirus
Μέγεθος	32 nm
Γένος	Ss RNA
Μήκος	8,2 Kb
Οξεία θνητότητα (%)	0,2
Χρονιότητα	Καμία
Μετάδοση	Στοματοπρωκτική

Αντιγόνα	HEV-Ag
Αντισώματα	Anti-HEV
Ιικοί δείκτες	Ιικά σωματίδια

Κλινικές εκδηλώσεις της HEV

Διακρίνονται στάδια και μορφές. Α) Πρόδρομο ή προικτερικό: Ανορεξία, ναυτία, εμετοί, έντονη καταβολή, πυρέτιο, εκδηλώσεις γριπώδους συνδρομής, απέχθεια στο κάπνισμα, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, β) ίκτερικό στάδιο: αρχίζουν και υποχωρούν τα συμπτώματα του α' σταδίου. Εμφάνιση ίκτερου, υπέρχρωση ούρων, απώλεια βάρους, διόγκωση ήπατος ή λεμφαδένων ή σπληνός, 3) στάδιο ανάρρωσης με υποχώρηση των εκδηλώσεων του β' σταδίου ή εξέλιξη με πιθανές επιπλοκές.

Θεραπεία της HEV

Συντηρητική αγωγή: ανάπαυση, καλή διατροφή, πλούσια σε υδατάνθρακες και βιταμίνες, αποφυγή λιπαρών και οινόπνεύματος. Φαρμακευτική αγωγή: Ανάλογα με την περίπτωση ιντερφερόνη άλφα (α-IFN), Β, C, D.

Προφύλαξη από τον ιό της HEV

Εμβόλιο δεν υπάρχει. Χορήγηση γ σφαιρίνης, λήψη μέτρων υγιεινής, πλύσιμο χεριών, καθαριότητα, καλή αποχέτευση. Άρρωστοι ή φορείς να μην ασχολούνται με τρόφιμα, μαγείρεμα κ.α

Επιπλοκές της HEV

Σπάνιες, κεραυνοβόλος χολοστατική

Πρόγνωση της HEV

Καλή. Πλήρη ανάρρωση χωρίς χρόνιους φορείς¹.

Νέοι ιοί για να καλύψουν το κενό της μη-A-E ηπατίτιδας

Δέκα έως 20% των περιπτώσεων οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας παραμένουν αδιευκρίνιστης αιτιολογίας μετά τον αποκλεισμό των ιών ηπατίτιδας A, B, C, D και E (μηA-E). Παρατηρήσεις συμβατές με την ύπαρξη άλλων ιών ηπατίτιδας είναι τα πολλαπλά επεισόδια ηπατίτιδας στον ίδιο ασθενή, η διασταυρούμενη μετάδοση ηπατίτιδας σε πειραματόζωα, ο ανθεκτικός στην επεξεργασία με χλωροφόρμιο άγνωστος ιός ηπατίτιδας, η οξεία ή κεραυνοβόλος κρυψιγενής ηπατίτιδα που μπορεί να συνοδεύεται από απλαστική αναιμία και η χρόνια ηπατίτιδα άγνωστης αιτιολογίας. Η περιγραφή του ιού ηπατίτιδας F ως αιτίου οξείας σποραδικής ή επιδημικής ηπατίτιδας κοπροστοματικής μεταδόσεως δεν επιβεβαιώθηκε από νεότερες μελέτες. Προέτους ανακοινώθηκε η απομόνωση του ιού της ηπατίτιδας G (HGV), RNA ιού, μονής αλυσίδας και θετικής σημάσεως, που έχει κλωνοποιηθεί και αποτελείται από 9392 νουκλεοτίδια και 2873 αμινοξέα. Άλλες μελέτες, με εξαιρετικά ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας, αποκάλυψαν την ύπαρξη τριών ιών ηπατίτιδας GB, A, B και C (GBV-A, GBV-B, GBV-C). Οι GBV-A και -B είναι ιοί των tamarins. Οι HGV και GBV-C αποτελούν υποτύπους του ίδιου ιού (HGV/GBV-C), με μικρή μόνο διαφορά σε επίπεδο νουκλεοτιδικών και αμινοξικών αλληλουχιών και ανήκουν, όπως και ο ιός της ηπατίτιδας C, στην οικογένεια των φλαβι-ιών. Ο HGV/GBV-C μεταδίδεται παρεντερικώς με μετάγγιση αίματος, με την έκθεση σε βιολογικά υγρά ή με τη χρησιμοποίηση βελονών πολλαπλών χρήσεων και επιπολάζει σε υψηλά ποσοστά μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως ιογενών λοιμώξεων. Ο HGV/GBV-C συχνά συνυπάρχει με τους ιούς ηπατίτιδας B και C λόγω μεταδόσεως με παρόμοιους παρεντερικούς μηχανισμούς. Η διάγνωση της λοιμώξεως με τον HGV/GBV-C βασίζεται στην ανίχνευση HGV/GBV-C-RNA ιαιμίας με τη «διπλή» αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφή. Προς το παρόν δεν είναι δυνατή η ορολογική διάγνωση της λοιμώξεως με τον HGV/GBV-C, αλλά πρόσφατες πληροφορίες βεβαιώνουν ότι σύντομα θα είναι διαθέσιμη ορολογική εξέταση για αντι-E2 αντισώματα έναντι του ιού. Ο HGV/GBV-C αναφέρθηκε ότι μπορεί να προκαλέσει ήπια οξεία ηπατίτιδα, αλλά είναι

άγνωστο αν αποτελεί σημαντικό αίτιο χρόνιας μη-A-E ηπατίτιδας. Αναφέρεται συσχέτιση του ιού με πρόκληση κεραυνοβόλου ηπατίτιδας ή/και απλαστικής αναιμίας ως επιπλοκή της οξείας λοιμώξεως, που δεν έχει όμως ακόμα τεκμηριωθεί. Είναι βέβαιο ότι η αιτιολογία της ηπατίτιδας μη-A-E δεν καλύπτεται ικανοποιητικά από τους νέους αυτούς ιούς. Η αναζήτηση νέων μη-A-G ιών συνεχίζεται και ελπίζεται ότι σύντομα μπορεί να υπάρξουν νεότερες πληροφορίες, που θα επεκτείνουν το αλφάβητο των ιών ηπατίτιδας.

Η ηπατίτιδα μη-A, μη-B (MAMB) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως κλινική οντότητα στα μέσα της δεκαετίας του 1970, μετά από την ανάπτυξη ευαίσθητων ορολογικών διαγνωστικών μεθόδων για τις ηπατίτιδες A και B. Το 1989, μετά από πολύχρονες και επίπονες προσπάθειες, ανακαλύφθηκαν με ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας τα δύο σημαντικότερα αίτια της ηπατίτιδας MAMB και οι ιοί κλωνοποιήθηκαν. Έτσι, στους τότε γνωστούς ιούς ηπατίτιδας A (HAV), B (HBV) και D (HDV) προστέθηκαν άλλοι δύο, ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) και ο ιός της ηπατίτιδας E (HEV), που κάλυψαν αιτιολογικά τη μεγαλύτερη αναλογία περιπτώσεων ηπατίτιδας MAMB, εντερικής (HEV) και παρεντερικής (HCV) μεταδόσεως.

Η ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΜΗ-A, ΜΗ-B, ΜΗ-C, ΜΗ-D, ΜΗ-E (ΜΗ-A-E)

Πέντε έως 10% των περιπτώσεων ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση και 20% των ηπατιτίδων κρυψιγενούς μεταδόσεως παραμένουν αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (ηπατίτιδα μη-A E), αφού οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν αυτοαντισώματα, ορολογικούς δείκτες ιών ηπατίτιδας (A, B, C, D και E) ή ηπατιτιδομημητικών ιών (π.χ. ιός Epstein Barr, μεγαλοκυτταροϊός, ιοί έρπητα κ.λ.π.), δεν λαμβάνουν φάρμακα και δεν αναφέρεται έκθεση σε τοξικές ουσίες. Ασφαλώς, θα πρέπει πάντοτε να ελέγχεται η πιθανότητα ξεχασμένης ή απωθημένης καταχρήσεως αιθυλικής αλκοόλης, όπως και η παρουσία άλλων αιτίων ηπατοκυτταρικής βλάβης (μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, νόσος του Wilson, αιμοχρωμάτωση κ.ά.). Όμως, για τη διάγνωση της μη-A-E ηπατίτιδας, εκτός από τον κλασικό διαγνωστικό ορολογικό έλεγχο, θα πρέπει να αποκλείονται οι οροαρνητικές ηπατίτιδες B και C, με την αναζήτηση των αντίστοιχων ιικών πυρηνικών οξέων στον ορό ή/και στο ήπαρ (HBvDNA, HCV-

RNA) με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR).

Από αρκετά χρόνια, έχει διαπιστωθεί HBV ιαιμία (παρουσία HBV-DNA με τη μέθοδο της κηλίδας ή συνηθέστερα με PCR) και πολλαπλασιασμός του ιού στο ήπαρ και σε άλλα όργανα (παρουσία ενδιάμεσων μορφών πολλαπλασιασμού και HBV-RNA με μοριακό υβριδισμό) σε ασθενείς χωρίς ορολογικούς δείκτες ηπατίτιδας Β. Πολλές απόψεις έχουν εκφραστεί για να εξηγήσουν το φαινόμενο της οροαρνητικής («κρυπτικής») ηπατίτιδας Β. Είναι δυνατό, οι αντιγονικοί επίτοποι του ιού να είναι κρυμμένοι σε ανοσοσυμπλέγματα, η παραγωγή αντισωμάτων να είναι μειωμένη, να συμβαίνει προοδευτική μείωση της αντιγονικής εκφράσεως των επιτόπων, να υπάρχει βαθμός άγνωστης φύσεως ανοσοκαταστολής ή να μην εκφράζονται οι αντιγονικοί επίτοποι λόγω εκτεταμένων μεταλλαγών στο ιικό γονιδίωμα. Μελέτη της αλληλουχίας των πυρηνικών βάσεων και των αμινοξέων του ιού, που απομονώθηκε από τον ορό ασθενούς με οροαρνητική («κρυπτική») ηπατίτιδα Β, έδειξε πολλαπλές μεταλλαγές σε όλη την έκταση του γονιδιώματος, που μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη διαφορετική αντιγονική έκφραση του ιού ή για την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Σε ασθενείς με οξεία και χρόνια ηπατίτιδα Β, με αρνητικούς δείκτες HBsAg και αντι-HBc, έχουν περιγραφεί μεταλλαγές στην περιοχή χ του HBV-DNA γονιδιώματος, που μπορεί να προκαλούν μείωση του πολλαπλασιασμού του ιού με συνοδό μείωση της εκφράσεως των ορολογικών δεικτών. Δεν αποκλείεται όμως, η απουσία ορολογικών δεικτών να οφείλεται σε ελλιπή ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή, αφού αίμα ασθενούς με «κρυπτική» ηπατίτιδα Β μεταγγίστηκε σε χιμπαντζήδες και παρήγαγε έναν ή περισσότερους ορολογικούς HBV-δείκτες

Οροαρνητικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν HCV-RNA ιαιμία και ηπατική νόσο ιστολογικώς αποδεδειγμένη. Έτσι, έχει διαπιστωθεί οξεία ηπατίτιδα C σε λήπτες αίματος από αντι-HCV αρνητικούς δότες, όπως και HCV-RNA ιαιμία σε οροαρνητικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα MAMB. Η απουσία ορολογικών δεικτών αποδίδεται είτε σε εκτεταμένες μεταβολές του HCV-RNA γονιδιώματος, είτε σε ανοσιακή ανεπάρκεια. Η διάγνωση των παραπάνω οροαρνητικών μορφών HCV μπορεί να γίνει με PCR μετά από ανάστροφη μεταγραφή.

Παλαιότερες παρατηρήσεις ηπατίτιδας ΜΗ-Α-Ε

Μετά από τις πρώτες προσπάθειες για απομόνωση ιικών σωματιδίων-αιτίων ηπατίτιδας ΜΑΜΒ, είχε εκφραστεί η υπόθεση της υπάρξεως 2 διαφορετικών ιών με αντίθετες φυσικοχημικές ιδιότητες. Ο ένας ήταν ευαίσθητος στην επεξεργασία με χλωροφόρμιο, λόγω του πλούσιου σε λιπίδια περιβλήματος, ενώ συσχετιζόταν με την παρουσία χαρακτηριστικών κυτταροπλασματικών μικροσωληνίσκων στα ηπατοκύτταρα, οι οποίοι ήταν ορατοί με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Σήμερα είναι γνωστό ότι ο ιός αυτός είναι ο ΗCV. Είναι όμως ακόμη άγνωστη η φύση του ανθεκτικού στην επεξεργασία με χλωροφόρμιο άλλου ιού-αιτίου της ΜΑΜΒ ηπατίτιδας, ο οποίος ταυτόχρονα δεν προκαλεί σχηματισμό κυτταροπλασματικών μικροσωληνίσκων.

Επίσης, έχουν παρατηρηθεί πολλαπλά επεισόδια οξείας ηπατίτιδας σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως ιών (χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, πολυμεταγγιζόμενοι κ.λ.π.). Επίσης, έχει διαπιστωθεί διασταυρούμενη μετάδοση κάποιου (ή και κάποιων) μολυσματικού παράγοντα σε χιμπαντζήδες, που προκαλούσε κάθε φορά οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη.

Ο μέσος χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας C μετά από μετάγγιση αίματος είναι 8 εβδομάδες (όρια 2-26). Ο χρόνος επώασης είναι βραδύτερος (λιγότερο από 4 εβδομάδες) μετά από μετάγγιση παραγώγων αίματος (π.χ. παραγόντων πήξεως). Αυτό είχε θεωρηθεί παλαιότερα ότι εξέφραζε την ύπαρξη δύο ιών ηπατίτιδας ΜΑΜΒ παρεντερικής μεταδόσεως, του ιού με βραχύ χρόνο επώασης μετά από μετάγγιση παραγώγων αίματος και του ιού με μακρύ χρόνο επώασης μετά από μετάγγιση αίματος. Σήμερα γνωρίζουμε ότι πρόκειται για τον ίδιο ιό, τον ΗCV, και ότι, πιθανότατα, η διαφορά στο χρόνο επώασης να οφείλεται σε διαφορετικό ιικό φορτίο στο μολυσματικό υλικό που ενοφθαλμίστηκε.

Στη Γαλλία το 7% και στις ΗΠΑ το 10% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση δεν μπορούν να αιτιολογηθούν (μη-Α Ε). Η οξεία ηπατίτιδα μη-Α Ε έχει κλινικώς μελετηθεί σε σχέση με την οξεία ΗCV-ηπατίτιδα, ο ΗCV προσβάλλει συνηθέστερα τις νεότερες ηλικίες και τους άνδρες, ενώ προκαλεί οξεία ηπατίτιδα της ίδιας κλινικής βαρύτητας αλλά με

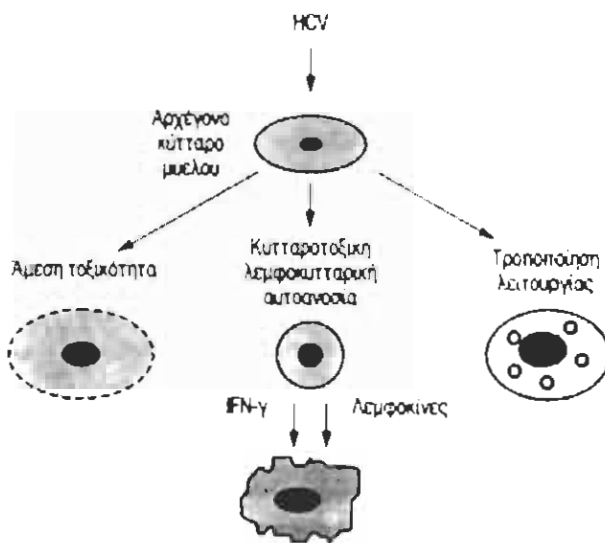
συχνότερη μετάπτωση σε χρονιότητα (6070%). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν μετάπτωση της οξείας ηπατίτιδας μη-A E σε χρονιότητα αναλόγως της βαρύτητας της κλινικής εικόνας, αναφέροντας ποσοστό 20% στις ήπιες και 63% στις βαριές περιπτώσεις. Στην Ελλάδα, η μη-A-E ηπατίτιδα είναι υπεύθυνη για το 4,5% και ο HCV για το 9% των περιπτώσεων οξείας ικτερικής ιογενούς ηπατίτιδας στους ενήλικες.

Η κεραυνοβόλος, σποραδική MAMB ηπατίτιδα, άγνωστης αιτιολογίας και κρυψιγενούς μεταδόσεως, αποτελεί τη συχνότερη ένδειξη για μεταμόσχευση του ήπατος λόγω οξείας ή υποξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Ο HCV σπανιότατα προκαλεί κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Ενώ ο HEV μπορεί να αποτελεί αιτία σποραδικής οξείας ηπατίτιδας σε χώρες της Ευρώπης. Έτσι, παραμένει ισχυρή η πιθανότητα η MAMB κεραυνοβόλος ηπατίτιδα να οφείλεται σε άλλον ή άλλους μη A-E ηπατοτρόπους ιούς, αφού μόνο σε μικρό ποσοστό της αποτελεί εκδήλωση «κρυπτικής» λοιμώξεως από τον HBV.

Η συσχέτιση της οξείας MAMB ηπατίτιδας με την πρόκληση απλαστικής αναιμίας βασίστηκε σε κλινικές παρατηρήσεις και στη διαπίστωση ότι ο ορός από χιμπαντζήδες που έπασχαν από οξεία ηπατίτιδα MAMB, παρεντερικής μεταδόσεως, ανέστειλε τη λειτουργία των αρχέγονων κυττάρων του μυελού *in vitro*. Σε Αμερικανικές και Ευρωπαϊκές μελέτες, η MAMB συμπτωματική οξεία ηπατίτιδα συσχετίστηκε αιτιοπαθογενετικά με απλαστική αναιμία στο 0,2 - 0,5% των περιπτώσεων, ενώ η οξεία MAMB ηπατίτιδα ήταν η αιτία στο 13,4% των περιπτώσεων επίκτητης απλαστικής αναιμίας. Εξάλλου, η απλασία του μυελού είναι συχνή επιπλοκή της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας MAMB, συνήθως σε παιδιά, ενώ δεν επιπλέκει κεραυνοβόλο ηπατίτιδα άλλης αιτιολογίας.

Η λοίμωξη από τον ιό του δάγγειου πυρετού, αλλά και ο εμβολιασμός για προφύλαξη από την εκδήλωσή του, συχνά προκαλούν σημαντικό βαθμό ουδετεροπενία και θρομβοπενία προσβάλλοντας *in vitro* τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού. Εξάλλου, άλλοι φλαβιοί, όταν χορηγήθηκαν ως αντινεοπλασματικοί παράγοντες, προκάλεσαν απλασία του μυελού. Θεωρήθηκε λοιπόν πιθανό ότι ο HCV, όπως και οι παραπάνω συγγενείς του RNA ιοί, προσβάλλει τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού. Εκφράστηκαν δε τρεις υποθετικοί μηχανισμοί προκλήσεως απλαστικής αναιμίας: (α) κυτταροτοξική δράση του φλαβι-ιού στα αρχέγονα προγονικά κύτταρα, (β) αυτοανοσιακή πρόκληση κυτταροτοξικής αντιδράσεως και παραγωγής λεμφοκινών και (γ)

τροποποίηση της λειτουργίας των αρχέγονων κυττάρων με μη έκφραση των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων της αιμοποίησης (εικ. 1). Όμως, ο HCV δεν είναι η αιτία της απλαστικής αναιμίας που επιπλέκει οξεία ή κεραυνοβόλο, συνηθέστερα σποραδική, MAMB ηπατίτιδα. Το αίτιο της παραπάνω απλαστικής αναιμίας θα μπορούσε να είναι κάποιος, άγνωστος ακόμη, μη-A-E ιός ηπατίτιδας, κάποιος τοξικός παράγοντας ή, ακόμη, κάποιος μη κλασικός ηπατοτρόπος ιός, αφού έχει γίνει γνωστό ότι, σε παιδιά, ο παρβοϊός B19 μπορεί να προκαλέσει κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με ταυτόχρονη εκδήλωση απλαστικής αναιμίας.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Υποθέσεις προκλήσεως απλαστικής αναιμίας από τον HCV (Από τον Young NS,³⁴ τροποποιημένα)

Περίπου 15-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο παραμένουν χωρίς αιτιολογική διάγνωση, ακόμη και όταν χρησιμοποιηθούν ευαίσθητες διαγνωστικές τεχνικές μοριακής βιολογίας. Οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς αναφέρουν ιστορικό μεταγγίσεως

αίματος ή παραγώγων του. Ίσως να πρόκειται για λοίμωξη από άγνωστους ακόμη ιούς ηπατίτιδας μη-A E.

Αίτια ηπατίτιδας ΜΗ-A-E

Η κρυψιγενής μη-A-E ηπατίτιδα μπορεί να είναι (α) αυτοάνοσου τύπου, χωρίς να συνοδεύεται από τα γνωστά μέχρι σήμερα μη ειδικά αυτοαντισώματα, ή (β) ιογενής, που οφείλεται σε λοίμωξη από ιούς μη-A, μη-B, μη-C, μη-D, μη-E (μη-A-E). Τα τελευταία χρόνια, νέοι ιοί έχουν προταθεί ως αίτια της ηπατίτιδας μη-A-E.

Ο ιός της ηπατίτιδας F

Εκτός από επιδημίες ηπατίτιδας από τους HAV και HEV, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις επιδημικής ή σποραδικής ηπατίτιδας μη-A-E κοπροστοματικής μεταδόσεως σε διάφορα μέρη του κόσμου (Β. Αγγλία, Β. Ιταλία, Γαλλία, ΗΠΑ, Ινδία) και έχουν γίνει εκτεταμένες μελέτες για την ανεύρεση του αιτίου τους. Στη σημαντικότερη από αυτές, εκχύλισμα κοπράνων πασχόντων από ικτερική μη-A E ηπατίτιδα εντερικής μεταδόσεως κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την εμφάνιση του ίκτερου, ενοφθαλμίστηκε ενδοφλεβίως σε πιθήκους rhesus (*Macaca mulatta*). Ο ιός αποβαλλόταν στα κόπρανα κατά την προϊκτερική περίοδο, ήταν ορατός με ανοσοηλεκτρονικό μικροσκόπιο και μεταδιδόταν σε άλλους πιθήκους. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι επρόκειτο για DNA ιό, μεγέθους 20 kb, διπλής έλικας, διαμέτρου 27 - 37 nm (ιός ηπατίτιδας F, από τη λέξη French-Γαλλικό-HFV). Οι αρχικές καλλιέργειες είχαν δείξει ότι ο HFV ήταν κυταροπαθογόνος, προκαλούσε μόνο οξεία ηπατίτιδα και ανοσία από επαναμόλυνση. Νεότερες όμως μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα αρχικά συμπεράσματα και ο HFV, προς το παρόν, δεν μπορεί να συμπεριληφθεί μεταξύ των γνωστών μέχρι σήμερα ιών.

Εξάλλου, παλαιότερα, είχε περιγραφεί στη Γερμανία και άλλος ιός, μεγέθους 5 kb, που προκαλούσε οξεία σποραδική ηπατίτιδα κοπροστοματικής μεταδόσεως, αλλά η ομολογία των πυρηνικών οξέων του δεν έμοιαζε με καμία από όσες υπάρχουν στην τράπεζα γενετικών πληροφοριών (gene data bank) και η ύπαρξή του δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές.

Η θέση του «HFV» παραμένει προς το παρόν κενή. Ίσως, στο μέλλον, να περιγραφεί κάποιος άλλος ιός, διαφορετικός από τους HAV και HEV, που να προκαλεί οξεία επιδημική ή σποραδική ηπατίτιδα κοπροστοματικής μεταδόσεως και να λάβει τη θέση F στο αλφάβητο των ηπατιτίδων.

Ο ιός ηπατίτιδας G

Ως ηπατίτιδα G ονομάστηκε στο παρελθόν λοίμωξη του ηπατικού παρεγχύματος από παραμυξοϊό. Επροκαλείτο χρόνια ηπατίτιδα σοβαρής προγνώσεως, που συχνά οδηγούσε ταχέως σε τελικό στάδιο ηπατικής

ανεπάρκειας και σε μεταμόσχευση ήπατος. Η νόσος δεν υποτροπιάζει στο μόσχευμα. Δεν έχουν ακόμη ανακοινωθεί περισσότερες πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά και τη γενετική οργάνωση του ιού αυτού.

Τον Ιανουάριο του 1995, ανακοινώθηκε από τα *Ερευνητικά Εργαστήρια της GeneJabs Technologies των ΗΠΑ* η απομόνωση ενός νέου RNA ιού από το πλάσμα δύο ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα, του ενός μετά από μετάγγιση και του άλλου μετά από επαγγελματική έκθεση σε βιολογικό υλικό. Στον ιό αυτό δόθηκε το όνομα ιός ηπατίτιδας G (HGV), παρότι το γράμμα G εχρησιμοποιείτο ήδη ατύπως για τον προαναφερθέντα παραμυξοϊό. Η απομόνωση των πυρηνικών οξέων του νέου αυτού ιού έγινε με εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδο μοριακής βιολογίας, με πολλαπλασιασμό ανεξάρτητα από την αλληλουχία, με τη χρησιμοποίηση ενός μόνο εκκινητή (Sequence independent, single primer amplification, SISPA). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό τυχαίων πυρηνικών οξέων και υπερκεράζει το πρόβλημα της περιορισμένης ποσότητας βιολογικού υλικού. Σχηματικά μόνο αναφέρεται ότι η απομόνωση του HCV χρειάστηκε την ανάλυση 2 l πλάσματος, ενώ του HGV μόνο 2 ml. Ο HGV έχει πλέον κλωνοποιηθεί και είναι ήδη γνωστή η αλληλουχία των πυρηνικών οξέων και των αμινοξέων του. Η ανάλυση της αλληλουχίας των αμινοξέων του γονιδιώματός του έδειξε ότι αποτελείται από 9392 νουκλεοτίδια και 2873 αμινοξέα. Η φυλογενετική ανάλυση του HGV τον τοποθετεί στην οικογένεια των φλαβι-ϊών (flaviviridae).

Οι ιοί ηπατίτιδας GB

Πριν από 30 χρόνια, Αμερικανός χειρουργός στο Σικάγο, 34 ετών, παρουσίασε ήπια οξεία ικτερική ηπατίτιδα, διάρκειας 4 εβδομάδων, μετά από τυχαίο τρύπημα με βελόνη. Ορός του ασθενούς, από την τρίτη ημέρα της νόσου, ενοφθαλμίστηκε, από τον καθηγητή Deinhardt και τους συνεργάτες του, σε 4 ζώα-μοντέλα, που παρουσίασαν οξεία ηπατίτιδα μετά από 16-40 ημέρες. Τα ζώα αυτά (μικροί πίθηκοι marmosets της Νότιας Αμερικής) ήταν ήδη γνωστό ότι ήταν ευαίσθητα και στον HAV, είχαν εξαιρετικά χαμηλή έως μηδενική επαφή με τον άνθρωπο και θεωρήθηκε ότι δεν είχαν μολυνθεί νωρίτερα από ανθρώπινο Ιό. Ο άγνωστος τότε μολυσματικός παράγοντας, που περιεχόταν στον ορό του χειρουργού, μεταδόθηκε διαδοχικά και σε

άλλους πιθήκους (Tamarins, *Saguinus labiatus*), που όλοι παρουσίασαν οξεία ηπατίτιδα, με αύξηση των ηπατικών ενζύμων (οξαλοξικής αμινοτρανσφοράς και ισοκιτρικής αφυδρογονάσης), η οποία επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά. Ακολούθησαν μελέτες, οι οποίες χαρακτήρισαν το μολυσματικό παράγοντα ως ιό, που ονομάστηκε ιός ηπατίτιδας GB (GBV) από τα αρχικά του ονόματος του χειρουργού (George Barker) και δημοσιεύθηκε φωτογραφία του με ανοσοηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Δεν επρόκειτο για ηπατίτιδα A ή B και αργότερα αποκλείστηκαν και οι ιοί C και E. Οι έρευνες όμως έφθασαν σε αδιέξοδο, όταν διαπιστώθηκε οξεία ηπατίτιδα και σε tamarins που δεν είχαν μολυνθεί από τον ορό του ασθενούς GB. Η διαφορική της διάγνωση από την ηπατίτιδα από τον GBV ήταν αδύνατη με τις τεχνικές εκείνης της εποχής.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ταξινόμηση των HCV, HGV/GBV-C, GBV-A και GBV-B

Πρόσφατες μελέτες, με εξαιρετικά ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας για κλωνοποίηση και καθορισμό της αλληλουχίας των πυρηνικών οξέων, έδωσαν ξανά νέο ενδιαφέρον στη λοίμωξη των tamarins με τον GBV. Με την αφαιρετική (Subtractive) μεθοδολογία της PCR, που ονομάστηκε αντιπροσωπευτική διαφορική ανάλυση (representational difference analysis), απομονώθηκαν στο πλάσμα των μολυσμένων από τον ορό του χειρουργού G B tamarins τα πυρηνικά οξέα δύο ιών, που ονομάστηκαν ιοί ηπατίτιδας GB, A και B (GBv-A και GBv-B). Οι αλληλουχίες των πυρηνικών οξέων τους δεν περιλαμβάνονταν στο γονιδίωμα του ανθρώπου, των tamarins, των μυκήτων *Saccharomyces cerevisiae* ή του *Escherichia coli*, που χρησιμοποιήθηκαν στην κλωνοποίηση. Ανεβρέθηκαν μόνο με PCR μετά από ανάστροφη

μεταγραφή (RT/ PCR) και συνεπώς επρόκειτο για RNA ιούς, που προκαλούσαν ιαιμία χαμηλού τίτλου. Οι ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν, απομόνωσαν αλυσίδα πυρηνικών οξέων μεγαλύτερη από 8,3 kb στο ήπαρ και στον ορό των μολυσμένων ζώων. Οι αλληλουχίες επεκτάθηκαν και σήμερα είναι γνωστό ολόκληρο το γονιδίωμα των GBV-A και -B.

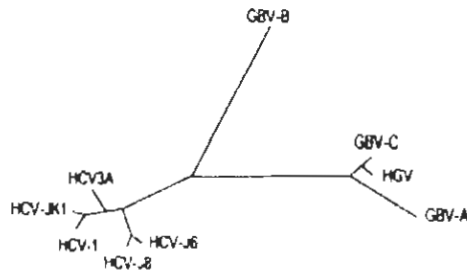
Η φυσική ιστορία της λοιμώξεως των tamarins με τους GBV-A και -B μελετήθηκε με διαδοχικές μολύνσεις τους. Οι GBV-A και -B διηθούνται από φίλτρο 0,1 μm και μπορούν να προσβάλουν διαδοχικά, μόνοι τους ή και ανεξάρτητα, τα tamarins με δημιουργία ιαιμίας. Όμως, ηπατοκυτταρική βλάβη που να εκδηλώνεται με αύξηση των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε μόνο σε μόλυνση με τον GBV-B και όχι με τον GBV-A. Οι συλλοιμώξεις GBV-B και GBV-A παρουσιάζουν μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα, αφού η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι πρωιμότερη και μεγαλύτερη. Ανασυνδυασμένες πρωτείνες από τις μη δομικές περιοχές του γονιδιώματος των GBV-A και -B χρησιμοποιήθηκαν, από το ερευνητικό τμήμα της εταιρείας Abbott Diagnostics, σε ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) για τον έλεγχο της παρουσίας αντισωμάτων. Σε λοίμωξη των Tamarins με τον GBV-A δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα, ενώ σε λοίμωξη με τον GBV-B ή και σε συλλοίμωξη GBV-B και GBV-A διαπιστώθηκαν αντισώματα παροδικά και για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Η μόλυνση με τον GBV εγκαταλείπει ανοσία στην επαναμόλυνση, γεγονός που δεν συμβαίνει και με τον GBV-A. Εξάλλου, δεν διαπιστώθηκαν GBV-B και -A πυρηνικά οξέα ή αντισώματα σε μη μολυνθέντα ζώα, αλλά ούτε και στον ορό του χειρουργού GB. Παρά τη θετικότητα σε anti-GBV-A και -B πολλών ασθενών με μη-A E ηπατίτιδα, δεν κατέστη δυνατό, μέχρι στιγμής, να διαπιστωθεί σε άνθρωπο GBV-A ή/ και B ιαιμία. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί είτε επειδή οι δύο αυτοί ιοί προκαλούν ιαιμία χαμηλού τίτλου, που δεν ανιχνεύθηκε από την RT /PCR, είτε επειδή η ιαιμία είχε πλέον εξαφανιστεί όταν αναζητήθηκε, είτε επειδή χρησιμοποιήθηκαν στην RT /PCR ακατάλληλοι εκκινητές από μεταβαλλόμενο τμήμα του γονιδιώματος. Εξάλλου, η anti-GBV-A και αντι-GBV-B οροθετικότητα μπορεί να είναι ψευδής και να οφείλεται σε διασταυρούμενη αντίδραση με συγγενείς ιούς. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο GBV-B αποτελεί αίτιο οξείας ηπατίτιδας των tamarins και όχι του ανθρώπου, αν και η αρχική μόλυνση των ζώων έγινε από ανθρώπινο ορό, ενώ ο GBV-A μάλλον δεν προκαλεί ηπατίτιδα ούτε στον άνθρωπο ούτε στα tamarins. Μετά

την ανακάλυψη των GBV-A και -B στα tamarins, που είχαν μολυνθεί από ανθρώπινο ιό, θεωρήθηκε ότι οι ιοί αυτοί μπορεί να σχετίζονται με την αιτιολογία της ηπατίτιδας μη-A-E, υπόθεση που αποδείχθηκε λανθασμένη, αλλά επέτρεψε την ανακάλυψη ενός ιού που μολύνει τον άνθρωπο. Σε πάσχοντες από ηπατίτιδα μη-A-E, που ανήκαν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως ιογενούς λοιμώξεως (τοξικομανείς, πολυμεταγγιζόμενοι), διαπιστώθηκαν αντιGBV αντισώματα κλάσεως IgM και IgG, λόγω διασταυρούμενης αντιδράσεως, όπως αποδείχθηκε εκ των υστέρων. Επιλέχθηκαν οροί από GBV IgM-οροθετικά άτομα, που θεωρήθηκε ότι έπασχαν από πρόσφατη λοίμωξη, για να αναζητηθούν με RT /PCR τα πυρηνικά οξέα των GBV-A και GBV-B, με εκκινήτες από την περιοχή της ελικάσης των γονιδιωμάτων. Σε πλάσμα οροθετικού ατόμου από τη Δυτική Αφρική, η μέθοδος απέδωσε προϊόν, σλλά με αλληλουχίες με περιορισμένη ομολογία βάσεων και αμινοξέων με τους GBV-A και -B, αλλά και με τον HCV. Έλεγχος στην Τράπεζα Γενετικών Πληροφοριών έδειξε ότι οι αλληλουχίες δεν αποτελούσαν τμήμα του γονιδιώματος κανενός γνωστού οργανισμού και αποδόθηκαν σε τρίτο Ιό ηπατίτιδας GB, τον C (GBV-C).

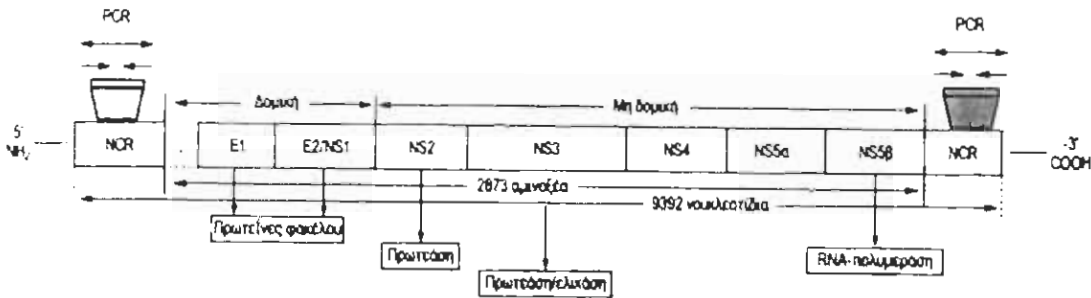
Οι τρεις GBV κατατάχθηκαν στην οικογένεια των φλαβι-ικών, αφού παρουσίαζαν περιορισμένη ομολογία βάσεων και αμινοξέων με τον HCV στην περιοχή της ελικάσης και της πολυμεράσης. Οι φλαβι-ιοί αποτελούν RNA ιούς μονής αλυσίδας, θετικής σημάσεως, με φάκελο, μεγέθους περίπου 10 kb. Οι GBV διαπιστώνονται ανεξάρτητα και δεν είναι γονότυποι του HCV. Συγκριτικά αναφέρεται ότι οι γονότυποι του HCV παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορά αλληλουχίας 19,6% και φυλογενετική απόσταση 0,22,61 ενώ μεταξύ HCV και ιών GBV η διαφορά είναι 40,953 και η απόσταση 0,63-1,89. Η φυλογενετική ανάλυση των GBV στην περιοχή της ελικάσης του γονιδιώματος, με σύγκριση με ηλεκτρονικό υπολογιστή των αλληλουχιών των πυρηνικών οξέων και των αμινοξέων, έδειξε ότι ο GBV-C και ο HGV έχουν ομολογία σε επίπεδο νουκλεοτιδίων 85% και σε επίπεδο αμινοξέων 95% και άρα πρόκειται για στελέχη του ίδιου ιού (HGV/GBV-C), που ανήκει στην οικογένεια των φλαβι-ικών (flaviviridae) μαζί με τα άλλα είδη (species) HCV, GBV-A και GBV-B (εικόνες 2, 3).

Ο ιός ηπατίτιδας G/GBV-C (HGV/GBV-C)

Η οργάνωση του θετικής σημάσεως HGV/GBV-C γονιδιώματος είναι παρόμοια με αυτή των μελών της οικογένειας των φλαβι-ιών, με τη δομική περιοχή στο αμινικό άκρο και τη μη δομική στο καρβοξυλικό. Το γονιδίωμα των GBV αποτελείται από 9392 νουκλεοτίδια και παράγουν μια πολυπρωτεΐνη 2873 αμινοξέων, που διασπάται σε επιμέρους πρωτεΐνες.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Τα γονιδιώματα του HGV/GBV-C



ΕΙΚΟΝΑ 3. Φυλογενετικό δένδρο του γένους των φλαβι-ών (Flaviviridae)^{17,18}

Φαίνεται να υπάρχουν 3 γονότυποι του HGV/GBV-C, με φυλογενετική απόσταση 0,1 από τον καθένα, ο G1 GBV-C, ο G2 HGV και ο G3, που είναι συχνός στην Ιαπωνία. Ο HGV/GBV-C βρίσκεται πλησιέστερα φυλογενετικά με τον GBV-A παρά με τους HCV και GBV-B (είκ. 3, πίν. 1), αφού παρουσιάζει διαφορά αλληλουχίας (sequence divergence) 49% και φυλογενετική απόσταση (evolutionary distance) 1,18 από τον GBV-B, με αντίστοιχα ποσοστά 35,8% και 0,51 από τον GBV-A. Οι μη δομικές περιοχές των γονιδιωμάτων παρουσιάζουν σημαντική ομολογία, ενώ οι δομικές πολύ περιορισμένη. Η πυρηνική πρωτεΐνη του HGV / GBV-C είναι πολύ μικρή και σε μερικά στελέχη εντελώς ανύπαρκτη. Η ομολογία της αλληλουχίας των αμινοξέων του HGV/GBV-C με τον HCV είναι 26%, με τον GBV-A 43,8% και με τον GBV-B 28,4%. Η μη κωδικογραφούσα περιοχή του γονιδιώματος, η

ελικάση, οι δύο πρωτεάσες (NS2 και NS3), οι περιοχές του φακέλου (E1 και E2) και η RNA πολυμεράση είναι καλώς διατηρημένες σε ιικά στελέχη από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές της γης, ενώ διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους οι δομικές περιοχές. Η αναζήτηση των διατηρημένων περιοχών του γονιδιώματος θα έχει σημαντικές κλινικές εφαρμογές για την ανάπτυξη ορολογικών διαγνωστικών μεθόδων, όπως επίσης και 10 λογικών μεθόδων αναζητήσεως των πυρηνικών οξέων του ιού με την ανεύρεση των καταλληλότερων περιοχών για τη χρησιμοποίησή τους ως εκκινήτων της RT / PCR. Τα στελέχη που ενδημούν στην Ελλάδα παρουσιάζουν ομολογία αλληλουχιών από 93,6% μέχρι 98,3%.

Έγινε επιτυχής προσπάθεια μεταδόσεως του HGV / GBV-C σε ζώα-μοντέλα, όπως χιμπαντζήδες, tamarins (*Sanguinus mystax*) και cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). Σε όλους τους χιμπαντζήδες διαπιστώθηκε αιμία, αλλά οι αμινοτρανσφεράσες παρέμειναν φυσιολογικές και δεν διαπιστώθηκε ιστολογικά ηπατίτιδα σε τακτικές, ανά εβδομάδα, βιοψίες του ήπατος (Krawczynski K, υπό δημοσίευση). Ίσως η πρόκληση ηπατίτιδας να αποδίδεται στην αντίδραση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή και να μην παρατηρείται στους χιμπαντζήδες. Επίσης, ο Ιός μεταδόθηκε επιτυχώς στα *Cynomolgus macaques*, ενώ προκλήθηκε ηπατίτιδα στα tamarins.

Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του HGV / GBV-C χρησιμοποιήθηκαν σε ELISA. Μερικοί ασθενείς παρουσίαζαν αντισώματα έναντι περισσοτέρων του ενός GBV λόγω διασταυρούμενων αντιδράσεων. Όμως, από 16 πολυμεταγγισμένους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, με αντι-GBV αντισώματα, μόνο οι 4 ήταν θετικοί σε HGV/GBV-C-RNA, ενώ συγχρόνως το HGVnGBnC-RNA ήταν θετικό σε άλλους 15 ασθενείς της ίδιας ομάδας, που ήταν αρνητικοί σε anti-HGV/GBV-C. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν από τη σύγχρονη αναζήτηση HGV/GBV-C-RNA και anti-HGV/GBV-C και σε άλλες διαγνωστικές ομάδες. Η ανάπτυξη ορολογικών διαγνωστικών μεθόδων είναι προς το παρόν δυσχερής λόγω χαμηλής ευαισθησίας (περιορισμένη ανοσογονικότητα) και ειδικότητας (διασταυρούμενες αντιδράσεις λόγω της χρησιμοποίησεως πρωτεϊνών από τη μη δομική περιοχή, που παρουσιάζει ομολογία με τους άλλους φλαβι-ιούς). Πιθανόν στο μέλλον, νεότερες ορολογικές εξετάσεις με τη χρησιμοποίηση πρωτεϊνών από τη δομική περιοχή του γονιδιώματος να αποδειχθούν χρήσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη.

Εξάλλου, η ανίχνευση anti-HGV IG BV-C αντισωμάτων δεν διαφοροποιεί την παλαιά ιαθείσα λοίμωξη από τη χρόνια και ενεργό. Αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης E2 του φακέλου παρουσιάζουν ικανοποιητική συσχέτιση με την ιαιμία κατά την οξεία και χρόνια λοίμωξη, ενώ διαπιστώνονται και σε ιαθείσα λοίμωξη (G. Hess, προσωπική επικοινωνία). Προς το παρόν, η διάγνωση της HGV/GBV-C λοιμώξεως βασίζεται στην ανίχνευση της πολύ χαμηλού τίτλου ιαιμίας, που μπορεί να ελεγχθεί μόνο με RT/«διπλή» PCR, χρησιμοποιώντας δύο ζεύγη εκκινητών από καλώς διατηρημένες αλληλουχίες της μη δομικής περιοχής 5' (NS5) ή από την 5'-μη-κωδικογραφούσα περιοχή του γονιδιώματος, που αποτελεί την πλέον διατηρημένη περιοχή μεταξύ όλων των στελεχών, με ομολογία 89-99% στις διάφορες περιοχές της γης.

Ο ιός φαίνεται να μεταλλάσσεται με ρυθμό $0,81,9 \times 10^{-3}$ μεταλλαγές ανά νουκλεοτίδιο το χρόνο, περίπου ίδιον με αυτόν που παρατηρείται και με τον HCV.

Η HGV/GBV-C-λοίμωξη είναι σημαντικά διαδεδομένη. HGV/GBV-C-RNA ιαιμία διαπιστώθηκε στο 1,7% των αιμοδοτών με φυσιολογική αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) και στο 1,5% των αιμοδοτών με αυξημένη ALT. Σε περιοχές της Αιγύπτου, ο επιπολασμός της λοιμώξεως ανέρχεται στο 14-20%. Η μετάδοση του HGV/GBV-C γίνεται παρεντερικά με μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του, με την έκθεση σε βιολογικά υγρά ή με τη χρησιμοποίηση βελονών πολλαπλών χρήσεων 70~72 (πίν.2). Σε αιμοκαθαιρομένους, το ποσοστό ιαιμίας ποικίλλει αναλόγως της χώρας (19% στην Ιταλία, 55% στη Γαλλία, 58% στην Ινδονησία, 20% στις ΗΠΑ) και εξαρτάται κυρίως από τις προηγηθείσες μεταγγίσεις, αν και ο ιός μπορεί να μεταδοθεί από ασθενή σε ασθενή. Ιστορικό μεταγγίσεων αναφέρεται από το 75% των ατόμων με χρόνια HGV/GBV-C-λοίμωξη. Σε πολλές περιπτώσεις αποδίδεται σε αφανή παρεντερική μετάδοση. Η σεξουαλική μετάδοση φαίνεται να είναι δυσχερής, ενώ δεν αποκλείεται η κάθετη μετάδοση. Λόγω του χαμηλού τίτλου ιαιμίας, η μεταδοτικότητα φαίνεται να είναι περιορισμένη, όπως συμβαίνει και με τον HCV.

Το ποσοστό των συλλοιμώξεων HGV/GBV-C με τους HBV και HCV, γενικά, ανέρχεται στο 10% περίπου και οφείλεται σε κοινούς επιδημιολογικούς τρόπους μετάδοσης. Το ποσοστό των συλλοιμώξεων εξαρτάται από την παρουσία στο δείγμα του μελετηθέντος πληθυσμού παραγόντων μεγάλου

κινδύνου μεταδόσεως ιογενών λοιμώξεων, αφού, μεταξύ των ομοφυλοφίλων και των χρηστών ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών, το 50% των χρονίως HBV-πασχόντων και το 67% των χρονίως HCV-πασχόντων παρουσιάζει συλλοίμωξη με τον HGV/GBV-C, ενώ μεταξύ των πολυμεταγγισμένων θαλασσαιμικών με χρόνια HCV-λοίμωξη το 21%. Στις συλλοιμώσεις αυτές, οι τιμές της ALT ήταν υψηλότερες και συχνότερα αυξημένες (79%) σε σχέση με τους πάσχοντες από απλή λοίμωξη από τον έναν ιό (59%).

Η λοίμωξη με τον HGV/GBV-C μπορεί να συσχετίζεται με οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, αλλά συχνότερα είναι υποκλινική και τα μολυσμένα άτομα έχουν φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και φυσιολογική ηπατική ιστολογία επί πολλά χρόνια. Ο χρόνος επώασης της HGV/GBV-ηπατίτιδας δεν διαφέρει από εκείνον της ηπατίτιδας C, ενώ τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα είναι ηπιότερα στην οξεία HGV / GBV-C-ηπατίτιδα, που είναι ανικτερική και με χαμηλότερες τιμές ηπατικών ενζύμων. Η υποχώρηση της οξείας ηπατίτιδας GIGB-C δεν σημαίνει και την εξαφάνιση της HGV / GBV-C-RNA ιαιμίας, που διατηρείται και μετά από την υποχώρηση στο φυσιολογικό των ηπατικών ενζύμων. Είναι, προς το παρόν, άγνωστο σε ποια αναλογία οι πάσχοντες από χρόνια HGV/GBV-C-λοίμωξη παρουσιάζουν και ηπατοκυτταρική βλάβη με συνοδό αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Μελέτες σε αιμοδότες, σε πολυμεταγγιζόμενους, σε αιμοκαθαιρόμενους και σε τοξικομανείς με HGV/GBV-C-λοίμωξη, χωρίς συλλοιμώσεις με άλλους ιούς, συνηγορούν ότι τουλάχιστον το 75% έχει φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες. Και όταν ακόμη οι αμινοτρανσφεράσες είναι αυξημένες, δεν συμβαδίζουν με την αύξηση ή τη μείωση των επιπέδων της ιαιμίας. Γενικά, ο HGV/GBV-C δεν προκαλεί βαριές ηπατικές βλάβες και συσχετίζεται αιτιολογικά με οξεία ή χρόνια μη-A E ηπατίτιδα σε ποσοστό μέχρι 5-15%. Λείπουν, προς το παρόν, οι προοπτικές μελέτες παρακολουθήσεως ατόμων με οξεία HGV / GBV-C-ηπατίτιδα και διαπιστώσεως αναπτύξεως χρόνιας ηπατίτιδας, κίρρωσεως ή/και ηπατοκυτταρικού καρκίνου, όπως έχει γίνει με τους HBV και HCV. Χαρακτηριστική είναι η έλλειψη ιστολογικών εξετάσεων του ήπατος ατόμων με HGV / GBV-C ιαιμία και φυσιολογικές ή λίγο αυξημένες αμινοτρανσφεράσες. Είναι πιθανό ο ιός να πολλαπλασιάζεται και εξωηπατικά, αφού παρουσιάζει και λεμφοτροπισμό, όπως συμβαίνει και με τους HBV και HCV. Αυτό μαρτυρά η αναφερθείσα αναμόλυνση του μοσχεύματος μετά από ορθοτοπική

μεταμόσχευση ήπατος. Ο επιπολασμός του HGV / GBV-C-RNA σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ήταν μικρότερος του 5%. Οι τίτλοι της HGV / GBV-C-RNA ιαιμίας αυξάνουν με τη χορήγηση ανοσοκαταστολής. Πρόσφατα, περιγράφηκε σε χρόνια λοίμωξη με τον HGV/GBV-C χολοστατικό σύνδρομο, που μπορεί να προκαλεί διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με την πρωτογενή χολική κίρρωση και τη σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Σε πρόδρομη μελέτη, μόνο 1 από 15 ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή υποξεία ηπατική νέκρωση μη-A-E βρέθηκε να έχει HGV / GBV-C-RNA ιαιμία. Όμως, πρόσφατα, περιγράφηκαν στην Ιαπωνία ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή υποξεία ηπατική νέκρωση και HGV / GBV-C-RNA ιαιμία πριν χορηγηθούν μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του. Είναι συνεπώς πιθανό, τα σωματίδια που έμοιαζαν με τογκα-ιό στο ηπατικό παρέγχυμα ασθενών με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, να αφορούσαν τον HGV/GBV-C. Το πώς ένας ιός που προκαλεί ήπια, γενικά, κλινική εικόνα οξείας και χρόνιας λοιμώξεως μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατική ανεπάρκεια, θα μπορούσε να εξηγηθεί με μεταλλαγές του γονιδιώματος, που αυξάνουν τη λοιμογόνο δράση του ή προκαλούν τη διέγερση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή. Παρόμοιες μεταλλαγές έχουν περιγραφεί σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα από τον HBV. Επίσης, ο HGV / GBV-C έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση απλαστικής αναιμίας ως επιπλοκή οξείας σποραδικής ηπατίτιδας, πριν από τη χορήγηση στους ασθενείς μεταγγίσεων αίματος ή παραγώγων του.

Προς το παρόν, αφού δεν είναι βέβαιη η κλινική σημασία του HGV/GBV-C ως αιτίου ιογενούς ηπατίτιδας, δεν συνιστάται ο προληπτικός έλεγχος των αιμοδοτών. Εξάλλου, ο έλεγχος των αιμοδοτών για τη μη μετάδοση των ιών HBV και HCV περιορίζει τη δυνατότητα μεταδόσεως του HGV / GBV-C. Η συχνότητα της ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση μειώθηκε σημαντικά, από το επίπεδο του 30% στη δεκαετία του 1960, στο 0,6% το 1995, γεγονός που υποδηλώνει τη γενική μείωση παρεντερικής μεταδόσεως όλων των ιών-αιτίων ηπατίτιδας, γνωστών ή άγνωστων, με την πρόληψη έναντι των γνωστών ιών (φαινόμενο των βοηθητικών δεικτών, surrogate marker phenomenon).

Οι πρόδρομες παρατηρήσεις της δράσεως της ιντερφερόνης-α (IFN-α) στην ηπατίτιδα HGV / GBV-C προέρχονται από ασθενείς με διπλές ή και τριπλές λοιμώξεις (HBV, HCV), που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Ο ιός φαίνεται ότι είναι ευαίσθητος στη θεραπεία με IFN-α, η οποία οδηγούσε σε

φυσιολογικές τιμές ALT (βιοχημική ύφεση), αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις υποτροπίασαν όταν η θεραπεία διακόπηκε. Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται στη δόση της IFN-α ή στη διάρκεια της θεραπείας. Δεν είναι επίσης ακόμη γνωστό, αν η παρουσία του ΗGV / GBV-C τροποποιεί την ανταπόκριση στην IFN-α των ασθενών με διπλή λοίμωξη ΗGV/GBV-C με τον ΗСV ή τον ΗВV. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνεται να εξαρτώνται κυρίως από την ανταπόκριση των ΗВV και ΗСV και είναι ανεξάρτητα του ΗGV/GBV-C.

Ο ιός ηπατίτιδας μη-Α, μη-В, μη-С, μη-D, μη-E, μη-F, μη-G (μη-Α-G)

Σε πρόσφατη μελέτη, 5 από 8 πιθήκους *Macaca fascicularis*, που ενοφθαλμίστηκαν με πλάσμα πασχόντων από ηπατίτιδα μη-Α-Е, εμφάνισαν οξεία ηπατίτιδα. Ακολούθως, μεταδόθηκε η οξεία ηπατίτιδα, με πλάσμα της οξείας φάσεως, σε άλλο πειραματόζωο. Ένα πειραματόζωο παρουσίασε χρόνια ηπατίτιδα. Αναμένονται στο άμεσο μέλλον περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το νέο αυτό μολυσματικό παράγοντα.

Αυτοάνωση ηπατίτιδα «τύπου 5»

Οι αυτοάνοσες ηπατίτιδες εκδηλώνονται σε γενετικώς προδιαθετημένα άτομα, είναι συχνότερες στις γυναίκες και χαρακτηρίζονται από πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία και από την παρουσία μη οργανοειδικών αυτοαντισωμάτων. Οι ασθενείς με αυτοάνωση ηπατίτιδα διακρίνονται σε τέσσερις ομάδες, με βάση την ειδικότητα των αυτοαντισωμάτων αυτών. Στους ασθενείς διαπιστώνονται συχνά εξωηπατικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις και σύνδρομα.

Η αυτοάνωση ηπατοπάθεια τύπου 1 (λυκοειδής ή κλασική) χαρακτηρίζεται από θετικά σε υψηλό τίτλο αντισώματα έναντι λειών μυϊκών Ινών (SMA) και αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), μεγάλη πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, συνοδές εξωηπατικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις, απλότυπο HLA A1, В8, DR3 ή DR4 και καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με

κορτικοειδή. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 χαρακτηρίζεται θρολογικά από την παρουσία των αντισωμάτων έναντι των μικροσωματίων ήπατος και νεφρού τύπου 1 (αντιLKM-1), τα ANA και SMA αντισώματα είναι αρνητικά, διαπιστώνονται συχνά αντιθυροειδικά (έναντι της θυρεοσφαιρίνης και των μικροσωματίων) και αντιτοιχωματικά του στομάχου αντισώματα, ενώ η υπεργαμμασφαιριναιμία δεν είναι τόσο εκσεσημασμένη όπως στην αυτοάνοση τύπου 1. Το 42% των ασθενών αυτών παρουσιάζει θετικό το αντίσωμα έναντι της ηπατικής κυτοσόλης 1 (αντι-LC1).

Η αυτοάνοση ηπατοπάθεια τύπου 3 χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι της κυτταροκερατίνης 8 και 18, χωρίς να διαπιστώνονται τα άλλα αυτοαντισώματα, ενώ η τύπου 4 χαρακτηρίζεται από υψηλό τίτλο αντι-F (αντι-ακτινικών) αντισωμάτων και κανενός άλλου αυτοαντισώματος.

Πολλές περιπτώσεις κρυψιγενούς ηπατίτιδας έχουν κλινική έκφραση, γενετικό φαινότυπο και ανταπόκριση στα κορτικοειδή παρόμοια με τις αυτοάνοσες ηπατίτιδες. Στις περιπτώσεις αυτές, οι κίνδυνοι της θεραπείας με IFN-α πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη. Κάθε ασθενής χρειάζεται ασφαλή διάγνωση και εξατομικευμένη θεραπεία. Σε περιπτώσεις κρυψιγενούς ηπατίτιδας, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει πρώτα με κορτικοειδές, αφού η θεραπεία αυτοάνοσης παθήσεως με IFN-α μπορεί να έχει καταστρεπτικά αποτελέσματα σε ασθενή με αυτοάνοση ηπατίτιδα.

Οι HGV και GBV-C αποτελούν στελέχη του ίδιου ιού (ιός HGV/GBV-C), που ανήκει στο γένος (οικογένεια) των φλαβιϊών μαζί με τα άλλα είδη (species) HCV, GBV-A και GBV-B. Μεταδίδεται παρεντερικά και επιπολάζει σε ποσοστά που υπερβαίνουν το 20-30% μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως, κυρίως δε μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών και πολυμεταγγιζομένων. Οι συλλοιμώξεις με τους HBV και HCV είναι συχνές, λόγω μεταδόσεως με κοινούς παρεντερικούς μηχανισμούς. Η δυνατότητα προκλήσεως οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας δεν είναι πλήρως καθορισμένη και δεν είναι με ακρίβεια γνωστή η σημασία της ανευρέσεως HGV/GBV-C-RNA σε άτομο με οξεία ή χρόνια ηπατοπάθεια. Είναι η αιτία της ή παρακολουθεί με κάποιον τρόπο τη χρόνια ηπατοπάθεια από κάποιο μη-A-G Ιό ή από μη ιογενές αίτιο; Ο αρχικός ενθουσιασμός ότι βρέθηκε το αίτιο της μη-A-E ηπατίτιδας δεν δικαιολογείται. Έλάχιστες από τις περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με ή χωρίς

επιπλοκή απλαστικής αναιμίας και ποσοστό μικρότερο από 10-15% από τις μη-A-E ηπατοπάθειες φαίνεται να οφείλεται σε αυτόν. Οι περιπτώσεις της μη-A-G ηπατίτιδας φαίνεται να είναι τουλάχιστον 6 φορές περισσότερες. Προς το παρόν, μάλιστα, δεν μπορεί με βεβαιότητα να συμπεριληφθεί στους ιούς ηπατίτιδας και ίσως θα πρέπει να αναφέρεται ως Ιός G/G B-C. Οι νεότερες τεχνικές αναζητήσεως άγνωστων ακόμη ιών με υπερευαίσθητες μεθόδους μοριακής βιολογίας καθιστούν το κεφάλαιο της αιτιολογίας της μη-A G ηπατίτιδας διαρκώς μεταβαλλόμενο, καθώς οι πιθανοί νέοι ιοί-αίτια μπορεί να απομονωθούν μέσα σε λίγους μήνες και όχι μετά από αρκετά χρόνια, όπως συνέβη με τον HCV, που η απομόνωσή του απαιτήσε 10 χρόνια εντατικής αναζητήσεως. Σύντομα μπορεί να υπάρξουν νεότερες πληροφορίες και το αλφάβητο της ιογενούς ηπατίτιδας να επεκταθεί περισσότερο³².

Διάγνωση της GV/GBV-C-λοιμώξεως

Η διάγνωση της λοιμώξεως με τον GV/GBV-C βασίζεται στην ανίχνευση GV/GBV-C-RNA ιαιμίας με τη «διπλή» αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφή (RT / «διπλή» PCR)⁴⁷⁻⁴⁹ ή με την αλυσωτή αντίδραση της λιγάσης (ligase chain reaction, LCx-system, Abbott Laboratories, Chicago). Οι δύο αυτές μέθοδοι καθορισμού της πολύ χαμηλού τίτλου ιαιμίας παρουσιάζουν την ίδια ευαισθησία. Χρησιμοποιούνται δύο ζεύγη εκκινητών από καλώς διατηρημένες αλληλουχίες της μη δομικής περιοχής (NS3 και NS5) ή/και από την 5' μη κωδικογραφούσα περιοχή του γονιδιώματος, που αποτελεί την πλέον διατηρημένη περιοχή μεταξύ όλων των στελεχών, με ομολογία 89-99% στις διάφορες περιοχές της γης (εικ. 2). Η ευαισθησία και ειδικότητα των παραπάνω εξαιρετικά ευαίσθητων τεχνικών μοριακής βιολογίας δεν είναι πολύ καλά καθορισμένη. Ο ιός φαίνεται να μεταλλάσσεται με ρυθμό 0,8-1,9 χ 10³ μεταλλαγές ανά νουκλεοτίδιο το χρόνο, που είναι περίπου ίδιος με αυτόν που παρατηρείται και με τον HCV. Τον τελευταίο καιρό, αναπτύσσεται η μέθοδος πολλαπλασιασμού του σήματος του διακλαδισμένου DNA (bdNA), ανάλογη με τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό του HCV-RNA και του HBV-DNA.

Η ανάπτυξη ορολογικών διαγνωστικών μεθόδων της GV/GBV-C-λοιμώξεως είναι προς το παρόν δυσχερής λόγω χαμηλής ευαισθησίας

(περιορισμένη ανοσογονικότητα) και ειδικότητας (διασταυρούμενες αντιδράσεις λόγω της χρησιμοποίησης πρωτεϊνών από τη μη δομική περιοχή, που παρουσιάζει ομολογία με τους άλλους Φλαβι-ιούς). Αντισώματα έναντι της πολύ καλά διατηρημένης στα διάφορα στελέχη πρωτεΐνης E2 (αντι-E2) με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA, Boehringer Mannheim και Abbott) υποδηλώνουν παλαιά λοίμωξη ιαθείσα, ενώ σπανίως συνυπάρχουν με την ιαιμία για άλλοτε άλλο (συνήθως μικρό) χρονικό διάστημα.

Επιδημιολογία-μετάδοση του GV/GBV-C

Η GV/GBV-C-λοίμωξη είναι πολύ διαδεδομένη διεθνώς. GV/GBV-C-RNA ιαιμία διαπιστώθηκε στο 12% των αιμοδοτών και δεν εξαρτάται από την ηλικία ή από το φύλο. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι αμινοτρανσφεράσες είναι φυσιολογικές και δεν αναφέρεται ιστορικό πιθανής παρεντερικής εκθέσεως σε κάποιο μολυσματικό παράγοντα. Σε χώρες της Αφρικής, ο επιπολασμός ξεπερνά το 5-10%. Σε περιοχές της Αιγύπτου, ο επιπολασμός της λοιμώξεως ανέρχεται στο 14-20%. Ο σχετικά υψηλός αυτός επιπολασμός στις τροπικές χώρες προκάλεσε συζητήσεις για πιθανή μετάδοση του ιού με έντομο, όπως συμβαίνει σε άλλους συγγενείς φλαβι-ιούς (Ιός κίτρινου πυρετού, ιός δάγγειου πυρετού κ.λ.π.).

Ο GV/GBV-C μεταδίδεται παρεντερικώς με μετάγγιση αίματος, με την έκθεση σε βιολογικά υγρά ή με τη χρησιμοποίηση μη διαθέσιμων βελονών. Επιπολάζει σε υψηλά ποσοστά μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως ιογενών λοιμώξεων (πολυμεταγγισμένοι θαλασσαιμικοί, αιμορροφιλικοί, χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών)⁵⁶⁻⁵⁹ (πιν. 1).

Η δυνατότητα μεταδόσεως με μετάγγιση έχει πιστοποιηθεί και με την ανάλυση των γονιδιωμάτων στον ορό του δότη και του λήπτη. Σε πολυμεταγγισμένους θαλασσαιμικούς και σε αιμορροφιλικούς, το 12-22% παρουσιάζει Gv/GBV-C-RNA ιαιμία, ενώ το 75% ιαιμία ή αντισώματα.

Σε άτομα που κάνουν χρήση ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών, το 20-30% παρουσιάζουν Gv/GBV-C-λοίμωξη, ποσοστό που εξαρτάται από το χρόνο της χρήσεως και τη συχνότητα χρήσεως μη διαθέσιμων βελονών. Με την πάροδο

της ηλικίας ο επιπολασμός της λοιμώξεως περιορίζεται, ενώ αυξάνει ο επιπολασμός των αντισωμάτων, καθώς πολλά άτομα γίνονται άνοσα.

Σε αιμοκαθαιρόμενους, το ποσοστό ιαιμίας ποικίλλει ανάλογα με τη χώρα (5% στη Γερμανία, 10% στην Ιαπωνία, 19% στην Ιταλία, 55% στη Γαλλία, 58% στην Ινδονησία, 20% στις ΗΠΑ, 6% στη Βενεζουέλα). Ο επιπολασμός εξαρτάται ιδίως από τις προηγηθείσες μεταγγίσεις, αν και ο ιός μπορεί να μεταδοθεί από ασθενή σε ασθενή. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, ενώ όταν αυτές είναι αυξημένες, το φαινόμενο οφείλεται σε συλλοιμώξεις με άλλους ιούς ηπατίτιδας (HBV και HCV).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μετάδοση του Gv/ GBV-C αποδίδεται σε αφανή παρεντερική μετάδοση (σποραδική, κρυψιγενής), όπως συμβαίνει συχνά και με τους HBV και HCV. Η σεξουαλική και κάθετη μετάδοση είναι συχνές. Ο Gv/GBV-C βρέθηκε στο σπέρμα. Ο επιπολασμός της Gv/GBV-C-λοιμώξεως σε ομοφυλόφιλους βρέθηκε 11 %, σε ιερόδουλες 13,9% και σε ερωτικούς συντρόφους άτομα με χρόνια Gv/GBV-C λοίμωξη 21,7%. Λόγω του χαμηλού τίτλου ιαιμίας, η μεταδοτικότητα φαίνεται να είναι σχετικώς περιορισμένη, όπως συμβαίνει και με τον HCV.

Ο επιπολασμός σε μεταμοσχευμένους είναι υψηλός, η λοίμωξη αποκτάται κατά τη μεταμόσχευση ή μετά από αυτή και δεν συσχετίζεται με ηπατοκυτταρική βλάβη.

Ο επιπολασμός των αντι-E2, που υποδηλώνουν παλαιά ιαθείσα λοίμωξη με τον GV/GBV-C, είναι 3-5 φορές μεγαλύτερος από τον επιπολασμό της ιαιμίας στο γενικό πληθυσμό και στις ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως ιογενών λοιμώξεων, εξαρτώμενος από την ηλικία. Μελέτες σε χρήστες τοξικών ουσιών έδειξαν ότι ενώ το αντι-HCV και η HCV-RNA ιαιμία αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου, η ιαιμία από τον GV/GBV-C είναι συχνότερη στους πρόσφατους χρήστες από ότι στους παλαιότερους (47% έναντι 19%). Το αντίθετο παρατηρείται στον επιπολασμό του αντι-E2 (υψηλός επιπολασμός στους παλαιούς χρήστες). Ο GV/GBV-C συχνά συνυπάρχει με τους ιούς ηπατίτιδας Β και C λόγω μετάδοσης με παρόμοιους παρεντερικούς μηχανισμούς. Το ποσοστό των συλλοιμώξεων GV/GBV-C με τους HBV και HCV γενικώς ανέρχεται στο 10% περίπου και οι συλλοιμώξεις αυτές οφείλονται σε κοινούς επιδημιολογικούς τρόπους

μεταδόσεως. Το ποσοστό των συλλοιμώξεων εξαρτάται από την παρουσία στο δείγμα του μελετηθέντος πληθυσμού παραγόντων μεγάλου κινδύνου μεταδόσεως ιογενών λοιμώξεων, αφού, μεταξύ των ομοφυλοφίλων και των χρηστών ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών, το 50% των χρονίως HBV-πασχόντων και το 67% των χρονίως HCV-πασχόντων παρουσιάζουν συλλοιμώξη με τον GV/GBV-C.21 Επίσης, μεταξύ των πολυμεταγγισμένων θαλασσαιμικών με χρόνια HCV-λοίμωξη, το 21% παρουσιάζει συλλοιμώξη με τον GV/GBV-C. Στις συλλοιμώσεις αυτές, οι τιμές των αμινοτρανσφερασών ήταν υψηλότερες και συχνότερα αυξημένες (79%) σε σχέση με τους πάσχοντες από απλή λοίμωξη από τον έναν ιό (59%). Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ακολουθούν τις μεταβολές του HCV-RNA. Ικανό ποσοστό ασθενών παρουσίαζαν σημαντική φλεγμονώδη διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος, που απαιτούσε την έναρξη αγωγής με ιντερφερόνη-α (IFN-α).

Φυσική ιστορία της λοίμωξης με τον GV/GBV-C

Η λοίμωξη με τον GV/GBV-C, σπανίως, μπορεί να συσχετίζεται με οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, ενώ συχνότερα είναι υποκλινική και τα μολυσμένα άτομα έχουν φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και φυσιολογική ηπατική ιστολογία επί πολλά χρόνια. Ο χρόνος επώασης της GV /GBV -C-ηπατίτιδας δεν διαφέρει από εκείνον της HCV-ηπατίτιδας, ενώ τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα είναι ηπιότερα στην οξεία GV / GBV-C-ηπατίτιδα, που είναι συνήθως ανικτερική και με χαμηλότερες τιμές ηπατικών ενζύμων. Το 20% των ατόμων που λαμβάνουν αίμα από δότη με GV/GBV-C ιαίμια παρουσιάζει αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Η υποχώρηση της οξείας ηπατίτιδας GV/GBV-C δεν σημαίνει και την εξαφάνιση της GV/GBV-C-RNA ιαίμιας, που διατηρείται και μετά από την υποχώρηση στο φυσιολογικό των ηπατικών ενζύμων. Είναι προς το παρόν άγνωστο σε ποια αναλογία οι πάσχοντες από χρόνια GV/GBV-C-λοίμωξη παρουσιάζουν και ηπατοκυτταρική βλάβη με συνοδό αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Πληροφορίες για τη φυσική ιστορία της λοίμωξης έχουμε από παρακολούθηση ασθενών μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μεταδόσεως ιών (αιμορροφιλικοί, θαλασσαιμικοί, μεταμοσχευμένοι, χρήστες ενδοφλεβίων

τοξικών ουσιών) και ασθενών με ηπατίτιδα μετά από μετάγγιση χωρίς συλλοιμώξεις με άλλους ιούς. Πληροφορίες επίσης έχουμε από την παρακολούθηση ασθενών με χρόνιες ηπατοπάθειες και από μελέτες χορηγήσεως IFN-α σε ασθενείς με χρόνιες ηπατίτιδες B και C με συλλοιμώξη με τον GV/GBV-C.

Η οξεία λοίμωξη με τον GV/GBV-C από μετάγγιση μεταπίπτει σε χρονιότητα στο 1/3 των περιπτώσεων. Δεν είναι γνωστά η επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή άλλων παραγόντων στην ανάπτυξη χρονιότητας. Όμως, οι αμινοτρανσφεράσες παραμένουν φυσιολογικές ή επανέρχονται στο φυσιολογικό παρά την επιμονή της ιαιμίας. Σε μεγάλη μελέτη οξείας ηπατίτιδας στις ΗΠΑ, η χρονία GV/GBV-C-λοίμωξη δεν συνοδευόταν από χρόνια ηπατίτιδα. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ιαιμίας από τον GV/GBV-C και της ηπατικής βλάβης.

Η χρονία λοίμωξη με τον GV/GBV-C μπορεί να διαρκέσει πολλά χρόνια (περισσότερα από 12). Επίσης, το 60% των ατόμων με χρονία GV/GBV-C-λοίμωξη τη διατηρούν για 4-6 χρόνια. Τουλάχιστον το 75% των ατόμων με χρονία GV/GBV-C ιαιμία έχουν φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες ενώ ακόμη και όταν οι αμινοτρανσφεράσες είναι αυξημένες, δεν συμβαδίζουν με την αύξηση ή μείωση των επιπέδων της GV / GBV-C ιαιμίας. Έχει περιγραφεί σε συσχέτιση με χρονία GV / GBV-C-λοίμωξη χολοστατικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από βλάβη των μικρών χοληφόρων και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιάσης.

Ο επιπολασμός της GV /GBV -C-λοιμώξεως σε χρόνια ηπατίτιδα μη A-E, κρυπγενή κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι σχετικά χαμηλός (πίν. 2). Γενικώς, ο GV/GBV-C δεν προκαλεί βαριές ηπατικές βλάβες και συσχετίζεται αιματολογικά με οξεία ή χρόνια μη A-E ηπατίτιδα σε ποσοστό μέχρι 10-15%. Λείπουν προς το παρόν οι προοπτικές μελέτες παρακολούθησεως ατόμων με οξεία GV/GBV-C-ηπατίτιδα και διαπιστώσεως αναπτύξεως χρονίας ηπατίτιδας, κίρρωσεως ή/και ηπατοκυτταρικού καρκίνου, όπως έχει γίνει με τους HBV και HCV αμέσως μετά την ανακάλυψή τους.

Ο GV/GBV-C δεν αποτελεί συχνό αίτιο κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Ο σχετικώς υψηλός επιπολασμός της ιαιμίας σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια οφείλει προφανώς σε μεταγγίσεις αίματος ή πλάσματος που έχουν προηγηθεί (πίν. 3). Στην Ιαπωνία, περιγράφηκαν ασθενείς με

κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή υποξεία ηπατική νέκρωση και GV/GBV-C-RNA ιαιμία πριν να χορηγηθούν μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του. Είναι, συνεπώς, πιθανό τα σωματίδια που ομοιάζαν με τογκα-ιό στο ηπατικό παρέγχυμα ασθενών με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα να αφορούσαν τον GV/GBV-C.1D Το πώς ένας ιός που προκαλεί ήπια γενικώς κλινική εικόνα οξείας και χρόνιας λοιμώξεως μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατική ανεπάρκεια, είναι προς το παρόν άγνωστο, αλλά θα μπορούσε να εξηγηθεί με μεταλλαγές του γονιδιώματος, που αυξάνουν τη λοιμογόνο δράση του ή προκαλούν τη διέγερση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή. Συγκεκριμένο στέλεχος στη Γερμανία θεωρήθηκε ότι ενέχεται σε πρόκληση κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Όμως, στην Αυστραλία, ο επιπολασμός της GV/GBV-C-RNA ιαιμίας σε κεραυνοβόλο κρυψιγενή ηπατίτιδα μεταβάλλεται από 0% σε 69% μετά τη μεταμόσχευση, ποσοστό που οφείλεται σε *de novo* μετάδοση της λοιμώξεως κατά τη διάρκεια των περιεγχειρητικών χειρισμών και των μεταγγίσεων. Επίσης, ο GV/GBV-C έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση απλαστικής αναιμίας, ως επιπλοκή οξείας σποραδικής ηπατίτιδας, πριν από τη χορήγηση στους ασθενείς μεταγγίσεων αίματος ή παραγώγων του.

Προς το παρόν, αφού δεν είναι βέβαιη η κλινική σημασία του GV/GBV-C ως αιτίου ιογενούς ηπατίτιδας, δεν συνιστάται ο προληπτικός έλεγχος των αιμοδοτών. Εξάλλου, ο έλεγχος των αιμοδοτών για τη μη μετάδοση των ιών HBV και HCV περιορίζει και τη δυνατότητα μετάδοσεως του GV/GBV-C. Η συχνότητα της ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση μειώθηκε σημαντικά, από το επίπεδο του 30% στη δεκαετία του 1960 στο 0,6% το 1995, γεγονός που υποδηλώνει τη γενική μείωση της παρεντερικής μετάδοσεως όλων των ιών αιτίων ηπατίτιδας, γνωστών ή άγνωστων, με την πρόληψη έναντι των γνωστών ιών (φαινόμενο των βοηθητικών δεικτών, surrogate marker Phenomenon).

Οι πρόδρομες παρατηρήσεις της δράσεως της IFN-α στην GV/GBV-C-λοίμωξη προέρχονται από ασθενείς με διπλές ή και τριπλές λοιμώξεις (με τον HBV ή/και τον HCV), που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Ο ιός φαίνεται ότι είναι ευαίσθητος στη θεραπεία με IFN-α, η οποία οδηγούσε σε φυσιολογικές τιμές ALT (βιοχημική ύφεση), αλλά και σε υποτροπή στις περισσότερες περιπτώσεις όταν η θεραπεία διακόπηκε. Δεν είναι γνωστή η βέλτιστη δόση της IFN-α ή η άριστη διάρκεια της θεραπείας. Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα όταν ο τίτλος

της ιαιμίας είναι πολύ χαμηλός, όπως συμβαίνει και στην HCV-λοίμωξη. Η παρουσία του GV/GBV-C δεν τροποποιεί την ανταπόκριση στην IFN-α των ασθενών με διπλή λοίμωξη GV/GBV-C με τον HCV ή τον HBV. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνεται να εξαρτώνται κυρίως από την ανταπόκριση των HBV και HCV και να είναι ανεξάρτητα του GV/GBV-C. Η εκκαθάριση του HCV παρά την επιμονή του GV/GBV-CRNA ακολουθείται από βιοχημική ύφεση, ενώ η εξαφάνιση του GV/GBV-C με ταυτόχρονη επιμονή του HCV-RNA ακολουθείται από επιμένουσα αύξηση της ALT.

Ο αρχικός ενθουσιασμός ότι βρέθηκε το αίτιο της μη A-E ηπατίτιδας δεν δικαιολογείται. Ελάχιστες από τις περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με ή χωρίς επιπλοκή απλαστικής αναιμίας και ποσοστό μικρότερο από 10-15% από τις οξείες και χρόνιες μη A-E ηπατοπάθειες μπορεί να οφείλονται στον GV/GBV-C. Ίσως να πρόκειται για ηπατιτιδομιμητικό ιό ή για ιό που παρουσιάζει άγνωστη ακόμη παθογόνο δράση σε συνθήκες συλλοιμώξεως με άλλον ιό ή/και σε ξενιστή με ιδιαίτερα ανοσιακά χαρακτηριστικά. Προς το παρόν, δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στους ιούς ηπατίτιδας.³³

Θεραπεία χρόνιας τύπου μη-A, μη-B/C ηπατίτιδας

Η μη-A, μη-B/C ηπατίτιδα αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, επειδή μεταπίπτει σε χρονιότητα στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων και συχνά καταλήγει σε κίρρωση του ήπατος. Η άλφα-ιντερφερόνη (α-IFN), χάρη στην αντι-ιική δράση της βρέθηκε ότι αποτελεί το φάρμακο εκλογής στη θεραπεία της χρόνιας μη-A, μη-B/C ηπατίτιδας στη δεκαετία του '90. Ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι η α-IFN είναι αποτελεσματική στο 50% περίπου των περιπτώσεων και χαρακτηρίζεται από επάνοδο των ηπατικών ενζύμων στα φυσιολογικά επίπεδα, μείωση της ηπατικής φλεγμονής και βελτίωση των ιστικών αλλοιώσεων του ήπατος. Το φάρμακο είναι καλά ανεκτό, με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το γριππώδες σύνδρομο. Το ήμισυ των αρρώστων, που απαντούν στη θεραπεία, εμφανίζει υποτροπή, αλλά συνήθως ανταποκρίνεται σε επαναχορήγηση α-IFN. Μακροχρόνια παρακολούθηση των θεραπευθέντων αρρώστων, προσδιορισμός του επιπέδου *ιαιμίας* με ανίχνευση του HCV –RNA στον ορό και πιθανοί συνδυασμοί της α-IFN με άλλους αντι-ιικούς παράγοντες μπορεί να

βελτιώσουν τα αισιόδοξα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Η μη-A, μη-B/C (NANB/C) ηπατίτιδα συνήθως χαρακτηρίζεται από ήπια νόσηση και αυξημένη συχνότητα μεταπτώσεως σε χρονιότητα. Η πρόσφατη κλωνοποίηση του γονιδιώματος ενός παρεντερικώς μεταδιδόμενου NANB παράγοντα, που ονομάσθηκε ιός ηπατίτιδας C (HCV), αποτέλεσε την αρχή της λύσεως του προβλήματος της NANB ηπατίτιδας. Βρέθηκε ότι ο HCV αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα της παρεντερικώς μεταδιδόμενης NANB ηπατίτιδας και της σποραδικής «κρυψιγενούς» χρόνιας ηπατίτιδας.

Η οξεία μη-A, μη-B ηπατίτιδα μεταπίπτει σε χρονιότητα στο 50% περίπου των περιπτώσεων, ανεξάρτητα από την πιθανή πηγή μόλυνσεως. Προοπτική κλινοεργαστηριακή μελέτη έδειξε ότι η εγκατάσταση χρονιότητας είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους anti-HCV θετικούς αρρώστους και στους άνδρες. Η χρόνια NANB ηπατίτιδα εξελίσσεται σε κίρρωση του ήπατος στο 20% των περιπτώσεων. Ειδικότερα στη χρόνια NANB ηπατίτιδα, η βιοψία ήπατος με βελόνα αποκαλύπτει ακριβέστερα το μέγεθος του προβλήματος, καθότι τα βιοχημικά ευρήματα μπορεί να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Η νόσος φαίνεται να εξελίσσεται ταχύτερα σε ηλικιωμένα άτομα και σε ανοσοκατασταλαμένους αρρώστους. Επίσης, οι άρρωστοι με χρόνια NANB/C ηπατίτιδα έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο αναπτύξεως ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Η υψηλή συχνότητα αναπτύξεως χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας ή και κίρρωσεως του ήπατος και η σχετικά γρήγορα εξελικτική πορεία της NANB/C ηπατίτιδας καθιστούν επιτακτική την ανάγκη θεραπευτικής παρεμβάσεως.

Η χορήγηση κορτικοειδών και ασυκλοβίρης σε αρρώστους με χρόνια NANB/C ηπατίτιδα δεν ήταν αποτελεσματική. Εξάλλου, η χορήγηση από το στόμα ριμπαβιρίνης είχε παροδική μόνο επίδραση στη δραστηριότητα της νόσου. Η ευνοϊκή επίδραση της άλφα-ιντερφερόνης στη χρόνια ηπατίτιδα Β, οδήγησε στη χρησιμοποίησή της στη χρόνια NANB/C ηπατίτιδα.

Οι ιντερφερόνες

Οι ιντερφερόνες που ταξινομούνται σε 3 ομάδες α,β,γ συνιστούν μια σύνθετη ομάδα απαντωμένων στη φύση πρωτεϊνών ή γλυκοπρωτεϊνών, μοριακού βάρους 15.000 – 21.000 D, που γενικά αποτελούν την πρώτη

απάντηση του οργανισμού έναντι ιογενών λοιμώξεων³⁵.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

- ◆ Νοσηλευτική φροντίδα ατόμων που πάσχουν από τον ιό της ηπατίτιδας (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV)
- ◆ Μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β στα μέλη της οικογένειας
- ◆ Μελέτη της διασποράς των ιών της ηπατίτιδας μεταξύ των νοσηλευομένων ασθενών
- ◆ Κίνδυνοι σε ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό
- ◆ Εκτίμηση του κινδύνου λοιμώξεως από HBV και προφυλακτικός εμβολιασμός του νοσοκομειακού προσωπικού
- ◆ Επιπολασμός αντισωμάτων έναντι του ιού της HCV και δεικτών λοιμώξεως με τον ιό της HBV σε νοσοκομειακό προσωπικό
- ◆ Ο ρόλος του νοσηλευτή/-τριας στην πρόληψη και τον έλεγχο της HBV
- ◆ Πρόληψη της ιογενούς ηπατίτιδας στα παιδιά
- ◆ Πρόληψη στο οδοντιατρικό τμήμα του νοσοκομείου

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Βασικό μέτρο νοσηλευτικής φροντίδας είναι να δημιουργήσουμε συνθήκες με απόλυτη ανάπαυση, ησυχία και ηρεμία για τον ασθενή.

Η ησυχία τόσο του άμεσου περιβάλλοντος (θάλαμος) όσο και του έμμεσου (διάδρομος) κ.λ.π συντελεί ώστε η κατάκλιση του αρρώστου να του προσφέρει την πλήρη ανάπαυση. Η καλή σίτιση του αρρώστου, στα πλαίσια της κατάλληλης διαίτας, παρά την ανορεξία και τη ναυτία του, είναι καθήκον της αδελφής.

Μεγάλο μέρος της φροντίδας και των μέτρων που παίρνει η αδελφή συγκεντρώνεται στην προφύλαξη από τη μετάδοση της νόσου. Και στις δύο μορφές της ηπατίτιδας πρέπει να λαμβάνονται αυστηρά μέτρα για την αποφυγή επαφής του υγιούς ατόμου με το αίμα του αρρώστου. Επιβάλλεται η απομόνωση όσων πάσχουν από λοιμώδη ηπατίτιδα και η διατήρηση χωριστά του ιματισμού του αρρώστου, των σκευών διατροφής, σκωραμίδας και θερμόμετρο. Τα περιπτώματα και απορρίμματα του αρρώστου απολυμαίνονται ή καίγονται πριν μπουν σε αποχέτευση. Η αδελφή χρησιμοποιεί γάντια για τον υποκλυσμό, την τοπική καθαριότητα του αρρώστου, η εφαρμογή υπόθετου κ.λ.π.

Οι επισκέπτες περιορίζονται σε ελάχιστους, στους οποίους διδάσκει η αδελφή τρόπους προφυλάξεως από τη νόσο. Ο ασθενής παραμένει στην απομόνωση και μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, για δύο περίπου βδομάδες από την εμφάνιση της νόσου.

Μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων ο ασθενής μπορεί να επανέρχεται σε σχετική δραστηριότητα, ολοκληρωμένη όμως δραστηριότητα θα αναλάβει μετά 6 μήνες περίπου.

Η αδελφή τηρεί με μεγάλη ακρίβεια κάθε φαρμακευτική αγωγή και παρακολουθεί τον ασθενή για συμπτώματα εμφανίσεως ηπατικής ανεπαρκείας¹⁴.

Εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου

Η ακρίβεια ενός καλού ιστορικού υγείας και της φυσικής εξέτασης είναι ιδιαίτερης σημασίας στον άρρωστο με ηπατίτιδα, αφού θα βοηθήσει την υγειονομική ομάδα στην παροχή καλύτερης φροντίδας υγείας σε αυτόν.

1. Πηγές πληροφοριών

- α. Άρρωστος
- β. Συγγενείς
- γ. Άλλα άτομα του περιβάλλοντός του
- δ. Ιατρικά δελτία

2. Ιστορικό υγείας

α. Πρόδρομη φάση (προικτερική). Συνήθως διαρκεί 3 - 4 ημέρες. Ο άρρωστος, αρχικά, παραπονιέται για ανορεξία, αίσθημα κόπωσης, κακουχία και ατονία. Καθώς η φλεγμονή επεκτείνεται, παρουσιάζονται ναυτία και εμετοί και ο άρρωστος μπορεί να αισθάνεται αποστροφή προς τα φαγητά και δυσπευσία του τσιγάρου. Μπορεί ακόμα να αισθάνεται αρθραλγίες, μυαλγίες και πονοκέφαλο. Συχνά, αναφέρει ότι νοιώθει αίσθημα πληρότητας και μια ενόχληση στο επιγάστριο ή το δεξιό υποχόνδριο, όψιμα στη φάση αυτή. Μπορεί επίσης να υπάρχουν πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με εκείνα της γρίπης. Ειδικά στην ηπατίτιδα τύπου Α σπάνια, ο άρρωστος μπορεί να παρουσιάσει δερματικό εξάνθημα, κνησμό, αγγειονευρωτικό οίδημα ή πολυαρθρίτιδα. Τις τελευταίες μέρες αυτής της φάσης, ο άρρωστος μπορεί να παρατηρήσει αλλαγή στο χρώμα των ούρων και των κοπράνων του.

β. Ικτερική φάση. Χαρακτηρίζεται από ίκτερο που φθάνει στον μεγαλύτερο βαθμό του σε μια ή δύο εβδομάδες και διαρκεί 6 -8 εβδομάδες. Κατά τη φάση αυτή ο άρρωστος αισθάνεται καλύτερα. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό και ο πυρετός μειώνονται. Σπάνια, το στάδιο αυτό δεν παρουσιάζεται (ανικτερική ηπατίτιδα).

γ. Η περίοδος ανάρρωσης διαρκεί 3 - 4 μήνες. Στη διάρκειά της ο άρρωστος αισθάνεται εύκολη κόπωση.

δ. Ο άρρωστος και η οικογένειά του ρωτιούνται για τυχόν επαφές με ικτερικά άτομα, συμμετοχή σε κατασκηνώσεις, λήψη οστρακοειδών, ταξίδι σε χώρα όπου τα μέτρα υγιεινής είναι φτωχά, μετάγγιση τους τελευταίους 6 μήνες, ενέσεις, τρύπημα αυτιών και ότι άλλο μπορεί να αποτελεί ένδειξη πιθανής ηπατίτιδας. Ακόμα παίρνονται πληροφορίες από τον φάκελο του αρρώστου για παρελθούσα παρεντερική θεραπεία και ιστορικό ηπατίτιδας.

Τέλος ενδιαφέρει το είδος της εργασίας του αρρώστου, οι συνθήκες κατοικίας καθώς και τα φάρμακα που παίρνει.

3. Φυσική εκτίμηση

α. Η θερμοκρασία του αρρώστου μπορεί να είναι ελαφρά ανυψωμένη.

β. Παίρνεται το βάρος του σώματος και συγκρίνεται με προηγούμενες τιμές. Βρίσκεται συνήθως μειωμένο.

γ. Κατά την εξέταση της κοιλιάς, το ήπαρ είναι συνήθως ευαίσθητο και ψηλαφητό 2 -3 cm κάτω από το όριο των πλευρών. Το μέγεθος του ήπατος αρχίζει να μειώνεται 1-2 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του ίκτερου. Πόνος ήπιος, σταθερός υπάρχει στο δεξιό υποχόνδριο ή στο επιγάστριο.

Δ. Ο ίκτερος είναι ένα προεξάρχον σύμπτωμα της φυσικής εξέτασης και είναι πιο εμφανής στον σκληρό χιτώνα του βολβού.

3. Διαγνωστικές εξετάσεις

Η σημαντικότητα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας φαίνεται στον παρακάτω πίνακα

Εξέταση	Φυσιολογικές τιμές	Σχόλια
Χρόνος προθρομβίνης	12-15 sec	Ο χρόνος προθρομβίνης είναι η πιο σπουδαία εξέταση στην εκτίμηση της παθολογικής λειτουργίας του ήπατος. Σε ηπατική πάθηση ο χρόνος αυξάνει εξαιτίας μείωσης της προθρομβίνης, την οποία συνθέτει το ήπαρ χρησιμοποιώντας βιταμίνη Κ, δείχνει κλινικά σημαντική βλάβη του ηπατικού κυττάρου
Αιματοκρίτης	35-45%	Ελαττωμένος στην προχωρημένη κίρρωση
Λευκά αιμοσφαίρια	5000-10000/mm ³	Φυσιολογικά στην αρχή της κίρρωσης και της ηπατίτιδας. Λευκοπενία με μεγάλο υπερδραστήριο σπλήνα στην κίρρωση. Λευκοπενία ακολουθεί τον πυρετό στην ηπατίτιδα
Πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG)	Μένουν στον ορό λιγότερο από 5%, 45 λεπτά μετά την ένεσή	Η δόση μειώνεται αν υπάρχουν ήδη κλινικά συμπτώματα. Η χρωστική κατακρατείται σε βλάβη των ηπατικών κυττάρων

Ηπατίτιδα A,B,C,D,E

	τους	
Βρωμοσουλφο- φθαλείνη (BSP)		
SGPT	5-35 U/ml	Η βλάβη των ηπατικών κυττάρων προκαλεί απελευθέρωση αυτών των ενζύμων στο αίμα. Όμως τα ψηλά επίπεδα του ορού δεν σχετίζονται άμεσα με τον βαθμό της ηπατικής βλάβης. Αnuψώσεις των επιπέδων τους συμβαίνουν και σε άλλες παθήσεις. Το αίμα παίρνεται από φλέβα
SGOT	5-40 U/ml	
LDH	400 U/ml εξαρτάται από τη μέθοδο	
Αλκαλική φωσφάταση		Μέτρο χολικής απόφραξης
Γ – Γλουταμινική τρανσεππίδαση (γ- GT)		Ένζυμο που βρίσκεται μόνο στις χοληφόρους οδούς. Ανύψωση του επιπέδου του στην ηπατίτιδα
Επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας B (HbsAG)		Το HbsAg δεν υπάρχει φυσιολογικά στον ορό και η παρουσία του είναι διαγνωστική για την ηπατίτιδα τύπου B. οι εξετάσεις για ανίχνευση του HbsAg είναι ηλεκτροφορητικές, ανοσοενζυμικές και ραδιοανοσολογικές. Δεν βρίσκεται στον ορό αρρώστων με ηπατίτιδα A
Σπινθηρογράφημα ήπατος		Για τη διάγνωση χωροκατακτητικών εξεργασιών
Βιοψία ήπατος		Γίνεται για διαπίστωση της παθολογοανατομικής εικόνας της ηπατικής βλάβης
Ηπατικές αιμοδυναμικές μελέτες (σε αρρώστους με υποψία κίρρωσης)		Σπληνοπυλαιογραφία, χρησιμεύει για διαπίστωση επάρκειας της πυλαίας αιματικής ροής (μειωμένη στην κίρρωση). Ενδοσκόπηση για διαπίστωση ύπαρξης και εκτίμηση βαθμού κίρρωσης. Μέτρηση της πυλαίας πίεσης
Μεταβολισμός		

Ηπατίτιδα A,B,C,D,E

Λευκωμάτων:		
Λευκωματίνη ορού	3,5 – 5,5 g/100 ml	Τα λευκώματα του ορού παράγονται στο ήπαρ. Η λευκωματίνη μειώνεται αξιοσημείωτα σε ηπατική ανεπάρκεια. Η γ-σφαιρίνες συνήθως αυξάνονται σε ηπατικές παθήσεις
Ινωδιογόνο ορού	0,2 – 0,4 g/100 ml	
Σφαιρίνες ορού	2,5 – 3,5 g/100 ml	
Συνολική πρωτεΐνη	6-8 g/100 ml	
Αμμωνία ορού	30 – 70 mg/100 ml	
Μεταβολισμός υδατανθράκων		
Εξέταση αντοχής γαλακτόζης	Απέκκριση στα ούρα λιγότερης από 3 γρ.	Σε ηπατική ανεπάρκεια απεκκρίνονται πάνω από 3 γρ. γαλακτόζης στα ούρα
Μεταβολισμός λιπιδίων		
Χοληστερίνη ορού	150 – 250 mg/100 ml	Τα λιπίδια μειώνονται σε βλάβη των ηπατικών κυττάρων
Φωσφολιπίδια ορού	125 – 300 mg/100 ml	
Τριγλυκερίδια	30 – 135 mg/100 ml	
Μεταβολισμός χολερυθρίνης		
Χολερυθρίνη ορού	0,1 – 0,4 mg/100 ml	Η άμεση αυξάνεται σε αποφράξεις των χοληφόρων οδών ή σε ελαττωμένη απέκκριση της συζευγμένης χολερυθρίνης από το ηπατικό κύτταρο. Η έμμεση αυξάνεται σε αιμολυτικές καταστάσεις, σε απουσία της γλυκουρονικής μεταφοράς και σε βλάβη των ηπατικών κυττάρων
Άμεση (συζευγμένη, διαλυτή)		
Έμμεση (μη συζευγμένη, αδιάλυτη στο νερό)	0,2 – 0,7 mg/100 ml	
Χολερυθρίνη ούρων	Δεν υπάρχει	Το ουροχολιγόνο των ούρων αυξάνεται σε πάθηση του ηπατικού κυττάρου, ενώ μειώνεται αξιοσημείωτα σε πλήρη απόφραξη. Το ουροχολιγόνο των κοπράνων μένει αμετάβλητο ή μειώνεται σε βλάβη του ηπατικού κυττάρου, ενώ μειώνεται σε απόφραξη
Ουροχολιγόνο κοπράνων	0-4 mg/ 24 ώρες 40-200 mg/24 ώρες	

α. Κατά τη διάρκεια του σταδίου επώασης και πρώιμα στο οξύ στάδιο, το 80% των αρρώστων με ηπατίτιδα τύπου Β έχουν το αντιγόνο της (HBsAg, αυστραλιανό αντιγόνο) στον ορό τους.

β. Άλλα αποτελέσματα διαγνωστικών εξετάσεων είναι: αύξηση των SGOT και SGPT 7 -14 ημέρες πριν από την εκδήλωση του ίκτερου, αύξηση της άμεσης και έμμεσης χολερυθρίνης, κατακράτηση βρωμοσουλφοφθαλείνης, ελαφρά αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, ελαφρά υποπρωτεϊναιμία και ελαφρά αύξηση των γ σφαιρινών. Ακόμα, φυσιολογικά ή μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια και πιθανή ύπαρξη ανώμαλων λεμφοκυττάρων.

γ. Η εξέταση ούρων και κοπράνων δείχνει φυσιολογικό ουροχολιγόνο ούρων αρχικά και κατόπιν ανυψωμένο, αυξημένη χολερυθρίνη ούρων και μειωμένα και τα δύο στα κόπρανα.

Προβλήματα του αρρώστου

1. Θρεπτικό ανισοζύγιο (εμετοί, ανορεξία)
2. Υδατοηλεκτρολυτικά ανισοζύγια (εμετοί)
3. Μείωση άνεσης, δραστηριοτήτων (κνησμός, κακουχία, πόνος, αίσθημα κόπωσης).
4. Προβλήματα κένωσης εντέρου (ακινησία).
5. Προβλήματα χρονιότητας.
4. Προβλήματα κινδύνου εξάπλωσης της νόσου.

Σκοποί της φροντίδας

1 Άμεσοι

- α. Πρόληψη μετάδοσης της νόσου.
- β. Προαγωγή επαρκούς θρέψης.
- γ. Προαγωγή θεραπευτικής ανάπαυσης και πρόληψη συνεπειών της.
- δ. Απαλλαγή από πόνο και δυσχέρειες.
- ε. Απασχόληση του αρρώστου.

2. Μακροπρόθεσμοι

- α. Πλήρης ανάρρωση από την ηπατίτιδα.
- β. Πρόληψη υποτροπής.
- γ. Προαγωγή καλής θρέψης για διατήρηση ιδεώδους βάρους.

Παρέμβαση

1. Προσοχή σε κάθε πύλη εισόδου γαστρεντερική ή παρεντερική, για αποφυγή εξάπλωσης της νόσου.

2. Πλύση χεριών, απομόνωση των λευχειμάτων, ξεχωριστή τουαλέτα, ξεχωριστά ή μιας χρήσης, σκεύη φαγητού και χρησιμοποίηση συριγγών μιας χρήσης είναι μερικά από τα μέτρα που παίρνονται.

3. Συμμετοχή της οικογένειας σε όλες τις συζητήσεις, όταν είναι δυνατό 4. Χορήγηση άνοσης σφαιρίνης ορού (Immune Serum Globulin), σε άτομα που εκτέθηκαν σε ηπατίτιδα τύπου Α, κατά την περίοδο επώασης. Διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων και εξασφαλίζει ανοσία για 6-8 εβδομάδες. Δίνονται συνήθως 0.044 -0,132 ml ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος. Χορήγηση υπερανόσης σφαιρίνης για την ηπατίτιδα τύπου Β.

5. Επαρκής ανάπαυση και αποφυγή κάθε είδους στρες.

6. Επαρκής θρέψη για την επούλωση και αναγέννηση του ήπατος. Δίαιτα συνήθως υπερθερμιδική (3.000 θερμίδες) υπερυδατανθρούχα και υπερπρωτεϊνούχα γεύματα μικρά και συχνά. Αποφεύγεται η λήψη αλκοόλης τουλάχιστον για 6 μήνες από την εκδήλωση της ηπατίτιδας.

7. Η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση κορτικοστεροειδών για μείωση των φλεγμονωδών διεργασιών σε βαριές περιπτώσεις. Κατευναστικά και αναλγητικά χρησιμοποιούνται με πολλή προσοχή. Προτιμούνται εκείνα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Αν ο χρόνος προθρομβίνης είναι μεγάλος, δίνεται βιταμίνη Κ

8. Η μετέπειτα φροντίδα επικεντρώνεται στη σταθερή ανάρρωση του αρρώστου. Αν υπάρχει κάποια ένδειξη υποτροπής παίρνονται αμέσως μέτρα.

9. Αποφυγή χρήσης ηρεμιστικών, γιατί δεν μπορεί να τα μεταβολίσει το ήπαρ. Οι πιο πολλοί άρρωστοι αναρρώνουν σε 4 -12 εβδομάδες. Όμως, είναι δυνατή η υποτροπή στο 5 -25% των ενηλίκων αρρώστων κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 μηνών. Οι άρρωστο, με Α και Β ηπατίτιδα, γενικά, έχουν ανοσία διάρκειας προς τον ειδικό τύπο ιού. Επειδή όμως άρρωστο, που

ανάρρωσαν ξαναπαρουσίασαν ηπατίτιδα Α πιστεύεται, ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι ιοί τύπου Α.

Αξιολόγηση

1. Θετική απόκριση στη θεραπεία και τη νοσηλευτική φροντίδα
2. Αρνητική απόκριση

A. Σύνδρομο μεθηπατιδικά. Χαρακτηρίζεται από σύμπλεγμα ασαφών συμπτωμάτων που μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, αδυναμία, κακουχία, ανορεξία και κοιλιακή στενοχώρια και συνήθως διαρκεί 6-12 μήνες. Η συνέχιση της θεραπευτικής ανάπαυσης και της καλής θρέψης είναι μεγάλης σημασίας στην πρόληψη δευτεροπαθούς λοίμωξης.

B. Σπάνια η ηπατίτιδα μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μετανεκρωτική κίρρωση⁵.

Υψηλός κίνδυνος για ελλιπή φροντίδα στο σπίτι

Σχετιζόμενοι παράγοντες:

Ελλιπείς γνώσεις για την κατάσταση και την αυτοφροντίδα κατά την έξοδο.

Αδυναμία κατανόησης από τον ασθενή.

Μη συμμόρφωση με τα προφυλακτικά μέτρα που προτάθηκαν.

Κριτήρια εκτίμησης:

1. συμμόρφωση με τα προφυλακτικά μέτρα.
2. Έκφραση κατανόησης της νόσου και του θεραπευτικού σχεδιασμού για το σπίτι.

Παρεμβάσεις:

Δίδονται πληροφορίες για την ηπατίτιδα, πως μεταδίδεται, πως μπορεί να προληφθεί. Ο ασθενής με ηπατίτιδα Α, επειδή η νόσος αυτοπεριορίζεται και ο ίκτερος υποχωρεί αυτομάτως όταν η λειτουργία του ήπατος επανέλθει στο φυσιολογικό. Εξηγείται ο λόγος της παροχής φαρμάκων.

Οι πληροφορίες αυτές βοηθούν τον ασθενή να συμμορφωθεί με το θεραπευτικό πρόγραμμα.

Υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποιο ειδικό φάρμακο το οποίο να θεραπεύει την ιογενή ηπατίτιδα. Ο χρόνος είναι ο καλύτερος τρόπος θεραπευτικής προσεγγίσεως. Εξηγούνται ότι τα ούρα θα είναι σκοτεινόχρωμα μέχρις ότου η λειτουργία του ήπατος επανέλθει στο φυσιολογικό.

Ο ασθενής πρέπει να τηρεί με σχολαστικότητα τα μέτρα υγιεινής για την αποφυγή της νόσου (πλύσιμο των χεριών κ.λ.π.). Και αυτό διότι ο ιός της ηπατίτιδας μπορεί να μεταδοθεί από τις εξής οδούς:

- A) στόμα
- B) κόπρανα
- Γ) αίμα
- Δ) υγρά του σώματος

Ενθαρρύνεται ο ασθενής να αναφέρει τα άτομα με τα οποία είχε έλθει σε επαφή. Εξηγείται ότι η προφύλαξη είναι απαραίτητη για τη σεξουαλική και άμεση επαφή για την πρόληψη της διασποράς της ηπατίτιδας.

Δίδεται γραπτό ραντεβού για τη συνεχή παρακολούθηση διότι οι προφορικές οδηγίες λησμονούνται ευκόλως.

Συνίσταται στον ασθενή να ζητήσει ιατρική βοήθεια αν τα συμπτώματα της ηπατίτιδας υποτροπιάσουν ή παραταθούν.

Συνίσταται στον ασθενή να αποφεύγει τη λήψη οινόπνευματος, εφόσον η υπερβολική λήψη αυτού αποτελεί πρόβλημα.

Το οινόπνευμα αποτοξικάται στο ήπαρ και επακόλουθο είναι το πάσχον ήπαρ να μην μπορεί να επιτύχει αυτό³⁶.

Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β στα μέλη της οικογένειας από χρόνιους ηπατοπαθείς και «υγιείς» φορείς του HBsAg

Μελετήσαμε με ραδιοανοσολογική μέθοδο πέντε ορολογικούς δείκτες (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-Hbe και anti-HBc) σε 100 μέλη 37 οικογενειών που είχαν ένα μέλος χρόνιο ηπατοπαθή ή «υγιή» φορέα του HBsAg. Διαπιστώσαμε ότι η έκταση της ενδοοικογενειακής μετάδοσης ήταν σημαντική (59%). Οι συχνότεροι ορολογικοί δείκτες στα μέλη των οικογενειών ήταν το anti-HBc (76%) και το anti-HBs (59%). Το HBsAg βρέθηκε σε ποσοστό 11 %.

Κανένα από τα 59 άτομα που είχαν ορολογικούς δείκτες ενδεικτικούς λοίμωξης από τον Ιό Β (HBV) δεν ανέφερε συμπτώματα παρούσας ή παλιάς ηπατικής πάθησης. Η μετάδοση μεταξύ των συζύγων (80%) ήταν μεγαλύτερη από ότι από τους γονείς προς τα παιδιά (48%). Συχνότερη μετάδοση στα παιδιά διαπιστώθηκε από τις μητέρες (64%) συγκριτικά με τους πατέρες (42%).

Η ηπατίτιδα τύπου Β αποτελεί για τη χώρα μας τη σοβαρότερη από τις τρεις παραδεκτές σήμερα μορφές ηπατίτιδας Α, Β και μη-Α μη-Β. Δεδομένου ότι η χρόνια παραμονή του HBsAg προκαλεί κίρρωση αλλά και πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα η πρόληψη της μετάδοσης του ιού αποτελεί βασικό επιδημιολογικό πρόβλημα τόσο παγκόσμια όσο και στη χώρα μας.

Οι κύριες πηγές του ιού Β (HBV) είναι δύο: οι χρόνιοι ασθενείς που αποτελούν το 5-10% όσων νοσούν και οι «υγιείς» φορείς οι οποίοι στη χώρα μας κυμαίνονται σε ψηλά ποσοστά συγκριτικά με άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό αναφέρει ποσοστό φορέων του HBsAg 37%.

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως γιατροί, νοσοκόμες, παρασκευαστές, οδοντίατροι, που έρχονται σε επαφή με χρόνιους ηπατοπαθείς αρρώστους με θετικό HBsAg και «υγιείς» φορείς, έχουν μελετηθεί σε ευρεία κλίμακα και έχουν προταθεί διάφορα μέτρα πρόληψης. Στην παρούσα μελέτη διερευνούμε την έκταση της μετάδοσης του HBV προς τα μέλη της ελληνικής οικογένειας από τους χρόνιους ηπατοπαθείς και «υγιείς» φορείς του HBsAg θεωρώντας ότι η μακρά συγκατοίκηση και η στενή επαφή μεταξύ των μελών της αποτελούν πιθανώς έδαφος κατάλληλο για τη μετάδοση του ιού.

Η ανεύρεση σε σημαντικό ποσοστό (59%) στα μέλη της οικογένειας ορολογικών δεικτών πρόσφατης ή απώτερης επαφής με τον HBV υποδηλώνει ότι τα άτομα «υγιείς» φορείς και χρόνιοι ηπατοπαθείς με θετικό HBsAg, αποτελούν επικίνδυνες πηγές για το οικογενειακό περιβάλλον, δεδομένου ότι στον ελληνικό πληθυσμό το ποσοστό χρόνιων φορέων κυμαίνεται από 3% μέχρι 7%. Σημειώνουμε ότι στη μελέτη μας διαπιστώσαμε πως το ποσοστό ανεύρεσης του HBsAg στα μέλη της οικογένειας ήταν ψηλότερο (11%) από το γενικό πληθυσμό.

Το ποσοστό μετάδοσης που εμείς διαπιστώσαμε είναι πολύ ψηλότερο παλιότερης παρόμοιας μελέτης που έγινε στο Λονδίνο. Στη μελέτη εκείνη ωστόσο, ελέγχθηκαν δύο μόνο ορολογικοί δείκτες, το HBsAg και το anti HBs, ενώ εμείς βρήκαμε ότι ο συχνότερος ορολογικός δείκτης λοίμωξης από τον

HBV ήταν το anti-HBc (45 από τα 59 άτομα που μολύνθηκαν) και αυτό πιθανώς να εξηγεί τη διαφορά στα αποτελέσματα από την προηγούμενη μελέτη. Πιθανώς όμως για το ψηλότερο ποσοστό μετάδοσης να ευθύνονται και οι διαφορές που υπάρχουν στις συνήθειες και στον τρόπο ζωής της ελληνικής οικογένειας. Το επίπεδο υγιεινής της οικογένειας, η χρονική διάρκεια της παρουσίας μέσα στην οικογένεια του χρόνιου φορέα - «υγιούς» η αρρώστου - καθώς και το είδος των σχέσεων με τα άλλα μέλη φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκταση της μετάδοσης του ιού. Έτσι διαπιστώσαμε ότι η μετάδοση μεταξύ των συζύγων ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι από τους γονείς προς τα παιδιά (80% έναντι 48% αντίστοιχα) και ακόμη ότι οι γυναίκες μεταδίδουν στα παιδιά τους τον ιό συχνότερα από τους άντρες (64% έναντι 42% αντίστοιχα).

Μια σημαντική κατά την άποψή μας κλινική παρατήρηση είναι ότι από τα 59 άτομα που ήρθαν σε επαφή με τον HBV κανένα δεν έπασχε από εμφανή, ενεργό ή μη ηπατική νόσο και κανένα επίσης δεν ανέφερε ιστορικό ικτέρου. Οι μελέτες που υπάρχουν για τη λοιμογόνο ικανότητα του HBV σε σχέση με τους τρόπους ενοφθαλμισμού και την εξέλιξη της λοίμωξης από τον ιό αφορούν την παρεντερική μετάδοση. Στη δική μας μελέτη όπως είναι φανερό η μετάδοση ήταν μη παρεντερική και συνεπώς είναι αδύνατη κάθε συσχέτιση. Σε μελέτη ωστόσο των Heathcote και Sherlock αναφέρεται ότι σε μια σειρά 67 αρρώστων με οξεία ηπατίτιδα τύπου Β, η σεξουαλική ή ενδοοικογενειακή επαφή διαπιστώθηκε ότι ήταν η βέβαια, ή «περισσότερο πιθανή» πηγή της μόλυνσης στους 27 (40%). Στο δικό μας υλικό κανείς από τους συγγενείς δεν ανέφερε ίκτερο ή άλλα σημεία οξείας ηπατίτιδας, δεν αποκλείεται ωστόσο ένα ποσοστό των συγγενών με ορολογικούς δείκτες να πέρασαν ανικτερική μορφή ηπατίτιδας Β. Τη «σιωπηρά» λοίμωξη από τον ιό Β στο οικογενειακό περιβάλλον αναφέρουν και άλλοι συγγραφείς, οι Perillo και συν, που μελέτησαν 34 συζύγους χρόνιων «πηγών» του HBV, δέχονται ως πιθανή εξήγηση ότι η συνεχής, μακροχρόνια και «στενή» επαφή με την πηγή του HBsAg έχει ως αποτέλεσμα μη σοβαρή νόσηση σε περίπτωση μόλυνσης από τον ιό.

Όσον αφορά τη λοιμογόνο ικανότητα των χρόνιων «υγιών» φορέων του ιού σε σχέση με τους χρόνιους ηπατοπαθείς διαπιστώσαμε ότι από τις τέσσερις οικογένειες, των οποίων κανένα μέλος δε μολύνθηκε, στις τρεις η «πηγή» του ιού ήταν χρόνιος «υγιής» φορέας και στην τέταρτη έπασχε από

χρόνια παρατεταμένη ηπατίτιδα.

Καταλήγοντας συμπεραίνουμε ότι οι χρόνιοι «υγιείς» και μη φορείς του HBsAg αποτελούν επικίνδυνες «πηγές» μετάδοσης του HBV στα μέλη των οικογενειών τους. Το γεγονός ότι, τόσο στη δική μας μελέτη αλλά και σε ανάλογες προηγούμενες, διαπιστώθηκε ότι τα μέλη των οικογενειών δεν αναπτύσσουν χρόνια ηπατοπάθεια, δε θα πρέπει να μας καθησυχάζει, δεδομένης της αποδοχής του δυνητικά καρκινογενετικού ρόλου που παίζει η χρόνια παραμονή του HBV στον ξενιστή. Από την άποψη αυτή έχει πραγματικά ιδιαίτερο ενδιαφέρον η παρακολούθηση της εξέλιξης των ορολογικών δεικτών στα μέλη της οικογένειας που μολύνθηκαν.

Πιστεύουμε ότι ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας B αποτελεί απόλυτη ένδειξη για τα μέλη της οικογένειας που διαπιστώνεται ότι είναι αρνητικά σε όλους τους ορολογικούς δείκτες³⁷.

Μελέτη της διασποράς των ιών της ηπατίτιδας μεταξύ νοσηλευομένων ασθενών

Για τη διερεύνηση της ενδονοσοκομειακής μεταδόσεως της ηπατίτιδος μελετήθηκαν προοπτικά 248 ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο Νοσοκομείο Λοιμωδών Νόσων «ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ» με αρχική διάγνωση οξείας ιογενούς ηπατίτιδας. Δεύτερο δείγμα αίματος ελήφθη 100 ημέρες μετά την είσοδό τους στο νοσοκομείο. Από 103 από αυτούς ελήφθη και τρίτο δείγμα 150 ημέρες αργότερα. Η διάγνωση της ηπατίτιδας και του τύπου αυτής και η προηγηθείσα ανοσολογική εμπειρία προς τον ιό ηπατίτιδας A και B έγινε με προσδιορισμό του αντιγόνου επιφανείας του HBV (HbsAg) του αντισώματος αυτού (anti-HBS), του αντισώματος προς το αντιγόνο του πυρήνος του HBV (anti-HBc) και των IgG και IgM αντισωμάτων προς τον HAV με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Από τα αποτελέσματά μας διαπιστώθηκε ότι 68,9% (162/235) των περιπτώσεων ηπατίτιδας οφείλεται στο HBV, 12,8% (30/235) στον HAV και 18,3% (43/235) ήταν non-A, non-B ηπατίτιδες. Η προοπτική παρακολούθηση των ασθενών έδειξε ότι κανένας από τους ευαίσθητους προς τον HAV (21/248, 8,5%) ή προς τον HBV (46/248, 18,6%) ασθενείς δεν ανέπτυξε κλινική ή ορολογική ένδειξη λοιμώξεως από HAV ή HBV αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η νοσηλεία ασθενών με

ηπατίτιδα δεν αποτελεί κίνδυνο για τους άλλους νοσοκομειακούς ασθενείς., εφ' όσον τηρούνται στοιχειώδεις κανόνες ορθής νοσηλευτικής τεχνικής και επομένως μπορεί να γίνεται σε γενικά νοσοκομεία όταν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις που αφορούν τη βαρύτητα της περιπτώσεως ή τις οικογενειακές συνθήκες διαβιώσεως.

Περιορισμένες επιδημίες και θανατηφόρα κρούσματα ηπατίτιδες σε προσωπικό Νοσοκομείων, ιδιαίτερα δε σε ογκολογικές και μονάδες αιμοκαθάρσεως έχουν δημιουργήσει σοβαρό πρόβλημα στη νοσηλεία των ασθενών. Έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος νοσήσεως του προσωπικού νοσοκομείων από ιογενή ηπατίτιδα είναι 3 έως 6 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό. Πολλές επιδημιολογικές έρευνες απέδειξαν ότι ο επιπολασμός των ορολογικών ενδείξεων λοιμώξεως από ιό ηπατίτιδας Β (HBV) είναι σημαντικά αυξημένος σε ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Εν τούτοις ή προοπτική παρακολούθηση με ευαίσθητες ορολογικές τεχνικές νοσηλευτικού προσωπικού που εκτέθηκε σε βαριά μόλυνση από HBV απέδειξε ότι ο κίνδυνος μεταδόσεως είναι ελάχιστος. Παρόμοιες προοπτικές ορολογικές μελέτες σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν κοντά σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β δεν υπάρχουν.

Όσον αφορά στην ενδονοσοκομειακή μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Α (HAV) έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός ορολογικών ενδείξεων λοιμώξεως σε νοσηλευτικό προσωπικό είναι αυξημένος. Κρούσματα όμως κλινικής ηπατίτιδας Α δεν διαπιστώθηκαν από την αναδρομική παρακολούθηση χιλιάδων ασθενών που είχαν νοσηλευθεί για ηπατίτιδα Β η non-A, non-B σε κοινούς θαλάμους με ασθενείς με ηπατίτιδα Α, δεν υπάρχει δε παρόμοια προοπτική ορολογική παρακολούθηση.

Η προοπτική ορολογική παρακολούθηση τόσο για τον HAV όσο και τον HBV είναι δυνατό να δώσει επιδημιολογικά αξιοποιήσιμα συμπεράσματα για την πιθανότητα ενδονοσοκομειακής λοιμώξεως σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε κοινούς θαλάμους άσχετα με τον τύπο της ηπατίτιδας.

Ασθενείς που νοσηλεύονται για ιογενή ηπατίτιδα θεωρούνται σαν πιθανή πηγή μόλυνσεως των ευαίσθητων ατόμων του προσωπικού των νοσοκομείων, αλλά και των άλλων ασθενών. Γι' αυτό στη Δυτική Ευρώπη και την Αμερική κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, που γίνεται σε γενικά νοσοκομεία, λαμβάνονται μέτρα προφυλάξεως που εξαρτώνται από τον τύπο της

ηπατίτιδας. Έτσι σε ασθενείς με ηπατίτιδα Α λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεταδόσεως του ΗΑV με την πεπτική οδό, ενώ σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β και non-A, non-B λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της παρεντερικής μεταδόσεως του αντίστοιχου ιού.

Στη χώρα μας, σύμφωνα με διάταγμα του Υπουργείου Κοινωνικών Υπηρεσιών που ισχύει σήμερα, μόνο η δήλωση της νόσου στο αρμόδιο υγειονομικό κέντρο είναι υποχρεωτική. Η νοσηλεία του ασθενούς μπορεί να γίνει στο σπίτι ή στο νοσοκομείο κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού. Εξαιρέση γίνεται όταν το κρούσμα ηπατίτιδας εκδηλωθεί σε πληθυσμούς που ζουν ομαδικά (οικοτροφεία, στρατόπεδα, σχολές αδελφών κ.λ.π.). Τότε η νοσηλεία του ασθενούς στο νοσοκομείο γίνεται υποχρεωτική.

Μ2FP	Αριθμός νοσηλευθέντων	Ενδονοσοκομειακή λοίμωξη από ΗΑV			Ενδονοσοκομειακή λοίμωξη από ΗΒV		
		Ευαίσθητοι			Ευαίσθητοι		
		Αριθ.	Συχνότητα (%)	Ενδείξεις λοιμώξεως	Αριθ.	Συχνότητα (%)	Ενδείξεις λοιμώξεως
Ηπατίτιδα Α	30	-	-	-	22	73,3	0
Ηπατίτιδα Β	162	13	8,0	0	-	-	-
Non-A, non-B	43	7	16,2	0	18	41,9	0
Ίκτερος άλλης αιτίας	13	1	7,7	0	6	46,1	0

Συνήθως όμως οι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα μεταφέρονται από τα γενικά σε ειδικά νοσοκομεία για να μειωθεί ή διαυσιωρά της νόσου στο νοσοκομειακό περιβάλλον ή λόγω της εντόνου αντιδράσεως του προσωπικού των Γενικών Νοσοκομείων από φόβο διασποράς της λοιμώξεως. Εκεί νοσηλεύονται όλοι μαζί σε κοινούς θαλάμους, εξακολουθούν δε να παραμένουν στους ίδιους θαλάμους μετά την επιβεβαίωση της διαγνώσεως και τον καθορισμό του τύπου της ηπατίτιδας. Τα άτομα αυτά βρίσκονται σε στενή επαφή μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο. Οι προφυλάξεις που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

τους δεν είναι τόσο αυστηρές, ώστε να αποκλεισθεί ή διασπορά. Έτσι θεωρήθηκε ότι ή λοίμωξη των νοσηλευομένων για ηπατίτιδα ασθενών με διαφορετικό ιό ηπατίτιδας είναι πολύ πιθανή.

Από τα αποτελέσματα μας διαπιστώσαμε ότι από τούς ασθενείς πού εισάγονται στο Νοσοκομείο Λοιμωδών Νόσων Ασθενών με διάγνωση οξείας ιογενούς ηπατίτιδας 94.8% είχαν πράγματι οξεία ηπατίτιδα. ενώ σε 5.2% από αυτούς ο ίκτερος είχε άλλη αιτιολογία. Από τις περιπτώσεις ηπατίτιδας 68.9% οφείλονταν στον HBV, 12.8% στον HAV και 18,3% ήταν ηπατίτιδα non-A. non-B.

Πιθανότητα ενδονοσοκομειακής λοιμώξεως με τον HAV έχουν οι ευαίσθητοι προς τον HAV ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή non-A. non-B πού αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό των νοσηλευομένων ατόμων. αλλά και οι ασθενείς πού νοσηλεύονται για ίκτερο άλλης αιτιολογίας μαζί με τούς ασθενείς αυτούς. Το ποσοστό των ευαίσθητων ατόμων βρέθηκε, όπως αναμενόταν. αρκετά χαμηλό 9.6% (21 /218). Σε κανένα όμως από τα ευαίσθητα αυτά άτομα δεν διαπιστώθηκε ενδονοσοκομειακή συμπτωματική ή ασυμπτωματική λοίμωξη. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα του Mosley ο οποίος δεν διαπίστωσε μετάδοση κλινικής ηπατίτιδας Α κατά τη μελέτη αρκετών χιλιάδων εξετασθέντων ασθενών πού νοσηλεύθηκαν για άλλου τύπου οξεία ηπατίτιδα σε κοινούς θαλάμους μαζί με ασθενείς πού έπασχαν από ηπατίτιδα Α. Άλλοι όμως ερευνητές έχουν διαπιστώσει ενδονοσοκομειακή μετάδοση του HAV. Αυτό όμως αποτελεί σπάνιο γεγονός και παρατηρείται σε ειδικές περιπτώσεις ατόμων πού νοσηλεύονται για ηπατίτιδα Α και έχουν ακράτεια κοπράνων ή σε περιπτώσεις ατόμων τα οποία νοσηλεύονται για άλλη αιτία στο νοσοκομείο και βρίσκονται στην περίοδο του χρόνου επώασης της ηπατίτιδας Α. Τα άτομα αυτά μπορούν εύκολα να διασπείρουν τον ιό στο περιβάλλον και να μολύνουν έτσι άλλους ασθενείς ή άτομα του προσωπικού του νοσοκομείου

Η ενδονοσοκομειακή διασπορά του HAV εξαρτάται από την αποβολή του στα κόπρανα. Σε προηγούμενες έρευνες διαπιστώσαμε ότι ο HAV ανιχνεύεται στα κόπρανα σε 14,3 - 37.8% των ασθενών με ηπατίτιδα Α κατά την είσοδο τους στο νοσοκομείο. Η πιθανότητα ανιχνεύσεως του HAV στα κόπρανα εξαρτάται από το χρόνο πού μεσολαβεί μεταξύ ενάρξεως των συμπτωμάτων και εισαγωγής στο νοσοκομείο. Έτσι ο HAV ανιχνεύεται σε

συχνότητα 45% όταν οι ασθενείς εισέρχονται στο νοσοκομείο την πρώτη εβδομάδα μετά την υπέρχρωση των ούρων, αλλά μόνο σε 11% μετά την πρώτη εβδομάδα και ποτέ όταν ή εισαγωγή καθυστερεί πάνω από 2 εβδομάδες. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο HAV δεν ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά πάροδο μιας εβδομάδος μετά την εμφάνιση του ικτέρου. Φαίνεται όμως ότι παρά την ανίχνευση του HAV στα κόπρανα, ή ενδονοσοκομειακή μετάδοση του δεν είναι εύκολη γιατί το επίπεδο του HAV στα κόπρανα μειώνεται σημαντικά μετά την εμφάνιση του ικτέρου που αποτελεί και την αιτία εισαγωγής των ασθενών με ηπατίτιδα A στο νοσοκομείο. Επομένως συμπεραίνεται ότι ή αποβολή και ή ανίχνευση του ιού στα κόπρανα δεν σημαίνει οπωσδήποτε και μολυσματικότητα του ασθενούς, δηλ. δυνατότητα μεταδόσεως της νόσου στο περιβάλλον. Έτσι οι ασθενείς με ηπατίτιδα A παύουν να είναι μολυσματικοί όταν εισαχθούν στο Νοσοκομείο και δεν αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για τους άλλους ασθενείς. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της ερευνάς μας παρά το ότι οι συνθήκες νοσηλείας των ασθενών που παρακολουθήσαμε δεν ήταν τόσο αυστηρές ώστε να αποκλείουν τη διασπορά του HAV.

Από τα αποτελέσματα μας επίσης διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για ηπατίτιδα A ή non-A, on-B ή για ίκτερο άλλης εκτός οξείας ηπατίτιδας αιτιολογίας και ήταν ευαίσθητοι στον HBV δεν ανέπτυξαν κλινικές ή ορολογικές ενδείξεις λοιμώξεως από HBV.

Παρόμοιες προοπτικές να μεταδοθεί παρεντερικός πολύ εύκολα, ενώ για τη μη παρεντερική μετάδοση απαιτείται στενή και παρατεταμένη επαφή (Παπαευαγγέλου 1974). Έτσι ή διασπορά του στο νοσοκομείο μπορεί να γίνει κυρίως παρεντερικώς, ενώ είναι δύσκολο να διασπαρθεί μεταξύ των ασθενών εφ' όσον έρευνες σε ασθενείς δεν υπάρχουν. Εν τούτοις έρευνες σε νοσηλευτικό προσωπικό νοσοκομείου, που είχε εκτεθεί στον HBV κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ασθενούς με ηπατίτιδα B και έντονη αιμορραγική διάθεση απέδειξαν ότι ο κίνδυνος μεταδόσεως του HBV ήταν πολύ μικρός.

Είναι γνωστό ότι ο HBV μπορεί να μεταδοθεί παρεντερικώς πολύ εύκολα, ενώ για τη μη παρεντερική μετάδοση απαιτείται στενή και παρατεταμένη επαφή. Έτσι η διασπορά ιού στα νοσοκομεία μπορεί να γίνει παρεντερικώς, ενώ είναι δύσκολο να διασπαρεί μεταξύ των ασθενών εφ' όσον λαμβάνονται στοιχειώδεις προφυλάξεις. Αυξημένος κίνδυνος μεταδόσεως του HBV υπάρχει

εφ' όσον οι ασθενείς αιμορραγούν ή εφαρμόζονται σ' αυτούς αιματηρές επεμβάσεις. Τότε τα μέτρα προφυλάξεως πρέπει να είναι πιο σχολαστικά. Αυτό όμως ισχύει και για τούς περισσότερους από τούς φορείς του HBsAg, ιδιαίτερα δε για τούς θετικούς για το αντίγόνο e. Είναι γνωστό η συχνότητα των φορέων είναι πολύ υψηλή στην Ελλάδα. Επομένως ένα σημαντικό ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών στα γενικά νοσοκομεία μπορούν να μεταδώσουν την ηπατίτιδα στο προσωπικό ή στους άλλους ασθενείς. Γι' αυτό δεν επιτρέπεται να δημιουργείται πανικός όταν εισαχθεί στο νοσοκομείο ασθενής με ηπατίτιδα Β, ούτε να αποστέλλεται σε ειδικά Νοσοκομεία Λοιμωδών Νόσων και στην περίπτωση αυτή απλώς πρέπει να τηρούνται οι ίδιες συνθήκες νοσηλείας όπως και σε κάθε άλλο νοσηλευόμενο. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και Αμερικανοί ερευνητές που δεν συνιστούν τη νοσηλεία των ασθενών σε ειδικά νοσοκομεία, ούτε την απομόνωση των νοσηλευόμενων σε Γενικά Νοσοκομεία.

Από όσα αναφέρθηκαν συμπεραίνεται ότι η νοσηλεία των ασθενών μπορεί να γίνεται χωρίς ιδιαίτερους κινδύνους και σε γενικά νοσοκομεία. Αυτό πρέπει να ισχύει και σε βαριές περιπτώσεις στις οποίες το γενικό Νοσοκομείο μπορεί να προσφέρει περισσότερες και καλύτερες νοσηλευτικές φροντίδες. Εκτός από τη σοβαρότητα της καταστάσεως η νοσοκομειακή νοσηλεία των ασθενών είναι επιβεβλημένη, όταν οι επικρατούσες συνθήκες οικογενειακής διαβιώσεως δεν επιτρέπουν τη νοσηλεία στο σπίτι. Στις άλλες όμως περιπτώσεις η εισαγωγή στο νοσοκομείο αποτελεί μεγάλη ταλαιπωρία για τον ασθενή χωρίς να του προσφέρει τίποτε το ιδιαίτερο, ούτε να προφυλάσσει το περιβάλλον του. Παλαιότερες επιδημιολογικές έρευνες (Szmuness 1976) απέδειξαν ότι η υποχρεωτική νοσηλεία των ασθενών σε νοσοκομείο δεν μειώνει την ενδοοικογενειακή διασπορά της νόσου και δεν προστατεύει γενικότερα τη κοινότητα. Επομένως με βάση τα διεθνή και τα δικά μας αποτελέσματα θα πρέπει όχι μόνο να αναθεωρήσουμε την άποψη της νοσηλείας των ασθενών με ηπατίτιδα σε ειδικά νοσοκομεία Λοιμωδών Νόσων, αλλά και να μη επιδιώκουμε την εισαγωγή τους σε γενικά νοσοκομεία παρά μόνο όταν συντρέχουν ειδικοί λόγοι που αφορούν είτε τους ίδιους τους ασθενείς ή το οικογενειακό τους περιβάλλον³⁸.

Κίνδυνοι σε ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό

Εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας που συχνά εκτίθενται σε αίμα, ιστούς και υγρά σώματος έχουν αυξημένο κίνδυνο για ιογενή ηπατίτιδα, ειδικά ηπατίτιδα Β. περίπου 15% των εργαζομένων για την υγεία έχουν έναν ή παραπάνω ορολογικούς δείκτες λοίμωξης με HBV και το 1% είναι HBsAg θετικοί. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στους χειρουργούς, παθολόγους, τεχνικούς εργαστηρίων που επεξεργάζονται τα προϊόντα αίματος, τεχνικούς που παίρνουν αίμα και κάνουν ενδοφλέβια εισαγωγή καθετήρων, προσωπικό που εργάζεται στην αιμοδιάλυση και άλλοι που διενεργούν επεμβατικές επεμβάσεις. Εντούτοις, η μετάδοση HBV λοίμωξης σε άτομα που έχουν σχέση με τη φροντίδα υγείας, φαίνεται να είναι μονόδρομη, από τους ασθενείς στο προσωπικό. Με σπάνιες εξαιρέσεις, το προσωπικό υγείας με HBsAg θετικό, δεν αυξάνει τον κίνδυνο HBV λοίμωξης για τους ασθενείς του. Ασυμπτωματικοί φορείς HBsAg αντιπροσωπεύουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο στο προσωπικό υγείας, επειδή δεν υπάρχουν εύκολα αναγνωρίσιμα κλινικά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την αναγνώρισή τους. Περίπου 1% όλων των ασθενών που εισάγονται σε μεγάλα νοσοκομεία μητροπόλεων είναι HBsAg – θετικοί, αλλά 90% αυτών δεν έχουν πιστοποιηθεί με μεθόδους ρουτίνας. Ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας ή πολλαπλών μεταγγίσεων, ασθενείς από χώρες όπου η ηπατίτιδα Β είναι ενδημική, σεξουαλικά δραστήριοι ομοφυλόφιλοι άνδρες, τοξικομανείς και ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οζήδη πολυαρτηρίτιδα και σύνδρομο Down πρέπει να προσδιορίζονται συστηματικά ως προς το ΗβsAg, εξαιτίας της υψηλής συχνότητας της HBsAg θετικότητας σ' αυτές τις ομάδες. Αν οι ασθενείς είναι θετικοί, είναι δυνητικώς λοιμογόνοι και πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις κατά την εγχείριση ή σε άλλες οξείας φροντίδας επεμβάσεις. Στις μονάδες αιμοδιάλυσης, η εισαγωγή του ασθενούς και η εκπαίδευση του προσωπικού, οι περιοδικοί έλεγχοι ρουτίνας για ανίχνευση του ΗβsAg και της αμινοτρανσφεράσης και η απομόνωση των ΗβsAg – θετικών από ευάλωτους ασθενείς, έχουν δραματικά μειώσει την πρόκληση νέων HBV λοιμώξεων στους ασθενείς και στο ιατρικό προσωπικό. Η ανοσοποίηση με εμβόλιο ηπατίτιδας Β είναι ένα άλλο σημαντικό μέτρο για τον περιορισμό της εξάπλωσης της ηπατίτιδας Β στους εργαζομένους για την υγεία²⁶.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Επειδή η θεραπεία της ιογενούς ηπατίτιδας είναι περιορισμένη, δίνεται έμφαση στην πρόληψη με την ανοσοποίηση. Η προφυλακτική προσέγγιση διαφέρει για τον καθένα από τους τύπους της ιογενούς ηπατίτιδας. Στο παρελθόν, η ανοσοπροφύλαξη βασιζόταν αποκλειστικά στην παθητική ανοσοποίηση με παρασκευάσματα σφαιρινών που περιείχαν αντισώματα, με κάθαρσή τους με κλασμάτωση με ψυχρή αιθανόλη από το πλάσμα εκατοντάδων φυσιολογικών δοτών. Σήμερα, για την ηπατίτιδα Β, η ενεργητική ανοσοποίηση με, εμβόλιο είναι επίσης διαθέσιμη.

α) Ηπατίτιδα Α

Όλα τα σκευάσματα ανοσοσφαιρίνης (IG) περιέχουν αντι-HAV, Μολονότι οι τίτλοι μπορεί να ποικίλλουν, όλα τα IG-παρασκευάσματα φαίνεται να έχουν ένα αντίσωμα σε ικανή προστατευτική συγκέντρωση. Όταν χορηγείται πριν την έκθεση ή κατά την πρώιμη περίοδο επώασης, η IG είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της κλινικής εμφάνισης ηπατίτιδας τύπου Α. Σε μερικές περιπτώσεις, IG δεν αποκλείει την λοίμωξη αλλά με το να την ελαφρύνει, την καθιστά μη εμφανή. Ως αποτέλεσμα προκαλείται μακράς διάρκειας "παθητική - ενεργητική" ανοσία. Εντούτοις, αυτό θεωρείται σήμερα ότι αποτελεί την εξαίρεση παρά τον κανόνα. Για στενές επαφές (οικογένεια, ιδρύματα) ατόμων με ηπατίτιδα Α, η χορήγηση 0,02 mL/kg συνίσταται όσο το δυνατό νωρίτερα μετά την έκθεση. Μπορεί να είναι αποτελεσματική ακόμα και όταν χορηγείται, ως και 2 εβδομάδες μετά την έκθεση. Η προφύλαξη δεν είναι απαραίτητη για συνήθεις επαφές (γραφείου, εργοστασίου, σχολείου ή νοσοκομείου), για τα περισσότερα ηλικιωμένα άτομα που έχουν πολλές πιθανότητες να είναι άνοσα ή για αυτούς που είναι γνωστό ότι έχουν αντί-HAV στον ορό τους. Σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας, η αναγνώριση των περιπτώσεων ηπατίτιδας Α σε παιδιά ή προσωπικό πρέπει να δίνει το κίνητρο για την ανοσοπροφύλαξη στο κέντρο και στα μέλη των οικογενειών των παιδιών. Ως που να αναγνωρίζονται οι περισσότερες επιδημίες ηπατίτιδας τύπου Α, που προέρχονται από κοινή πηγή, συνήθως είναι πολύ αργά για την IG να είναι αποτελεσματική στην περίοδο επώασης. Εντούτοις, η προφύλαξη, μπορεί να περιορίσει τη συχνότητα δευτερογενών περιπτώσεων. Για ταξιδιώτες σε τροπικές χώρες, αναπτυσσόμενες χώρες και

άλλες περιοχές έξω από τις συνήθεις τουριστικές, συνίσταται η IG προφύλαξη. Όταν τέτοιο ταξίδι διαρκεί λιγότερο από 3 μήνες, χορηγούνται 0,02 mL/kg, ενώ για μεγαλύτερης διάρκειας ταξίδι ή διαμονή σε τέτοιες περιοχές, συνίσταται μια δόση 0,06 mL/kg κάθε 4 έως 6 μήνες. Η χορήγηση σφαιρίνης από πλάσμα είναι ασφαλής. Δεν συσχετίζεται με μετάδοση του AIDS στους δέκτες και ο ιός του AIDS (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, HIV) αδρανοποιείται από το 25% αλκοόλης, στην οποία το πλάσμα υποβάλλεται κατά την σε ψυχρό διαδικασία κλασματοποίησης με αιθανόλη. Βρίσκονται σε εξέλιξη εμβόλια ηπατίτιδας A με νεκρούς, ζωντανούς, εξασθενημένους και γενετικώς κατασκευασμένους (με μοριακή γενετική) ιούς.

B) Ηπατίτιδα B

Μέχρι πρόσφατα η πρόληψη της ηπατίτιδας B βασιζόταν σε παθητική ανοσοπροφύλαξη είτε με τυπικό IG, που περιείχε μέτρια επίπεδα αντι-HBc, η με ανοσοσφαιρίνη ηπατίτιδας B (HBIG), που περιέχει υψηλό τίτλο αντί-HBs. Η αποτελεσματικότητα τυπικού IG δεν αποδείχθηκε ποτέ και παραμένει αμφίβολη. Ακόμα και η αποτελεσματικότητα των HBIG που επιδεικνύεται σε διάφορες κλινικές δοκιμασίες έχει αμφισβητηθεί και η συμβολή τους φαίνεται να βρίσκεται στην μείωση της συχνότητας κλινικής νόσου και όχι στην πρόληψη της λοίμωξης. Μολονότι ο HBV δεν μπορεί να καλλιεργηθεί *in vitro* με την κλασσική έννοια, εμβόλιο για ενεργητική ανοσοποίηση έχει παρασκευασθεί από κεκαθαμένες, μη λοιμογόνες σφαιρικές μορφές 22 nm, από HbsAg που λαμβάνεται από το πλάσμα υγιών HbsAg φορέων. Το εμβόλιο υποβάλλεται σε τρία διαφορετικά στάδια χημικής αδρανοποίησης που καταστρέφουν σωρευτικά τη μολυσματικότητα κάθε γνωστού ιού και τον HIV. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμασίες σε άτομα υψηλού κινδύνου, αυτό το εμβόλιο από συστατικό αίματος αποδείχτηκε ότι είναι ανοσοποιητικό, με υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη HBV λοίμωξης και παρά την ασυνήθη πηγή του, πολύ ασφαλές. Επιπρόσθετα, ένα εμβόλιο κατασκευασμένο με γενετική μηχανική, προερχόμενο από ανασυνδυασμένο ζημιογόνων μικροοργανισμών, έχει εισαχθεί. Το τελευταίο εμβόλιο αποτελείται από HbsAg σωματίδια που δεν είναι γλυκοζυλιωμένα αλλά αλλιώς δεν διακρίνονται από το φυσιολογικό HbsAg. Αυτό το δεύτερο δεύτερης γενιάς εμβόλιο είναι ικανό να συγκριθεί στην ανοσογένεση προστατευτική ικανότητα και ασφαλεία με το πρώτης γενεάς προερχόμενο

από το πλάσμα, εμβόλιο. Πρόσφατες συστάσεις μπορούν να διακριθούν σε αυτές για την προφύλαξη πριν και εκείνες για μετά την έκθεση.

Για προφύλαξη πριν από την έκθεση από την ηπατίτιδα σε περιπτώσεις συχνής έκθεσης (εργαζόμενοι για την υγεία εκτεθειμένοι στο αίμα, ασθενείς και προσωπικό της αιμοδιάλυσης, ένοικοι και προσωπικό ιδρυμάτων στέγασης για τους διανοητικώς καθυστερημένους, τοξικομανείς, ομοφυλόφιλοι άνδρες όπως επίσης ετεροφυλόφιλοι, άτομα όπως αιμοφιλικό που απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία με παράγωγα αίματος, οικογενειακές και σεξουαλικές επαφές φορέων HBsAg καθώς και άτομα που ζουν ή ταξιδεύουν σε μεγάλο βαθμό, σε ενδημικές περιοχές), τρεις ενδομυϊκές (στο δελτοειδή, όχι στο γλουτιαίο) ενέσεις εμβολίου της ηπατίτιδας B συνιστώνται κατά τον χρόνο 0,1 και 6 μήνες. Η εγκυμοσύνη δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό. Η συνιστώμενη δόση για κάθε ένεση εμβολίου που προέρχεται από πλάσμα είναι 20 μg για ανοσοϊκανούς ενήλικους, 40 μg για ασθενείς με ανοσοκαταστολή (ασθενείς αιμοδιάλυσης, δέκτες μοσχευμάτων και ασθενείς με όγκους που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά) και 10 μg για βρέφη και παιδιά κάτω των 10 ετών. Ένα από τα διαθέσιμα ανασυνδυασμένα εμβόλια είναι κατασκευασμένο να περιέχει 10 μg για φυσιολογικούς ενήλικους και 5 μg για τα παιδιά, ενώ ένα άλλο περιέχει 20 μg και 10 μg για τους ενήλικους και τα παιδιά, αντίστοιχα.

Για μη εμβολιασμένα άτομα που εκτίθενται σε HBV ή *μετά την έκθεση*, συνιστάται προφύλαξη με ένα συνδυασμό HBIG (για ταχεία επίτευξη υψηλού τίτλου αντι-HBs στο αίμα) και εμβόλιο ηπατίτιδας B (για επίτευξη μακράς διάρκειας ανοσίας, καθώς επίσης και εμφανούς ικανότητάς του να μειώσει την κλινική νόσο μετά την έκθεση). Για *περινεογνική* έκθεση των βρεφών από HBsAg-θετικές μητέρες, μια απλή δόση HBIG, 0,5 mL πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς στον μηρό *αμέσως μετά τη γέννηση*, ακολουθούμενη από μια πλήρη σειρά τριών ενέσεων των 10 μg εμβολίου ηπατίτιδας B, προερχομένου από πλάσμα (ή 5 μg ανασυνδυασμένου εμβολίου) που πρέπει να αρχίσει μέσα στις πρώτες 12 ώρες ως 1 εβδομάδα ζωής. Γι' αυτούς που υφίστανται άμεσο διαδερμικό ενοφθαλμισμό ή διαβλεννογόνια έκθεση σε HBsAg θετικό αίμα ή σωματικά υγρά (π.χ. από τυχαίο *τρύπημα με βελόνα*, άλλη διείδυση σε βλεννογόνο ή πρόσληψη) μια απλή ενδομυϊκή δόση HBIG, 0,06 mL/kg, χορηγούμενη όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την

έκθεση, ακολουθείται από μια πλήρη σειρά εμβολίου ηπατίτιδας Β που αρχίζει μέσα στην πρώτη εβδομάδα. Γι' αυτούς που εκτίθενται με τη σεξουαλική επαφή με ασθενή με οξεία ηπατίτιδα Β, η Συμβουλευτική Επιτροπή Άσκησης Ανοσοποίησης της υπηρεσίας Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ συνιστά μια απλή ενδομυϊκή δόση ΗΒΙG 0,06 mUkg μέσα σε 14 μέρες από την έκθεση, που ακολουθείται είτε από δεύτερη ένεση ΗΒΙG ή μόνον όταν ΗΒsAg θετικότητα στον δείκτη της περίπτωσης επιμένει πάνω από 3 μήνες, πλήρης σειρά εμβολίων ηπατίτιδας Β. Εντούτοις, άλλες αρχές συνιστούν ένα συνδυασμό ΗΒΙG, που ακολουθείται από πλήρη σειρά ενέσεων εμβολίου ηπατίτιδας Β για όλα τα άτομα με σεξουαλικές επαφές με ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Β, άσχετα με τη διάρκεια της ΗΒsAg θετικότητας στον δείκτη της περίπτωσης. Όταν συνιστώνται ΗΒΙG και εμβόλιο ηπατίτιδας Β, μπορούν να χορηγούνται κατά τον ίδιο χρόνο, αλλά σε ξεχωριστές θέσεις.

Η ακριβής διάρκεια της προστασίας που παρέχεται από το εμβόλιο ηπατίτιδας Β είναι άγνωστη. Εντούτοις, περίπου 80 ως 90% των εμβολιασθέντων που ήταν ανοσοϊκανοί διατηρούν προστατευτικά επίπεδα αντι-ΗΒs για τουλάχιστον 5 χρόνια. Από κει και πέρα, ακόμη και αφού το αντι-ΗΒs γίνει μη ανιχνεύσιμο, η προστασία επιμένει ενάντια στην κλινική ηπατίτιδα Β, που οφείλεται σε επιφανειακό αντιγόνο στο αίμα και χρόνια ΗΒν λοίμωξη. Σήμερα οι βοηθητικές ανοσοποιήσεις δεν συνιστώνται για την καθ' ήξεραν χρήση, εκτός από τα άτομα με ανοσοκαταστολή που έχουν χάσει τα ανιχνεύσιμα αντί-ΗΒs ή ανοσοϊκανά άτομα που υφίστανται διαδερμικούς ενοφθαλμισμούς ΗbsAg – θετικούς αφού χάσουν το ανιχνεύσιμο αντίσωμα.

Γ) Δέλτα ηπατίτιδα

Λοίμωξη με παράγοντα ηπατίτιδας δέλτα μπορεί να προληφθεί με εμβολιασμό ευάλωτων ατόμων με το εμβόλιο ηπατίτιδας Β. κανένα προϊόν δεν είναι διαθέσιμο για ανοσοπροφύλαξη προς πρόληψη της υπερλοιμώξης δέλτα στους ΗbsAg φορείς. Γι' αυτούς, συνιστώνται η αποφυγή διαδερμικών εκθέσεων και περιορισμός στενής επαφής με άτομα που έχουν λοίμωξη δέλτα.

δ) Μη-Α, μη-Β ηπατίτιδα

Για την μη-Α, μη-Β ηπατίτιδα που συσχετίζεται με μετάγγιση, η αποτελεσματικότητα της ΙG προφύλαξης δεν έχει αποδειχθεί, γι' αυτό και δεν συνίσταται. Το πιο αποτελεσματικό μέτριο για μείωση της συχνότητάς της

μετά από μετάγγιση μη-A, μη-B ηπατίτιδας είναι ο αποκλεισμός του αίματος που εμπειρικώς παρέχεται από το δότη και η εξάρτηση, αποκλειστικώς, από εθελοντές αιμοδότες. Η παρουσία αυξημένων ALT και/ή αντί-HBc σε αίμα δότη, βρέθηκε να συσχετίζεται με τον κίνδυνο της μη-A, μη-B ηπατίτιδας σε δέκτες. Και οι δύο αυτοί δείκτες φαίνονται να ταυτοποιούν δείγματα του αιμοδοτικού πληθυσμού με έναν αυξημένο κίνδυνο ιογενών λοιμώξεων από το αίμα. Αργά στη δεκαετία του 1980, εισήχθη ο έλεγχος του αίματος δοτών γι' αυτούς τους αντιπροσωπευτικούς δείκτες. Τον ίδιο καιρό, εισήχθησαν ο αποκλεισμός από τους αιμοδότες των ατόμων που ανήκαν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για το AIDS και ο έλεγχος των αιμοδοτών για αντί-HIV. Αυτά τα μέτρα, που εισήχθησαν προς μείωση του AIDS μεταδιδόμενου με μετάγγιση, έχουν την ισχύ να μειώσουν και τον κίνδυνο της λοίμωξης με άλλους παράγοντες από το αίμα, όπως τον ιό της μη-A, μη-B ηπατίτιδας. Τελικά, η πρόσφατη εισαγωγή του ελέγχου του αίματος δότη για αντίσωμα σε ηπατίτιδα C, αναμένεται να μειώσει επί πλέον τον κίνδυνο της μη-A, μη-B ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση. Μια άλλη προσέγγιση, η χημική επεξεργασία των παραγώγων αίματος και συμπυκνώσεων του προς αδρανοποίηση της μολυσματικότητας του ιού της μη-A, μη-B ηπατίτιδας, έχει επίσης επιδιωχθεί. Μελέτες προς δοκιμασία της αποτελεσματικότητας τυπικών IG μετά από τρύπημα με βελόνα, σεξουαλική ή περινεογνική έκθεση σε μη-A, μη-B ηπατίτιδας δεν έχουν γίνει. Επειδή το ενοφθάλμισμα είναι αρκετά μικρότερο σ' αυτές τις περιπτώσεις απ' αυτό που συσχετίζεται με μετάγγιση και εξαιτίας της ασφάλειας και του χαμηλού του κόστους, μερικές αρχές συνιστούν μετεκθεσιακή προφύλαξη με απλή δόση IG 0,06 mL/kg (ή 0,5 ml για περινεογνική έκθεση) σ' αυτές τις περιπτώσεις. Η αποτελεσματικότητα των IG για πρόληψη εντερικής μη-A, μη-B ηπατίτιδας παραμένει προς αξιολόγηση²⁶.

Εκτίμηση του κινδύνου λοιμώξεως από ηπατίτιδα Β και της προτεραιότητας για προφυλακτικό εμβολιασμό του νοσοκομειακού προσωπικού

Ο αθροιστικός επιπολασμός του επιφανειακού αντιγόνου (HBsAg), του επιφανειακού αντισώματος (anti-HBs) και του πυρηνικού αντισώματος (anti-

HBc) του ιού ηπατίτιδας B μελετήθηκε σε 813 άτομα νοσοκομειακού προσωπικού μεγάλου νοσοκομείου της Αθήνας και σε 244 φοιτητές βου έτους ιατρικής και σπουδάστριες σχολών νοσοκόμων. Σαν μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 365 συγγενείς νοσηλευομένων. Ορολογική ένδειξη ηπατίτιδας B βρέθηκε σε ποσοστό 40,2% στο νοσοκομειακό προσωπικό, 13,5% στην ομάδα των φοιτητών και σπουδαστριών και 31,5% στην ομάδα των μαρτύρων. Ο επιπολασμός των δεικτών ηπατίτιδας B στο νοσοκομειακό προσωπικό συσχετιζόταν θετικά με την ηλικία, την διάρκεια της επαγγελματικής δραστηριότητας, το ιστορικό ηπατίτιδας, εγχειρήσεως, εισαγωγής σε νοσοκομείο, μεταγγίσεως αίματος, τυχαίων τραυμάτων στο νοσοκομείο και το ιστορικό παθητικής ανοσοποίησης με άνοσο σφαιρίνη ηπατίτιδας B. Συσχετιζόταν επίσης αρνητικά με τη διάρκεια της σχολικής φοιτήσεως. Ο επιπολασμός των δεικτών ηπατίτιδας B κατά επαγγελματική ομάδα βρέθηκε 34,7% στους ιατρούς, 44,1 % στις νοσοκόμες, 46,5% στους νοσοκόμους-τραυματιοφορείς, 23,2% στις παρασκευάστριες 46,7% στις καθαρίστριες, 41,7% στους διοικητικούς και 50,0% στο υπόλοιπο προσωπικό. Η επαφή με το αίμα και ενδεχομένως τους ασθενείς (γιατροί νοσοκόμες, παρασκευάστριες) βρέθηκε να αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου (σχετικός κίνδυνος 1.54, < 0,05) σε σχέση με μάρτυρες (συγγενείς νοσηλευομένων) μετά από διάστρωση για την ηλικία και τη διάρκεια της σχολικής φοιτήσεως. Η επαφή με τους ασθενείς μόνο (νοσοκόμοι-τραυματιοφορείς, καθαρίστριες) δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ηπατίτιδα B. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν ότι από το νοσοκομειακό προσωπικό προτεραιότητα στον προφυλακτικό εμβολιασμό ηπατίτιδας B έχουν οι γιατροί, οι νοσοκόμες και οι παρασκευάστριες.

Η λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας B θεωρείται διεθνώς σαν αναγνωρισμένος επαγγελματικός κίνδυνος για τους γιατρούς και ορισμένες άλλες κατηγορίες υγειονομικού προσωπικού. Το μέγεθος αυτού του κινδύνου έχει εκτιμηθεί κυρίως με μετρήσεις των ορολογικών δεικτών HBV λοιμώξεως και φαίνεται να ποικίλλει σημαντικά από χώρα σε χώρα και από κατηγορία σε κατηγορία υγειονομικού επαγγέλματος (γιατροί, νοσοκόμες, παρασκευάστριες κλπ.). Σε περιοχές χαμηλού επιπολασμού της ηπατίτιδας B, όπως οι χώρες της Δ. Ευρώπης και της Β. Αμερικής, η εκτίμηση του επαγγελματικού κινδύνου δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες εξαιτίας της μεγάλης διαφοράς συχνότητας

της λοιμώξεως μεταξύ υγειονομικού προσωπικού και του γενικού πληθυσμού. Αντίθετα σε χώρες ενδιάμεσου (μεσογειακές κλπ, χώρες) και υψηλού επιπολασμού (Αφρική και Ν.Α. Ασία) είναι αρκετά σύνθετο πρόβλημα αφού μεγάλο μέρος του πληθυσμού έχει εκτεθεί στη νόσο από την παιδική ή εφηβική ηλικία και είναι άνοσο στην ηλικία ενάρξεως του επαγγέλματος. Επίσης η συχνότητα της λοιμώξεως ποικίλλει σημαντικά σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και άλλους παράγοντες. Τα ευρήματα από την σχετικά περιορισμένη ελληνική και ξένη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα αφού συχνά επαγγελματικές ομάδες που θεωρούνται σε υψηλό κίνδυνο, βρέθηκαν να έχουν μικρότερους δείκτες επιπολασμού από άλλες ομάδες χωρίς επαγγελματικό κίνδυνο ή από τον γενικό πληθυσμό.

Πίνακας: Επιπολασμός δεικτών HBV και μέση ηλικία ομάδων εργαζομένων στο ΙΓΝΑ

Επάγγελμα	Αριθμός εξετασθέντων	Μέση ηλικία (έτη)	Δείκτες HBV (+) n (%)	Δείκτες HBV (-) n (%)
Γιατροί	268	36	93 (34,7)	175 (65,3)
Αδελφές νοσοκόμες	229	33,2	101 (44,1)	128 (55,9)
Νοσοκόμοι - τραυματιοφορείς	58	37,1	27 (46,5)	31 (53,5)
Παρασκευάστριες	56	30,8	13 (23,2)	43 (76,8)
Καθαρίστριες	92	42,5	43 (46,7)	49 (53,3)
Διοικητικοί	60	41,6	25 (41,7)	35(58,3)
Άλλο προσωπικό	50	41,8	25 (50)	25 (50)
Σύνολο	813	36,4	327 (40,2)	486 (59,8)

Πίνακας: Επιπολασμός δεικτών HBV κατά χώρο εργασίας στο ΙΓΝΑ

Χώρος εργασίας	Αριθμός N	Επιπολασμός Δεικτών HBV	
		n	%
Παθολογικές κλινικές	214	89	41,9
Χειρουργικές κλινικές	246	97	39,4
Εργαστήρια	88	32	36,4
Μονάδες αναμενόμενου	79	26	32,9

υψηλού κινδύνου			
Άλλοι χώροι εργασίας	173	78	45,1

Πίνακας: Επιπολασμός δεικτών HBV και μέση ηλικία των γιατρών κατά ομάδες ειδικότητας στο ΙΓΝΑ

Ειδικότητα	Αριθμός εξετασθέντων	Μέση ηλικία	Σύνολο Δεικτών HBV	
			n	%
Παθολόγοι	100	35,8	29	29
Χειρουργοί	119	36	45	37,8
Εργαστηριακοί	49	36,3	19	38,7
Σύνολο	268	36	93	34,7

Ο επιπολασμός 31,6% των δεικτών HBV που διαπιστώθηκε στην ομάδα των μαρτύρων πρέπει να θεωρηθεί σαν αναμενόμενος αν ληφθούν υπόψη τα δεδομένα παλαιότερων ελληνικών μελετών. Έτσι ο Hadziyannis (1975) με τη μέθοδο της παθητικής αιμοσυγκολλησεως διαπίστωσε σε άτομα ηλικίας 18-40 ετών αθροιστικό επιπολασμό (HBsAg και anti-HBs) 25,7 - 32,4% και οι Paraevangelou et al (1976) και Paraevangelou et al (1977) 29-36% σε άτομα ηλικίας πάνω από 18 ετών. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται σε μεταγενέστερες μελέτες από τους Χατζηγιάννη και συν (1978) και Χατζηγιάννη και Τριχόπουλο (1980). Η κατά ηλικία και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (έτη σχολικής φοιτήσεως) κατανομή των δεικτών HBV των μαρτύρων στην παρούσα μελέτη ακολουθεί τους γνωστούς επιδημιολογικούς χαρακτήρες της ηπατίτιδας B στην Ελλάδα.

Στο νοσοκομειακό προσωπικό διατηρείται η τάση του γενικού πληθυσμού για αύξηση της συχνότητας ηπατίτιδας B όσο μειώνονται τα έτη σχολικής φοιτήσεως. Επίσης παρατηρείται συνεχής αύξηση παράλληλα με την ηλικία και τα έτη στο επάγγελμα. Αντίθετα στις περισσότερες μελέτες γενικού πληθυσμού και στους μάρτυρες της παρούσας μελέτης παρατηρείται πτώση του επιπολασμού μετά την ηλικία των 50 ετών. Η συνεχής αύξηση του επιπολασμού στο νοσοκομειακό προσωπικό οφείλεται πιθανόν στη διαρκή έκθεση σε μολυσματικό υλικό HBV και στην επακόλουθη αναμνηστική

απάντηση με την οποία διατηρούνται ανιχνεύσιμοι τίτλοι αντισωμάτων. Το ίδιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί σε ομάδες πληθυσμού με συνεχή έκθεση στον Ιό ηπατίτιδας Β όπως οι συγγενείς φορέων HBV. Στις χώρες χαμηλού επιπολασμού ηπατίτιδας Β (Δ. Ευρώπη, Β. Αμερική) οι δείκτες HBV αυξάνουν στο νοσοκομειακό προσωπικό με την ηλικία χωρίς όμως να παρατηρείται η ίδια σχέση με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο όπως αυτοκαθορίζεται από τα έτη σχολικής φοιτήσεως, αν και σε ορισμένες εργασίες εμφανίζεται μια τέτοια τάση.

Ιστορικό ηπατίτιδας αναφέρουν το 10% περίπου του νοσοκομειακού προσωπικού ενώ ο επιπολασμός δεικτών HBV είναι 60% σε όσους αναφέρουν ιστορικό ηπατίτιδας και 38% σε όσους δεν αναφέρουν. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ ήταν 39% και 13%.

Παρόλο ότι ιστορικό μεταγγίσεως αναφέρθηκε σε ποσοστό λιγότερο από 5% του νοσοκομειακού προσωπικού εν τούτοις οι δείκτες λοιμώξεως HBV σ' αυτούς ήταν 63,1 % συγκριτικά με 38,7% σε όσους δεν έχουν υποστεί μετάγγιση. Τα αντίστοιχα ποσοστά που διαπιστώθηκαν στις ΗΠΑ είναι 17% και 13%. Ο υψηλός επιπολασμός της ηπατίτιδας Β στην ομάδα του νοσηλευτικού προσωπικού που έχει υποστεί μετάγγιση αρκεί για να παρασύρει και τον επιπολασμό όσων αναφέρουν εγχείρηση ή νοσηλεία σε νοσοκομείο σε διαφορές στατιστικά σημαντικές σε σχέση με εκείνους που έδωσαν αρνητική απάντηση. Αντίθετα στην ομάδα των μαρτύρων η εγχείρηση ή η εισαγωγή σε νοσοκομείο δεν φαίνονται να αποτελούν κίνδυνο λοιμώξεως HBV.

Ενδιαφέρουσες πληροφορίες έδωσε επίσης η ανάλυση ανάλογα με το ιστορικό τυχαίων τραυμάτων και παθητικής ανοσοποίησης. Έτσι ο επιπολασμός δεικτών HBV σε όσους αναφέρουν τραυματισμό με βελόνα μολυσμένη με ορό HBsAg θετικό βρέθηκε 49,3%, 42 % σε όσους αναφέρουν τραυματισμό με βελόνες άγνωστης ως προς το HBsAg προέλευσης ή άλλες ενδεχομένως μολυσματικές εστίες και 33,6% σε όσους δεν ανέφεραν τυχαίους τραυματισμούς. Ο επιπολασμός δεικτών HBV όσων αναφέρουν παθητική ανοσοποίηση με ειδική υπεράνοσο γ-σφαιρίνη ηπατίτιδας βρέθηκε 54,8% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για όσους δεν έχουν κάνει χρήση 39%. Αν ληφθεί υπόψη ότι το σύνολο σχεδόν όσων κάνουν γ-σφαιρίνη είναι αρνητικό για δείκτες HBV πριν από την έκθεση στο μολυσματικό υλικό γίνεται σαφές ότι η

αποτελεσματικότητα της παθητικής ανοσοποίησης στο προσωπικό του ΙΓΝΑ είναι χαμηλή. Ο επιπολασμός δεικτών HBV σε άτομα που έχουν υποστεί παθητική ανοσοποίηση τους τελευταίους 6 μήνες πριν από την αιμοληψία στις ΗΠΑ βρέθηκε 12%.

Όπως έχει φανεί και από προηγούμενες μελέτες στις χώρες ενδιάμεσου και υψηλού επιπολασμού ηπατίτιδας B, ο επαγγελματικός κίνδυνος δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί με απλή αναφορά στους πίνακες επιπολασμού κατά επαγγελματική ομάδα εξαιτίας της συγχυτικής επιδράσεως της ηλικίας και του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Έτσι η ανάλυση μετά από διάστρωση για τους παραπάνω παράγοντες απέδειξε ότι από το νοσοκομειακό προσωπικό οι "εκτεθειμένοι στο αίμα και τα προϊόντα του κατά κύριο λόγο και συνήθως στους ασθενείς (γιατροί, αδελφές νοσοκόμες, παρασκευάστριες έχουν σχετικό κίνδυνο λοιμώξεως HBV σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο αντίστοιχος αποδοτέος κίνδυνος (ποσοστό) είναι 35%, πράγμα που σημαίνει ότι το 35% των εκτεθειμένων νοσοκομειακών που εμφάνισαν ορολογική ένδειξη λοιμώξεως ηπατίτιδας B θα την είχαν αποφύγει αν έκαναν άλλο επάγγελμα. Ο αντίστοιχος σχετικός και αποδοτέος κίνδυνος στις ΗΠΑ είναι 42 και 76%.

Το κύριο συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι ότι από τους εργαζόμενους στα νοσοκομεία μόνο οι εκτεθειμένοι στο αίμα και τα προϊόντα του (γιατροί, νοσοκόμες, παρασκευάστριες) είναι σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεως ηπατίτιδας B ώστε να δικαιολογείται προτεραιότητα σε προληπτικό εμβολιασμό. Επειδή όμως ο αριθμός των εκτεθειμένων νοσοκομειακών είναι μικρό κλάσμα του γενικού πληθυσμού, είναι βέβαιο ότι ο εμβολιασμός του νοσοκομειακού προσωπικού δεν πρόκειται να περιορίσει την εξάπλωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό. Το κόστος, όμως, και η σπανιότητα του εμβολίου ηπατίτιδας B δεν επιτρέπει προς το παρόν περισσότερο φιλόδοξα προγράμματα χωρίς προσεκτικές. Αναλύσεις και εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας³⁹.

Επιπολασμός αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C και δεικτών λοιμώξεως με τον ιό ηπατίτιδας B σε νοσοκομειακό προσωπικό

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) θεωρείται ότι μεταδίδεται όπως ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV) το ιατρικό, παραϊατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό συγκαταλέγονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Για τους λόγους αυτούς, σε 208 άτομα του προσωπικού του ΙΓΠΝΘ μελετήθηκαν τα HCV – αντισώματα και οι δείκτες λοιμώξεως από το HBV. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των HCV – αντισωμάτων ήταν 0,48%, ενώ η συχνότητα των θετικών δεικτών λοιμώξεως με τον HBV ανερχόταν σε 48,7%. Το ποσοστό των χρόνιων HbsAg θετικών φορέων ήταν 3,12%. Από τα 208 άτομα, μόνον 23% είχαν εμβολιασθεί έναντι της ηπατίτιδας B. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η συχνότητα της λοιμώξεως με τον ιό C είναι πολύ μικρή στο προσωπικό του Νοσοκομείου, σε αντίθεση με τον ιό B. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι ο τρόπος μεταδόσεως των δύο ιών είναι διαφορετικό.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι το πρόβλημα της ηπατίτιδας μη – A, μη – B είναι παγκόσμιο. Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) ενοχοποιείται ως ο κυριότερος παθογόνος παράγοντας της παρεντερικώς μεταδιδόμενης, αλλά και του σποραδικού τύπου, μη – A, μη – B ηπατίτιδας.

Μόλις το 1988, απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε το γάνωμα του ιού C και ο ιός χαρακτηρίστηκε ως RNA – ιός. Στη συνέχεια, έγινε δυνατή η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του HCV στον ορό ή στο πλάσμα με δοκιμασία, στην οποία χρησιμοποιείται καθαρμένο αντιγόνο από ανασυνδυασμένους κλώνους μυκητών που προέρχεται από το γένωμα του ιού (τεχνική ELISA) τελευταία, και με άλλη δοκιμασία, στην οποία χρησιμοποιούνται περισσότερα αντιγόνα του ιού (RIBA).

Τα άτομα που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από τη μορφή αυτής ηπατίτιδας είναι ασθενείς που υποβάλλονται σε πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος ή προϊόντων αίματος, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και οι μεταμοσχευθέντες και οι χρήστες ενδοφλεβίως λαμβανομένων ναρκωτικών. Όπως αναφέρεται, υπάρχει μάλλον μικρός κίνδυνος για σεξουαλική, ενδοοικογενειακή ή κάθετη μετάδοση.

Παρόλο που το προσωπικό του Νοσοκομείου, θεωρητικά, θα μπορούσε να αποτελεί ομάδα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη με το ΗCV, όπως συμβαίνει με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), η συχνότητα της «επαγγελματικής» μεταδόσεως της ηπατίτιδας μη – Α, μη – Β δεν είναι γνωστή.

Αυτό αποτέλεσε και το σκοπό της μελέτης, στην οποία άτομα του προσωπικού του Νοσοκομείου ελέγχθηκαν για την παρουσία ΗCV – αντισωμάτων, αλλά και για τη συχνότητα των δεικτών λοιμώξεως με τον ΗΒV.

Ο έλεγχος του προσωπικού του νοσοκομείου έδειξε, όσον αφορά την ΗΒV – λοίμωξη, ότι μόνο 48/208 άτομα είχαν εμβολιασθεί έναντι της ηπατίτιδας Β (23,3%). Ο αριθμός κατά ομάδα φαίνεται στον πίνακα 1.

Από τους υπόλοιπους 160, διαπιστώθηκε ότι 78 άτομα είχαν θετικούς δείκτες προηγούμενης λοιμώξεως από τον ΗΒV και 5 από αυτά ήταν χρόνιοι φορείς (3,12%) του ΗΒsAg(+). Έτσι, φαίνεται ότι το ποσοστό της ενδονοσοκομειακής ΗΒV – λοιμώξεως ανέρχεται σε 48,7% (πιν. 2). Οι 4 από τους 5 φορείς είχαν φυσιολογικές τρανσαμινάσες, ενώ ο ένας είχε σταθερά υψηλές τιμές και θετικούς δείκτες ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού (HbeAg, HBV DNA).

Από τον έλεγχο των ΗCV – αντισωμάτων, διαπιστώθηκε ότι μόνο 2 άτομα (1 μαία και 1 τραπεζοκόμος) είχαν θετικά αντισώματα. Εντούτοις, η μαία ανέφερε ιστορικό μεταγγίσεων, οι τρανσαμινάσες ήταν σταθερά υψηλές και τα ευρήματα με την ELISA επιβεβαιώθηκαν με τη RIBA. Αντίθετα, το άλλο άτομο δεν είχε ιστορικό μεταγγίσεων ή άλλη εμφανή πηγή λοιμώξεως, οι τιμές των τρανσαμινάσεων ορού κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα και τα ευρήματα με την ELISA δεν επιβεβαιώθηκαν με τη RIBA (πιν. 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Άτομα (κατά ομάδες) του προσωπικού που εμβολιάσθηκαν έναντι της ηπατίτιδας Β.

Ομάδες	Εμβολιασθέντες	Ποσοστό %
Χειρουργοί	19/56	33,9
Γιατροί	5/17	29,4
Μαίες	4/25	16,0
Αδελφές – νοσοκόμοι	13/78	16,6

Λοιπό προσωπικό	3/22	13,6
Παρασκευάστριες	4/10	40,0
Σύνολο	48/208	23,3

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Δείκτες λοιμώξεως με τον HBV στο προσωπικό του Νοσοκομείου (N = 160)

Ομάδες	Θετικοί δείκτες λοιμώξεως με HBV	Φορείς του HBsAg
Χειρουργοί	15	4
Γιατροί	3	
Μαίες	10	
Αδελφές – νοσοκόμοι	30	1
Λοιπό προσωπικό	15	
Παρασκευάστριες	5	
Σύνολο	78	5

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ανίχνευση των anti – HCV στο προσωπικό του Νοσοκομείου

Ομάδες	Αριθμός ατόμων με θετικά anti – HCV		Τρανσαμινάσες	
	ELISA	RIBA	SGOT	SGPT
Χειρουργοί	0			
Γιατροί	0			
Μαίες	1	+	51	69
Αδελφές – νοσοκόμοι	0			
Λοιπό προσωπικό	1	-	30	45
Παρασκευαστές	0			

Ο προσδιορισμός του τρόπου παρεντερικής μεταδόσεως της μη – Α, μη – Β ηπατίτιδας δεν είναι εύκολος. Αρχικά θεωρούνταν ότι προσομοιάζει με τον τρόπο μεταδόσεως της ηπατίτιδας Β. Πραγματικά, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τη μετάδοση του ιού C με το αίμα ή τα προϊόντα αίματος.

Εντούτοις, η σεξουαλική μετάδοση του HCV και η μετάδοση του HCV και η μετάδοση με το σίελο ή στενή επαφή (ενδοοικογενειακή λοίμωξη) φαίνεται λιγότερο συχνή. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι το ποσοστό των εθελοντών αιμοδοτών και του γενικού πληθυσμού με θετικά αντισώματα έναντι του ιού C ανέρχεται στις διάφορες χώρες σε 0,3 – 8% και στην Ελλάδα σε 0,3 – 1,4%, σε σύγκριση με 5% των θετικών φορέων HbsAg. Ειδικότερα, τα ποσοστά θετικών φορέων anti – HCV μεταξύ εθελοντών αιμοδοτών αναφέρονται ως εξής: 0,3% στον Καναδά, 0,5% στην Ευρώπη, 0,6% στις ΗΠΑ και 1,5% στην Ιαπωνία και την Ασία. Όσον αφορά την ενδοοικογενειακή μετάδοση, η στενή επαφή φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην μετάδοση της HCV – λοίμωξης μόνο στα μέλη της οικογένειας των anti – HCV θετικών ατόμων με σταθερά υψηλές τιμές ALT, κυρίως στους σεξουαλικούς συντρόφους των ατόμων αυτών, παρά στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.

Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι ο HCV δεν φαίνεται να μεταδίδεται ακριβώς όπως ο HBV. Έτσι, 78/160 άτομα του προσωπικού του Νοσοκομείου είχαν μολυνθεί με το HBV (48,77%), αν και είναι πιθανόν ορισμένα από αυτά τα άτομα να είχαν μολυνθεί εξωνοσοκομειακά. Αντίθετα, μόλις 1/208 άτομα βρέθηκε να έχουν θετικά HCV – αντισώματα (0,48%). Αξίζει ακόμη να σημειωθεί ότι το άτομο με τα θετικά αντισώματα έναντι του HCV είχε υποβληθεί σε μεταγγίσεις στο παρελθόν.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν, όσον αφορά το μικρό ή μηδαμινό κίνδυνο HCV – λοίμωξης στο προσωπικό του Νοσοκομείου, με άλλες μελέτες που έγιναν σε προσωπικό κέντρων αιμοκαθάρσεως, όπου η συχνότητα της μη – A, μη – B ηπατίτιδας είναι υψηλή. Παρά το γεγονός ότι το προσωπικό ερχόταν σε στενή επαφή με ασθενείς που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για HCV – λοίμωξη, αναφέρεται ανεύρε σε θετικών HCV – αντισωμάτων σε ποσοστό 0-2%. Εντούτοις, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι, ενώ ο κίνδυνος για λοίμωξη με τον HCV στο σύνολο του προσωπικού του Νοσοκομείου είναι μικρός, η συχνότητα ανευρέσεως θετικών anti – HCV είναι μεγαλύτερη (4,9%) στα «υψηλού κινδύνου» για λοίμωξη με τον HBV τμήματα (π.χ. χειρουργικές κλινικές) σε σύγκριση με άλλα τμήματα (π.χ. παθολογικές κλινικές) (1,1%). Έτσι, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι τρόποι μεταδόσεως των δύο ιών ουσιαστικά δεν διαφέρουν.

Όσον αφορά τη λοίμωξη με τον HBV, πρέπει να επισημανθεί ότι μόνον ένα ποσοστό 23% του προσωπικού είχε εμβολιασθεί έναντι του HBV και αυτό οφειλόταν σε 3 κυρίως λόγους: άγνοια, φόβο για το εμβόλιο ή αδιαφορία. Παρ' όλα αυτά και παρά το γεγονός ότι το ποσοστό λοιμώξεως με τον HBV ήταν υψηλό, το ποσοστό των χρόνιων φορέων HbsAg(+) ήταν σχετικά μικρό (3,12%) και μόνον ένα άτομο είχε ευρήματα χρόνιας ηπατικής βλάβης⁴⁰.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ /ΤΡΙΑΣ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Το Νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να έχει πλήρη γνώση για τη φύση της νόσου και τους τρόπους μετάδοσης της ούτως ώστε να νοσηλεύει τέτοιους ασθενείς ακίνδυνα για τον εαυτό του και το περιβάλλον. Κύριος σκοπός εκτός από την προσπάθεια για την ταχύτερη δυνατή ανάρρωση του ασθενή που πάσχει από ηπατίτιδα Β είναι και η πρόληψη εμφάνισης νοσοκομειακής λοίμωξης από ηπατίτιδα Β. Αυτό επιτυγχάνεται κύρια με τους εξής τρόπους:

1. Ενημέρωση και διαφώτιση των ασθενών και του προσωπικού για τους τρόπους μετάδοσης και τους κινδύνους από τη νόσο.
2. Χρήση βελόνων μιας χρήσεως.
3. Τοποθέτηση των βελόνων μετά τη χρήση τους σε αδιαπέραστο δοχείο.
4. Τοποθέτηση των συριγγών και του υπόλοιπου υλικού μιας χρήσεως που προέρχεται από μολυσμένους ασθενείς σε ειδικούς σάκους.
5. Σχολαστική καθαριότητα συσκευών πολλαπλής χρήσεως μετά από την χρήση τους σε μολυσμένους ασθενείς.
6. Χρήση γαντιών μιας χρήσεως για την αποφυγή επαφής με αίμα του ασθενή.
7. Προσεκτικές ενέργειες κατά την εκτέλεση ενέσεων και λήψη αίματος προς αποφυγή νυγμού με μολυσμένη βελόνα.
8. Σε περίπτωση νυγμού χορήγηση γ – σφαιρίνης προληπτικά.
9. Ανοσοποίηση με εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β σε άτομα που εργάζονται σε μονάδες αιμοκάθαρσης και μονάδες αιμοδοσίας, και
10. Ενημέρωση των αιμοδοτών και απόρριψη αυτών που είναι φορείς ηπατίτιδας Β.

Πρόληψη ιογενούς ηπατίτιδας στα παιδιά

A) Πρόληψη ηπατίτιδας Α

Σε χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης βρίσκονται παιδιά που μετακινούνται σε χώρες υψηλής ενδημικότητας, παιδιά βρεφονηπιακών σταθμών, τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με νοητική υστέρηση και γενικά παιδιά εκτεθειμένα σε συνθήκες που δεν εξασφαλίζουν καθαρό νερό, ατομική υγιεινή και σωστό χειρισμό και παρασκευή τροφίμων.

Δεν υπάρχει κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό.

Η προφύλαξη συνίσταται σε γενικά μέτρα υγιεινής, παθητική και ενεργητική ανοσοποίηση.

Απαιτείται σχολαστική καθαριότητα τροφών και εξασφάλιση καθαρού πόσιμου νερού. Πλύσιμο των χεριών πριν από το φαγητό και μετά τη χρήση τουαλέτας και προσοχή στην κατανάλωση υπόπτων οστρακοειδών.

Παθητική ανοσοποίηση εξασφαλίζεται με τη χορήγηση γ – σφαιρίνης. Πριν από την έκθεση για μακράς διάρκειας προφύλαξη χορηγούνται 0,06 ml/kg (μέγιστη δόση 5 ml) ανά 5-6 μήνες και για βραχείας διάρκειας (<3 μήνες) 0,02ml/kg (μέγιστη δόση 2ml).

Μετά την έκθεση και το πολύ σε 15 ημέρες, 0,02ml/kg χορηγούνται σε περιπτώσεις όπως:

- άτομα οικογενειακού περιβάλλοντος
- σε βρεφονηπιακούς σταθμούς για παιδιά <2χρόνων, αν υπάρχει κρούσμα στο σταθμό ή σε οικογένειες δύο παιδιών και για παιδιά >2 χρόνων αν υπάρχει κρούσμα στον ίδιο θάλαμο
- σε σχολεία ίσως ΜΟΝΟ σε άτομα σε στενή επαφή με πάσχοντα, ποτέ μαζικά
- σε ιδρύματα μόνο σε περίπτωση επιδημίας
- σε νεογνά αν η μητέρα έχει ίκτερο κατά τον τοκετό, αλλά είναι αμφίβολη η προστασία.

Τα μειονεκτήματα από τη χορήγηση γ-σφαιρίνης (επαναλαμβανόμενες ενέσεις, περιορισμένη διάρκεια προστασίας, ασάφεια ως προς τον ακριβή χρόνο έκθεσης, κόστος) καλύπτει η ενεργητική ανοσοποίηση με εμβόλιο ηπατίτιδας Α.

Τα εμβόλια που κυκλοφορούν περιέχουν αδρανοποιημένο ιό, διαφορετικών στελεχών ανάλογα με την παρασκευάστρια εταιρεία. Από κλινικές μελέτες και σε παιδιά αποδείχτηκε αντισωματική απάντηση στο σύνολο σχεδόν των εμβολιασθέντων.

Στη χώρα μας πρόκειται να κυκλοφορήσει το εμβόλιο HAVRIX το οποίο περιέχει αδρανοποιημένο στέλεχος. Συνιστώνται δύο δόσεις ανά μήνα στην αρχή και τρίτη σε 6 μήνες. Υπολογίζεται ότι η ανοσία είναι μακρόχρονη (>7 χρόνια), αλλά η ανάγκη και ο χρόνος επαναληπτικών δόσεων δεν έχει καθορισθεί. Το εμβόλιο γίνεται στο δελτοειδή.

Προτάσεις για στρατηγική του εμβολιασμού για ηπατίτιδα Α περιλαμβάνουν, για χώρες μέσης ενδημικότητας εμβολιασμό στην ηλικία των 2-3 χρόνων για χώρες χαμηλής ενδημικότητας εμβολιασμό σε ηλικία 2 μηνών – 2 χρόνων ενώ για χώρες υψηλής ενδημικότητας δεν συνιστάται εμβολιασμός.

В) Πρόληψη ηπατίτιδας Β

Για τους λόγους που αναφέρθηκαν προηγουμένως η πρόληψη της ηπατίτιδας Β αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στο χειρισμό του όλου προβλήματος.

Από τις επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας Β σημειώνονται 5.000 – 6.000 θάνατοι ανά έτος.

Για την ουσιαστική μείωση της νοσηρότητας θα πρέπει το ποσοστό ανοσού πληθυσμού να ξεπερνά το 90% και, ακόμη και τότε, θα πρέπει να περάσουν 20-25 χρόνια για να είναι εμφανή τα αποτελέσματα. Τέτοια ποσοστά μπορούν να επιτευχθούν μόνο με μαζικό εμβολιασμό και οι λόγοι για τους οποίους κάτι τέτοιο θα πρέπει να γίνεται στη βρεφική ηλικία είναι πολλοί.

Ο μαζικός εμβολιασμός των βρεφών είναι οικονομικά πιο πρόσφορος (δε χρειάζεται πάντα έλεγχος δεικτών ηπατίτιδας, χρησιμοποιείται μικρότερη ποσότητα για ορισμένα εμβόλια). Ακόμη κι αν η ορολογική κατάσταση της μητέρας είναι άγνωστη, δεν θα εκτεθούν στον κίνδυνο νεογνά θετικών μητέρων. Στην ηλικία αυτή γίνονται συστηματικά και άλλοι εμβολιασμοί και συνεπώς είναι πιο εύκολη τόσο η συμμόρφωση των γονέων με τα χρονοδιαγράμματα των εμβολιασμών, όσο και η εξασφάλιση της ετοιμότητας

και της οργάνωσης των περισσότερων χωρών ως προς την προληπτική ιατρική.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά (1992) για χώρες με ποσοστά φορέων <2% εμβολιασμό των ομάδων κινδύνου, για χώρες με ποσοστά φορέων 2-10% εμβολιασμό των ομάδων κινδύνου και του παιδικού πληθυσμού και για χώρες με φορείς >10% εμβολιασμό όλου του επίνουτου πληθυσμού, εφ' όσον αυτό είναι εφικτό.

Από τα εμβολιαζόμενα παιδιά ασχέτως ηλικίας, 95-100% αναπτύσσουν τίτλο αντισωμάτων (HBsAb) > 10 mIU/ml. Η διάρκεια της ανοσίας σχετίζεται με το μέγιστο τίτλο των αντισωμάτων με τη συμπλήρωση του αρχικού εμβολιασμού. Τίτλοι >10 mIU/ml, που θεωρείται προστατευτικός, βρέθηκαν σε διάφορες μελέτες 4-7 χρόνια μετά τον εμβολιασμό. υπολογίζεται ότι η ανοσία διαρκεί 9-10 χρόνια και προκειμένου για παιδιά που δεν είναι εκτεθειμένα σε ιδιαίτερο κίνδυνο (π.χ. αρνητικό οικογενειακό περιβάλλον) δε χρειάζονται αναμνηστικές δόσεις νωρίτερα. Αναμνηστικές δόσεις ανά 5ετία ίσως χρειάζονται, αφού ελεγχθεί ο τίτλος των αντισωμάτων, σε παιδιά που ζουν σε μολυσμένο περιβάλλον ή είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένα σε κίνδυνο μόλυνσης για άλλους λόγους. Εν τούτοις και τίτλοι <10 mIU/ml είναι συνήθως επαρκείς, διότι σε αντιγονικό ερέθισμα η παραγωγή αντισωμάτων είναι ταχεία λόγω ανοσολογικής μνήμης⁸.

Γ) Πρόληψη ηπατίτιδας C

Μετά την καθιέρωση του ελέγχου του αίματος των αιμοδοτών για αντι-HCV αντισώματα στα κέντρα αιμοδοσίας ο κίνδυνος μετάδοσης ηπατίτιδας C μετά από μεταγγίσεις αίματος ή μετά από τη χορήγηση συμπυκνωμένων παραγώγων αίματος έχει μειωθεί σημαντικά.

Λόγω της έλλειψης ενός προφυλακτικού εμβολίου κατά της ηπατίτιδας C, προκύπτουν νομικά, ηθικά και οικονομικά θέματα όταν τίθεται ζήτημα ελέγχου των ομάδων υψηλού κινδύνου, τόσο μεταξύ των εργαζόμενων σε επαγγέλματα υγείας / υγειονομικών, όσο και μεταξύ του γενικού πληθυσμού.

Η πρώιμη διάγνωση της λοίμωξης επιτρέπει αφ' ενός τον έλεγχο του ασθενούς για σημεία της νόσου του και ενδεχομένως για έναρξη θεραπείας

και αφ' ετέρου μειώνει σημαντικά τις πιθανότητες μετάδοσης της HCV λοίμωξης σε άλλα άτομα.

Πρόληψη λοιμώξεων στο οδοντιατρικό τμήμα του νοσοκομείου

Επειδή η σοβαρότητα και οι επιπτώσεις μιας τυχαίας λοίμωξης μπορεί να είναι καταστροφικές επιβάλλεται η λήψη των απαραίτητων μέτρων πρόληψης από το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό στο χώρο του οδοντιατρείου.

Η μετάδοση των λοιμώξεων από τη στοματική κοιλότητα γίνεται κυρίως με το αίμα, το σάλιο και τα σταγονίδια και οι μικροοργανισμοί που μπορούν να μεταδοθούν είναι: διάφοροι ιοί ηπατίτιδας, ο ιός του απλού έρπητα, ο ιός του HIV, σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, το μυτοβακτηρίδιο της φυματίωσης κ.α.

Αντικειμενικός στόχος των μέτρων πρόληψης είναι η διακοπή της αλυσίδας μετάδοσης, εστιάζοντας και απομονώνοντας τις πηγές από τις οποίες διασπείρονται οι μικροοργανισμοί. Η εφαρμογή τους αφορά όλους τους ασθενείς ανεξαιρέτως, οι οποίοι πρέπει να θεωρούνται ως δυνητικοί φορείς.

Εφαρμόζοντας λοιπόν, τα σωστά αυτά μέτρα παρέχεται σημαντική προστασία και ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μετάδοσης μιας τυχαίας λοίμωξης, τόσο στο προσωπικό του Οδοντιατρείου όσο και στους ασθενείς που περιθάλπονται σ' αυτό. Στα γενικά μέτρα πρόληψης περιλαμβάνονται:

1. Η λήψη ενός σωστού ιατρικού ιστορικού, που θα δώσει τη δυνατότητα εντοπισμού ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Είναι απαραίτητη η ενημέρωση του νοσηλευτικού προσωπικού για το ιατρικό ιστορικό των ασθενών που περιθάλπει, ώστε να τους αντιμετωπίζει με περισσότερη προσοχή και ιδιαίτερη φροντίδα. Η προσεκτική λήψη ιστορικού είναι σημαντική γιατί συχνά ασθενείς αποκρύπτουν στοιχεία από το ιστορικό τους. Από έρευνα που έγινε την περίοδο 1990-1993, για τη συμπεριφορά και στάση ασθενών με AIDS στο οδοντιατρείο, έδειξε ότι το 72% των ασθενών δεν ενημέρωσαν τον Οδοντίατρο τους παρά το ότι ήταν μολυσμένοι με τον ιό HIV και μόνο το 28% αποκάλυψαν ότι είναι οροθετικοί.

2. Η ανοσοποίηση των Νοσηλευτών και Ιατρών με εμβολιασμό κατά της Ηπατίτιδας B ο οποίος θεωρείται ασφαλής και επιβάλλεται.

3. Η προστατευτική ενδυμασία. Το προσωπικό, νοσηλευτικό και ιατρικό του Οδοντιατρείου προκειμένου να προφυλάξει τον εαυτό του αλλά και κάθε ασθενή από τη μετάδοση οποιασδήποτε λοίμωξης υποχρεούται στη χρήση προστατευτικής ρόμπας, γαντιών, χειρουργικής μάσκας, σκούφιας, ουδέτερων γυαλιών. Η ρόμπα πρέπει να φοριέται καθ' όλη την διάρκεια της εργασίας.

Έχει αποδειχτεί ότι οι διάφοροι μικροοργανισμοί και μικροσωματίδια σάλιου και αίματος παραμένουν στις άκρες των δακτύλων κάτω από τα νύχια για πολλές ημέρες. Επιβάλλεται η συστηματική χρήση γαντιών τα οποία πρέπει να εφαρμόζουν πολύ καλά και πάνω από τα μανίκια της ρόμπας. Η αλλαγή των γαντιών είναι απαραίτητη τόσο από ασθενή σε ασθενή όσο και αμέσως μόλις σχιστούν ή τρυπηθούν από κάποιο εργαλείο ή αντικείμενο.

Επειδή από έρευνα που έχει γίνει βρέθηκε ότι ένα ποσοστό 50% των γαντιών γίνονται διαπερατά από τα βακτηρίδια, μετά από τη χρήση μερικών ωρών πρέπει να αποφεύγεται η μακρόχρονη εργασία με τα ίδια γάντια. Πριν και μετά από κάθε χρήση γαντιών επιβάλλεται το καλό πλύσιμο των χεριών. Βέβαια η χρήση των γαντιών δημιουργεί δυσκολίες στο χειρισμό μικροεργαλείων και στην αίσθηση της αφής. Ο κίνδυνος όμως των μολύνσεων υπερσχύει των δυσκολιών αυτών.

Όσον αφορά τη χειρουργική μάσκα της οποίας η χρήση επίσης επιβάλλεται ώστε να αποφεύγεται η εισπνοή των μικροσωματιδίων και μικροοργανισμών που εκτοξεύονται κατά τη λειτουργία των μηχανημάτων από το στόμα του ασθενή. Ας μην ξεχνούμε ότι οι αναπνευστικές παθήσεις όπως η φυματίωση μεταδίδονται διαμέσου της αναπνευστικής οδού. Επειδή η χειρουργική μάσκα σταματά το 95-99% των μικροοργανισμών συνιστά ένα αποτελεσματικό φράγμα απέναντι σ' αυτούς. Προϋπόθεση βέβαια είναι η σωστή εφαρμογή της μάσκας, η οποία πρέπει να αλλάζει από ασθενή σε ασθενή και αμέσως μόλις υγρανθεί λόγω του ότι γίνεται διαπερατή από τους μικροοργανισμούς πράγμα που συμβαίνει και μετά την πάροδο 30 - 60 λεπτών.

Σχετικά με τα προστατευτικά γυαλιά, είναι απαραίτητη η χρήση τους γιατί κατά τη διάρκεια διαφόρων οδοντιατρικών εργασιών κατά τις οποίες

διασπείρονται σωματίδια, είναι δυνατόν να προκληθεί βλάβη στα μάτια συνοδευόμενη από μόλυνση με παθογόνους μικροοργανισμούς. Ας μη ξεχνούμε ότι η ηπατίτιδα Β μπορεί να προκληθεί 9 εβδομάδες μετά τη μόλυνση ενός ματιού από το πλάσμα ενός ασθενούς - φορέα. Τα γυαλιά μετά από κάθε χρήση καθαρίζονται και απολυμαίνονται.

Η χρήση σκούφου στα μαλλιά συνιστάται για την προστασία μετάδοσης μέσω μολυσμένων από το αεροζόλ μαλλιών.

Ορισμένα από τα προαναφερθέντα μέσα προστασίας πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της απλής Οδοντιατρικής εξέτασης, ενώ το σύνολο των μέτρων κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης. Πρέπει να αναφέρουμε ότι τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης και να τηρούνται όλοι οι γνωστοί κανόνες ασηψίας.

4. Καθαρισμός - Αποστείρωση εργαλείων. Τα χειρουργικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται στο Οδοντιατρείο είναι κυρίως μεταλλικά. Τα περισσότερα είναι λεπτά άλλα αιχμηρά ή κεκαμένα, αρκετά έχουν έμβολα και ελατήρια, άλλα είναι με πτυχές ή αρθρώσεις ή δύσκολες επιφάνειες (κοιλότητες). Επίσης υπάρχουν εργαλεία τα οποία έχουν κοπτικά άκρα και από τους δύο πόλους.

Επειδή είναι τέτοια η κατασκευή των εργαλείων κατακρατούν σχεδόν πάντα ξέσματα οδοντικών ιστών ή υπολείμματα μολυσμένων υλικών, πήγματα από αίμα ή μείγμα όλων αυτών. Χρειάζεται λοιπόν ιδιαίτερη προσοχή από τους Νοσηλευτές κατά τη συλλογή των εργαλείων και των αιχμηρών αντικειμένων μετά το τέλος της κάθε επέμβασης ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος τραυματισμού και μόλυνσης κατά τη διαδικασία αυτή.

Τα αιχμηρά αντικείμενα (βελόνες, νυστέρια) παίρνονται με λαβίδα και πετιούνται σε ειδικό δοχείο. Τα εργαλεία τοποθετούνται σε αντισηπτικό διάλυμα για μισή με μία ώρα περίπου. Στη συνέχεια τα εργαλεία πλένονται σε νιπτήρα ο οποίος χρησιμοποιείται μόνο γι' αυτό το σκοπό με αντισηπτικό και νερό, βουρτσίζονται επίμονα στα σημεία των αρθρώσεων, των πτυχών και εγκοπών, ώστε να φύγουν όλα τα μολυσμένα υπολείμματα. Κατόπιν ξεπλένονται με άφθονο νερό και στεγνώνονται με τη βοήθεια απορροφητικού χαρτιού ή γάζας.

Το καλό πλύσιμο των εργαλείων, χρειάζεται για βιοφυσικούς και μικροβιακούς λόγους, έτσι ώστε η αποστείρωση που θα ακολουθήσει να είναι

αποτελεσματική. Η υψηλή θερμοκρασία της αποστείρωσης μπορεί να κάψει τα υπολείμματα ακαθαρσιών στα εργαλεία ή να προκαλέσει οξειδωμένα σημεία κηλίδων αίματος, έτσι ώστε οι μικροοργανισμοί στις εναποθέσεις τους να επιζούν και μετά τη διαδικασία της αποστείρωσης.

Τα μεταλλικά εργαλεία που εμπεριέχουν ελατήρια και έμβολα πρέπει να αποσυναρμολογούνται και να λιπαίνονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα λόγω των πολλαπλών φθορών που υφίστανται. Τα στεγνά εργαλεία κατόπιν συσκευάζονται στις κατάλληλες θήκες και αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο κλίβανο στους 135°C για 15 -30 λεπτά περίπου. Η συσκευασία των εργαλείων είναι προτιμότερη από την απλή τοποθέτηση τους στον κλίβανο επειδή εξασφαλίζει την διατήρηση της στειρότητας και μετά το τέλος της αποστείρωσης αλλά και κατά τη μεταφορά, τοποθέτηση και αποθήκευση τους.

Τα εργαλεία που δεν είναι μεταλλικά πλένονται καλά και αποστειρώνονται σε κλίβανο αερίων. Όσο για τις χειρολαβές, μετά από κάθε χρήση καλό είναι να λειτουργούν για 3 -5 δευτερόλεπτα εκτοξεύοντας νερό και αέρα. Μετά τον εξωτερικό καθαρισμό της, η χειρολαβή λιπαίνεται και λειτουργεί πάλι 20 -30 δευτερόλεπτα μόνο με αέρα ώστε το λιπαντικό να κατανεμηθεί σωστά στα ευαίσθητα σημεία της κεφαλής. Το σύστημα της αναρρόφησης παρουσιάζει μεγάλου βαθμού εσωτερική μόλυνση γι' αυτό πρέπει μετά από κάθε ασθενή να ξεπλένονται με νερό και αντισηπτικό και να ξεπλένεται καλά. Το ρύγχος της αναρρόφησης που έρχεται στο στόμα του ασθενή πρέπει να είναι μιας χρήσεως.

5. Καθαριότητα απολύμανση χώρου. Καθήκον του Νοσηλευτή είναι η φροντίδα για την καθαριότητα, απολύμανση και αερισμού του χώρου που πρέπει να γίνονται σε καθημερινή βάση. Επίσης κατά τακτά χρονικά διαστήματα πρέπει να απολυμαίνεται πλήρως ο εξοπλισμός του (κινητός και ακίνητος). Δεν πρέπει όμως να γίνεται αλόγιστη χρήση απολυμαντικών για να αποφεύγεται η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Επειδή όπως έχει αναφερθεί μικροοργανισμοί και μικροσωματίδια που εκτοξεύονται από τη λειτουργία των μηχανημάτων εναιωρούνται για 8 ώρες περίπου, είναι σκόπιμο ο χώρος των επεμβάσεων να είναι διαφορετικός από εκείνων όπου γίνεται η απλή οδοντιατρική εξέταση. Είναι προφανές ότι η λήψη τροφής πρέπει να αποφεύγεται στο χώρο.

Προκειμένου, να ελέγχεται η καθαριότητα του χώρου θεωρείται σκόπιμο να γίνονται περιοδικοί έλεγχοι με τη λήψη δειγμάτων για καλλιέργειες από τα χέρια του προσωπικού και από το χώρο του Οδοντιατρείου. Φροντίζοντας για όλα αυτά ο Νοσηλευτής κατορθώνει να μειώσει την πιθανότητα μετάδοσης κάποιας λοίμωξης τόσο από ασθενή σε ασθενή όσο και από τον ασθενή προς τον εαυτό του και το Ιατρό ή και αντίθετα. Βοηθώντας έτσι στην προαγωγή της υγείας που είναι άλλωστε και ο κύριος σκοπός του.

Πρόσθετες προφυλάξεις ατόμων που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Θεωρείται σωστό αν κάποιος ασθενής είναι φορέας κάποιας μολυσματικής νόσου, να προσέρχεται τελευταίος στο πρόγραμμα της ημέρας. Έτσι ώστε, να υπάρχει άνεση χρόνου πριν και μετά από την επέμβαση σ' αυτόν για τη λήψη πρόσθετων μέτρων προστασίας. Καταρχήν αντικείμενα που δεν θα χρησιμοποιηθούν πρέπει να απομακρύνονται και να φυλάσσονται ώστε να μην μολύνονται. Οι επιφάνειες πρέπει να καλύπτονται με υλικό μη διαπερατό από τους μικροοργανισμούς.

Κατά την χειρουργική επέμβαση σε κάποιο άτομο, φορέα Ηπατίτιδας ή AIDS, θεωρείται απαραίτητο να φοριούνται διπλά ζευγάρια γάντια και πλαστική ποδιά μέσα από την χειρουργική ρόμπα καθώς και τα υπόλοιπα μέσα που χρησιμοποιούνται σε κάθε ασθενή (Μάσκα, γυαλιά, σκούφια).

Μετά το τέλος της επέμβασης ο Νοσηλευτής με προσοχή συλλέγει τα εργαλεία τα οποία πλένει με τον τρόπο που ήδη αναφέρθηκε, τα τοποθετεί σε απολυμαντικό, πριν την αποστείρωση τους.

Ο ιματισμός και τα υπόλοιπα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την επέμβαση, τοποθετούνται σε ειδικούς σάκους όπου υπάρχει η ένδειξη ότι το περιεχόμενο είναι μολυσμένο.

Επειδή όμως ο ιός HIV μπορεί να μείνει σε υγρό περιβάλλον για 7 ημέρες περίπου (με κατάλληλες συνθήκες) και στον ατμοσφαιρικό αέρα για 3 ημέρες, με μειωμένη λοιμογόνο δράση. Ο καθαρισμός και η απολύμανση του χώρου όπου διενεργούνται επεμβάσεις σε φορείς του ιού πρέπει να γίνεται αμέσως μετά το τέλος της επέμβασης.

Η ανάπτυξη Οδοντιατρικών τμημάτων και η ένταξη Οδοντιάτρων στο ΕΣΥ, τα τελευταία χρόνια, σε Νοσηλευτικά Ιδρύματα όλης της χώρας δημιούργησε την ανάγκη ανάληψης νέων καθηκόντων από το Νοσηλευτή.

Όσο για τους ασθενείς που περιθάλπονται στα Οδοντιατρικά τμήματα των Νοσοκομείων, είναι ασθενείς, που η κατάσταση τους είναι επιβαρημένη από τη μια πλευρά και από την άλλη οι ίδιοι είναι επιρρεπείς στις διάφορες λοιμώξεις με αποτέλεσμα ο κίνδυνος στο να τους μεταδοθεί ή να μεταδώσουν μια λοίμωξη είναι μεγάλος.

Ο συνδυασμός των παραπάνω και η ιδιαιτερότητα της άσκησης του Νοσηλευτικού επαγγέλματος κατά τις επεμβάσεις που εκτελούνται στο Οδοντιατρείο, η χρήση μηχανημάτων τα οποία διασπείρουν μικροοργανισμούς και μικροσωματίδια, δυνητικώς παθογόνα, επιβάλλουν την αυστηρή τήρηση των κανόνων αποστείρωσης απολύμανσης για τον περιορισμό των λοιμώξεων .

Όμως για να ανταποκριθεί ο Νοσηλευτής στα καθήκοντα του, θεωρείται αναγκαία εκτός από την προπτυχιακή εκπαίδευση και η συνεχής μεταπτυχιακή επιμόρφωση, ούτως ώστε να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις των καιρών μας και να μπορεί μετά να εργαστεί σε οποιοδήποτε Οδοντιατρικό τμήμα, είτε είναι σε Νοσοκομείο είτε σε Κέντρο Υγείας ή ακόμη και σε ιδιωτικό ιατρείο.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στο οδοντιατρικό τμήμα του νοσοκομείου

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση μιας λοίμωξης είναι μια αναγκαιότητα καθημερινή για τους νοσηλευτές. Γιατί είναι εκείνοι, που έρχονται σε άμεση επαφή με ασθενείς περισσότερο από τους υπόλοιπους φορείς της υγείας και είναι αυτοί που μπορούν να οργανώσουν, να εκτελέσουν να παρακολουθήσουν να ελέγξουν την εφαρμογή και τήρηση ενός προγράμματος σε ότι αφορά την πρόληψη κατά των λοιμώξεων.

Είναι αυτοί που ρυθμίζουν και συντονίζουν τη λειτουργία του οδοντιατρείου, με κάθε μέσο που κρίνεται αναγκαίο, ώστε όλα τα μέτρα προστασίας και οι κανόνες τήρησης καθαριότητας -απολύμανσης αποστείρωσης να εφαρμόζονται σωστά. Για να αποφεύγονται οι επικίνδυνες πρακτικές κατά τη νοσηλεία οδοντιατρικών ασθενών οι οποίοι παράλληλα αντιμετωπίζουν και κάποιο άλλο νόσημα.

Είναι άλλωστε γνωστός ο φόβος της μετάδοσης νοσημάτων στο χώρο του Οδοντιατρείου. Γι' αυτό οι Νοσηλευτές πρέπει να αντιμετωπίζουν τις όποιες ανασφάλειες, δημιουργώντας κατάλληλο κλίμα εμπιστοσύνης. Σεβόμενοι πάντα την ατομική αξιοπρέπεια των ασθενών που είναι άλλωστε θεμελιώδες αξίωμα του Νοσηλευτικού λειτουργήματος⁸.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

- ◆ Νοσηλευτική διεργασία ασθενούς με ηπατίτιδα Α
- ◆ Νοσηλευτική διεργασία ασθενούς με ηπατίτιδα Β
- ◆ Περίληψη
- ◆ Συμπεράσματα - Προτάσεις
- ◆ Επίλογος

Νοσηλευτική διεργασία

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

Στοιχεία ασθενούς:

Όνομ/νυμο: Κ. Α.

Όν. Πατρός: Ε.

Όν. Συζύγου: Α.

Ημερομηνία Γέννησης: 1969

Τοποθ. Γέννησης: Πειραιάς

Διευθ. Μον. Κατοικίας: Κορυδαλλός

Επάγγελμα: Ιδιωτ. Υπάλληλος

Όικ. Κατάσταση: Έγγαμος και 2 παιδιά

Ο κύριος Κ.Α. ετών 31, προσήλθε στα έκτακτα εξωτερικά ιατρεία του Π.Γ.Ν. Νίκαιας "Ο Άγιος Παντελεήμων" μετά από έντονη συμπτωματολογία, που εμφανίσθηκε προ 2 ημερών.

Ο εφημερεύων ιατρός των εξωτερικών ιατρείων τον εξέτασε και έλαβε το ιστορικό του, το οποίο παρουσιάζεται ελεύθερο. Ο ασθενής εδώ και 2 ημέρες παρουσίαζε συμπτώματα ανορεξίας και καταβολή δυνάμεων, και επίμονους εμέτους και ναυτία (γριππώδης συνδρομή).

Επίσης ο ασθενής παρατήρησε διαφορά στο χρώμα των ούρων και των κοπράνων, απ' ότι ήταν συνήθως.

Κατά την αντικειμενική εξέταση το αναπνευστικό, κινητικό, καρδιακό και νευρικό σύστημα ευρέθησαν φυσιολογικά.

Τα ζωτικά σημεία του ασθενούς είναι τα εξής:

Σφύξεις: 85/min

Αρτηριακή πίεση: 130/90 mmHg

Θερμοκρασία: 36,9°C

Ο εφημερεύων γιατρός δίδει και παραπεμπτικά για αιματολογικές, βιοχημικές και μικροβιολογικές εξετάσεις. Φαρμακευτική αγωγή δεν εδόθει μέχρι να βγουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων.

Μετά από 1 ώρα περίπου βγήκαν τα αποτελέσματα των εξετάσεων τα οποία έδειξαν τα εξής:

Ht: 47

Χοληστερίνη: 220

Ολική και άμεση χολερυθρίνη: 4,1 mg/100 ml και 5,2 mg/100 ml

SGPT (ALT): 480 U/ML

SGOT (AST): 146 U/ML

Ο έλεγχος για HbsAg είναι αρνητικός και ο γιατρός διέγνωσε ότι ο ασθενής πάσχει από HAV. Έκρινε απαραίτητη την εισαγωγή του στο Β' παθολογικό τμήμα του Π.Γ.Κ.Ν. Νικαίας «Ο άγιος Παντελεήμων» για περαιτέρω παρακολούθηση, δίνοντας τις κατάλληλες οδηγίες.

Ο ασθενής στην κλινική αντιμετωπίζεται άριστα από το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού. Παίρνονται επίσης όλα τα μέτρα που είναι απαραίτητα για την προστασία του ασθενούς, αλλά και για την προστασία του νοσοκομειακού προσωπικού, για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

Αξιολόγηση αναγκών ασθενούς	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελεσμάτων νοσηλευτικής φροντίδας
<p>1. Γνωριμία του ασθενούς με το προσωπικό και τους χώρους της κλινικής</p>	<p>Απαλλαγή του ασθενούς από φόβο και άγχος</p>	<p>Να γνωριστεί ο ασθενής με την κλινική</p>	<p>Ο νοσηλευτής συζητάει με τον ασθενή του εξήγησε τη λειτουργία της κλινικής και τον ενημέρωσε για τις καθημερινές εργαστηριακές εξετάσεις</p>	<p>Ο ασθενής μετά την συζήτηση ένιωσε πολύ καλύτερα και δέχτηκε κατά κάποιο τρόπο το πρόβλημά του</p>
<p>2. Ο ασθενής παρουσιάζει άσχημη ψυχολογική κατάσταση</p>	<p>Ενισχύουμε τη διάθεση του ασθενούς μόλις αντιληφθούμε ότι παρουσιάζει ψυχολογικό πρόβλημα</p>	<p>Ο νοσηλευτής συζητεί με τον ασθενή το πρόβλημα που τον απασχολεί και τον ενθαρρύνει</p>	<p>Ο νοσηλευτής συζητεί με τον ασθενή για το πρόβλημα που έχει από την αλλαγή του χρώματος στο δέρμα της Υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι η κατάστασή του είναι προσωρινή και ότι γρήγορα θα αποκατασταθεί το φυσιολογικό χρώμα στο πρόσωπό του.</p> <p>Απομακρύνθηκαν οι καθρέπτες από το δωμάτιο του ασθενούς</p> <p>Οι επισκέψεις στο δωμάτιο του</p>	<p>Η κίτρινη χροιά του δέρματος και η εξάντληση έχουν δημιουργήσει κατάθλιψη στον ασθενή</p> <p>Από την επικοινωνία του με τον νοσηλευτή και τη φαρμακευτική θεραπεία, ο ασθενής ενισχύεται ψυχολογικά και σωματικά και ξεπερνά το πρόβλημα</p>

<p>3. Από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων την πρώτη μέρα νοσηλείας βρέθηκε αυξημένη: Η SGPT 500 u/ml, η αλκαλική φωσφατάση 150, η έμμεση χολερυθρίνη 4,2 mg/100 ml και η άμεση χολερυθρίνη 5,4 mg/100 ml</p>	<p>- Εντός 15 ημερών να έχουμε μείωση στο ρυθμό αύξησης των αποτελεσμάτων και διατήρηση στα φυσιολογικά επίπεδα που είναι: SGPT: 5-35 u/ml, αλκαλική φωσφατάση 80 μον., Άμεση χολερυθρίνη 0,1-0,4 mg/100 ml και έμμεση χολερυθρίνη 0,2-0,7 mg/100 ml</p>	<p>- Συχνότερες επισκέψεις στον ασθενή</p> <p>- Να φροντίζει για την καλή τήρηση της φαρμακευτικής θεραπείας</p> <p>- Να χορηγηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία κατόπιν εντολής ιατρού.</p> <p>- Ενημέρωση του ασθενούς για την διατροφή του, την ανάπαυσή του και την αποφυγή οινοπνεύματος.</p>	<p>ασθενούς είναι συχνότερες για να παρακαλουθείται η κατάστασή του.</p> <p>- Φροντίδα ώστε ο ασθενής να ακολουθεί την φαρμακευτική θεραπεία</p> <p>- Χορηγείται ως φάρμακο εκλογής ιντερφερόνη-α για 15 ημέρες.</p> <p>- Ενημερώθηκε και συζητήθηκε με τον ασθενή το θέμα της διατροφής του, της ανάπαυσής του που είναι απαραίτητη για την κατάστασή του και το θέμα του οινοπνεύματος για το οποίο μας έφερε κάποια αντίρρηση αλλά τελικά συμβιβάστηκε</p> <p>- Οι εργαστηριακές εξετάσεις</p>	
--	--	--	---	--

		<p>εργαστηριακών εξετάσεων την πρώτη εβδομάδα νοσηλείας κάθε δεύτερη μέρα και για τη δεύτερη εβδομάδα νοσηλείας κάθε τρίτη μέρα</p> <ul style="list-style-type: none"> - Έλεγχος για ανίχνευση του HBsAg - Έλεγχος και παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν παρενέργειες της θεραπείας με α-IFN 	<p>επαναλαμβάνονται κάθε δεύτερη και εν συνεχεία κάθε τρίτη ημέρα όπως είπε ο ιατρός και παρακολουθούνται τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων σε τακτά χρονικά διαστήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ο έλεγχος για HBsAg ήταν αρνητικός - Ο ασθενής παρακολουθείται και δεν εμφανίζει καμιά παρενέργεια 	<ul style="list-style-type: none"> - Η αρνητική εξέταση για HbsAg δηλώνει ότι ο ασθενής πάσχει από ηπατίτιδα Α
<p>4. Μόλυνση των νοσηλευόμενων ασθενών</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Προφύλαξη των νοσηλευόμενων ασθενών από την μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Α 	<ul style="list-style-type: none"> - Μεταφορά του ασθενούς σε μονόκλινο θάλαμο - Ενημέρωση του ασθενούς για τον λόγο που είναι μόνος του 	<ul style="list-style-type: none"> - Ο ασθενής μεταφέρθηκε σε θάλαμο μόνος του - Ο ασθενής ενημερώθηκε για ποιο λόγο απομονώθηκε 	<ul style="list-style-type: none"> - Ο ασθενής αντέδρασε αλλά τελικώς συμβιβάστηκε αφού του εξηγήθηκαν οι λόγοι και του επιβεβαίωσαν την σοβαρότητα της κατάστασής του

		<p>στο θάλαμο</p> <p>- Ενθάρρυνση και τόνωση του ηθικού του</p>	<p>- Ο νοσηλευτής τον ενθαρρύνει και του εξηγεί ότι όλα αυτά γίνονται για λόγους προληπτικούς για τους υπολοίπους ασθενείς και για το νοσοκομειακό προσωπικό και αυτό διότι ο ιός της ηπατίτιδας Α μεταδίδεται από το στόμα και τα κόπρανα</p>	
<p>5. Ναυτία και επίμονοι εμετοί</p>	<p>- Αποδρομή της ναυτίας και καταστολή των εμετών</p>	<p>- Φροντίδα της στοματικής κοιλότητας του ασθενούς πριν και μετά από κάθε γεύμα</p> <p>- Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών κατόπιν ιατρικής εντολής</p> <p>- Χορήγηση αντιεμετικού φαρμάκου</p>	<p>- Γίνεται σχολαστική περιποίηση της στοματικής κοιλότητας με διάλυμα σόδας</p> <p>- Ειτέθησαν στον ασθενή 3 οροί: N/S 0.9% 1000 ml 1X2 D/W 5% 1000 ml 1X1</p> <p>- Ειτέθησαν 2 amp primpertan στον ορό (N/S 0.9%)</p>	<p>- Αποδρομή της ναυτίας και καταστολή των εμετών χάρη στη χορήγηση αντιεμετικού φαρμάκου και την άμεση παροχή νοσηλευτικής φροντίδας στον ασθενή</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Παρακολούθηση του ασθενούς για συμπτώματα αφυδάτωσης - Μέτρηση προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών 	<ul style="list-style-type: none"> - Στενή παρακολούθηση του ασθενούς από τη νοσηλεύτρια για τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων αφυδάτωσης (Αύξηση θερμοκρασίας, πτώση Α.Π., ολιγουρία, ταχυκαρδία, ψυχρά άκρα, ξηρότητα δέρματος και στοματικής κοιλότητας - Γίνεται ακριβής μέτρηση και καταγραφή των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών του ασθενούς για την τήρηση δελτίου ισοζυγίου υγρών και την αποφυγή ηλεκτρολυτικών διαταραχών 		<ul style="list-style-type: none"> - Ο ασθενής προχωρά στην πρόσληψη των αναγκαίων θερμίδων και βιταμινών και
6. Απώλεια βάρους	<ul style="list-style-type: none"> - Επιτευξη και διατήρηση σωματικού βάρους 	<ul style="list-style-type: none"> - Εφαρμογή ειδικής διαιτητικής αγωγής 	<ul style="list-style-type: none"> - Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες (1 gr. κατά kg βάρους σώματος). Πλούσια σε υδατάνθρακες και 			

		<ul style="list-style-type: none"> - Χορήγηση βιταμινών - Ενθάρρυνση του ασθενούς να λαμβάνει ότι του προσφέρεται στη διαίτα. - Συστηματική παρακολούθηση του σωματικού βάρους του 	<p>θερμίδες (2.500-3.000 cal το 24ωρο) και φτωχή σε λίπος</p> <ul style="list-style-type: none"> - Δίνονται συμπληρωματικές βιταμίνες 9^α. Β σύμπλεγμα, C και K για επούλωση και αναγέννηση του ήπατος - Η νοσηλεύτρια ενθαρρύνει τον ασθενή να παίρνει τα κύρια και συμπληρωματικά γεύματα. Τα γεύματα πρέπει να είναι μικρά και συχνά. Φροντίζει η τροφή να προσφέρεται σε ικανοποιητική ποικιλία. Προσφέρει το δίσκο περιποιημένο. Αν βοηθά τον ασθενή να παίρνει την τροφή να μην του δίνει την εντύπωση ότι βιάζεται - Ο ασθενής πρέπει να ζυγίζεται από τη νοσηλεύτρια κάθε πρωί 	<p>ανακτά σταδιακά το βάρος του</p>
--	--	---	---	-------------------------------------

		<p>ασθενούς.</p> <p>- Περιορισμός δραστηριοτήτων</p>	<p>στην ίδια ζυγαριά, να είναι νήπτης και να φορά τις ίδιες πιτζάμες</p> <p>Προσεκτική και ακριβής καταγραφή του βάρους στο θερμομετρικό του διάγραμμα</p> <p>Παρακινείται ο ασθενής να ασχολείται με δραστηριότητες που δεν του προκαλούν κόπωση (π.χ. η ανάγνωση ενός βιβλίου διότι η θεραπευτική ανάπαυση βελτιώνει την όλη κατάσταση και είναι μεγάλης σημασίας στην πρόληψη δευτεροπαθούς λοίμωξης).</p>	
<p>7. Αίσθημα κοπώσεως</p>	<p>- Προσπάθεια ανάκτησης των φυσικών δυνάμεων του ασθενούς το συντομότερο δυνατό</p>	<p>- Περιορισμός των δραστηριοτήτων του ασθενούς και ανάπαυση.</p> <p>- Χορήγηση βιταμινών</p>	<p>- Ο ασθενής περιορίζει τις δραστηριότητες του και αναπαύεται.</p> <p>- Χορηγούνται στον ασθενή</p>	<p>- Το αίσθημα κοπώσεως οφείλεται στην ηπατοκυτταρική βλάβη. Την 22^η ημέρα νοσηλείας το ήπαρ έχει αναγεννηθεί και ο</p>

				βιταμίνες (Α, Β σύμπλεγμα, C και Κ).	ασθενής αισθάνεται καλύτερα
8. Αλλαγή στο χρώμα των ούρων και κοπράνων	- Παρακολούθηση του χρώματος των κενώσεων και μέτρηση ούρων	- Μέτρηση ούρων και καταγραφή των κενώσεων	- Ούρα 24ώρου 200000 και αριθμός κενώσεων 2-3 ημερησίως	- Η αύξηση της χολερυθρίνης - αύξησης της χολικής απόφραξης, δημιουργεί αλλαγή στο χρώμα των κοπράνων. Την δέκατη τρίτη μέρα νοσηλείας έχουμε αποκατάσταση στο χρώμα και αριθμό των κενώσεων	
9. Μόλυνση της οικογένειάς του ασθενούς από τον ιό της HAV	- Προφύλαξη της οικογένειάς του από την μετάδοσή του ιού.	- Να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή που να προλαμβάνει την μόλυνση - Ενημέρωση της οικογένειας για τα γενικά μέτρα προφύλαξης και πρόληψης από τον ιό της ηπατίτιδας Α	- Χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη ISG στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας του ασθενούς σε δόση εφάπαξ 0,02 ml / kg βάρους σώματος - Η οικογένεια ενημερώθηκε για το θέμα της προφύλαξης από τον ιό. Δηλαδή για: α) Την προσεκτική ατομική	- Η χορήγηση ISG έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από τον ιό σε ποσοστό που αγγίζει το 80-90%. Η οικογένεια παρακολουθείται για τυχόν εμφάνιση εκδηλώσεων της HAV. Η Οικογένεια δέχτηκε ευχάριστα την ενημέρωση και συμφώνησε να συμμορφωθεί	

				υγιεινή β) Το προσεκτικό πλύσιμο χεριών γ) το σωστό σύστημα ύδρευσης - αποχέτευσης	σύμφωνα μ' αυτή
--	--	--	--	--	-----------------

Κλινική κατάσταση ασθενούς κατά την έξοδο

Η κατάσταση του ασθενούς έχει βελτιωθεί σε σημαντικό βαθμό και η συμπτωματολογία έχει εξαλειφθεί. Τα ζωτικά του σημεία κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν φυσιολογικά και έχουν ως εξής:

ΑΠ: 140/85 mmHg

Θερμ.: 36,8°C

Σφ.: 86/min

Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν μείωση των ηπατικών ενζύμων στα φυσιολογικά όρια και έχουν ως εξής:

SGOT: 38 IU/l

SGPT: 83 IU/l

Ολική χολερυθρίνη: 1,5 mg/l

Άμεση χολερυθρίνη: 0,42 mg/l

PT: 13"/15"

Έτσι ο ασθενής αποφασίζεται να φύγει από το νοσοκομείο. Διδάσκεται από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για την αγωγή του εκτός νοσοκομείου, σχετικά με διαιτολόγιο, φάρμακα και πώς να προφυλάσσεται από τον ιό της ηπατίτιδας Α.

Ενημερώθηκε επίσης ότι σε 25 ημέρες θα γίνει η επανάληψη του ηπατικού κύκλου και ότι καθίσταται απαραίτητη η ανάπαυσή του για την πλήρη ανάρρωσή του.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Στοιχεία ασθενούς:

Όνομ/νυμο: Λ. Α.

Όν. Πατρός: Χ.

Ημερομηνία Γέννησης: 3 Νοεμβρίου 1966

Τοποθ. Γέννησης: Αθήνα

Διευθ. Μον. Κατοικίας: Μεσσήνης 21

Επάγγελμα: Ηλεκτρολόγος

Όικ. Κατάσταση: Άγαμος

Ο κύριος Λ.Α, ετών 34, παραπέμπεται από τον οικογενειακό του γιατρό, στο Π.Γ.Ν. Νικαίας «Ο Άγιος Παντελεήμων», με έντονη συμπτωματολογία.

Στο νοσοκομείο εξετάσθηκε από τον εφημερεύοντα ιατρό και πάρθηκε το ιστορικό του. Ο ασθενής ανέφερε ότι για μια εβδομάδα περίπου είχε μεγάλη αδυναμία και ανορεξία. Τις τελευταίες 3 ημέρες παρατήρησε και άνοδο της θερμοκρασίας του σώματός του, που έφθασε μέχρι 38,3⁰С. Επίσης αναφέρει διάρροια και εμέτους, με αποτέλεσμα να χάνει βάρος και να αδυναμεί. Έχει παρατηρήσει αλλαγή στο χρώμα των ούρων, που είναι πιο σκούρα, ενώ αντίθετα τα κόπρανά του είναι πιο ανοικτά.

Στο οικογενειακό ιστορικό του δεν αναφέρει κάποια κληρονομική ασθένεια. Κατά την αντικειμενική εξέταση, η κοιλία του βρέθηκε μαλακή, ευπίεστη και επώδυνη μέτρια στο δεξιό υποχόνδριο. Τα ήπαρ ήταν ψηλαφητό, σε αντίθεση με τον σπλήνα που ήταν ψηλαφητός. Παθολογικοί αναπνευστικοί ψίθυροι δεν υπήρχαν.

Μετά από όλα αυτά ο γιατρός έκρινε απαραίτητη την εισαγωγή του στην Β΄ παθολογική κλινική του Π.Γ.Ν. Νικαίας για περαιτέρω παρακολούθηση. Έστειλε αίμα και παραπεμπτικά για βιοχημικές και μικροβιολογικές εξετάσεις και όρισε προσωρινά την θεραπεία του συντηρητική μέχρι να βγουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω ο γιατρός πιθανολογεί πως πρόκειται για ιογενή λοίμωξη του ήπατος. Κατά την εισαγωγή του, πάρθηκαν τα ζωτικά του σημεία, που έχουν ως εξής:

Αρτηριακή πίεση: 130/60 mmHg

Θερμοκρασία: 38°C

Σφύξεις: 72/min

Για την μείωση του πυρετού έγινε IM (ενδομυικά) 1 amp. Apotel, μετά από εντολή του ιατρού.

Ο ασθενής εισήχθει στην κλινική όπου το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό θα τον φροντίσει κατάλληλα και για λόγους προληπτικούς, πάρθηκαν όλα τα απαραίτητα μέτρα, τόσο για την προστασία του ασθενή όσο και για την προστασία του νοσοκομειακού προσωπικού, για την μη διασπορά του ιού.

Νοσηλευτική αξιολόγηση	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελεσμάτων νοσηλευτικής φροντίδας
1. Γνωριμία του ασθενούς με τους χώρους της κλινικής και το νοσηλευτικό προσωπικό	Απαλλαγή του ασθενούς από φόβο, άγχος, ανησυχία λόγω αλλαγής περιβάλλοντος	<p>Να γίνει η γνωριμία με το καινούριο περιβάλλον και το προσωπικό της κλινικής</p> <ul style="list-style-type: none"> - Συζήτηση με το προσωπικό και τόνωση του ηθικού του. - Να ενημερωθεί για τις εργαστηριακές εξετάσεις 	<p>Έγινε η γνωριμία με την κλινική και το προσωπικό της</p> <ul style="list-style-type: none"> - Έγινε συζήτηση με τον νοσηλευτή ο οποίος προσπάθησε να τονώσει το ηθικό του ασθενούς - Ενημερώθηκε για τις εργαστηριακές εξετάσεις και ότι πρέπει να είναι νήστις τα πρωινά για την λήψη αίματος 	<p>Ο ασθενής χάρηκε που γνώρισε το προσωπικό και την λειτουργία της κλινικής. Κατανόησε το πρόβλημά του και το δέχτηκε</p> <ul style="list-style-type: none"> - Έγινε συζήτηση με το νοσηλευτή, ο οποίος προσπάθησε να τονώσει το ηθικό του - Ενημερώθηκε για τις εργαστηριακές εξετάσεις και ότι πρέπει να είναι νήστις για την λήψη αίματος τα πρωινά
2. Ειδική διαιτητική αγωγή	Αντιμετώπιση και καλύτερευση της κατάστασής του, ως ηπατοπαθής	<p>Να σπίζεται ο ασθενής σύμφωνα με την διαίτα που όρισε ο ιατρός και έχει ως εξής:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Τροφή πλούσια σε υδατάνθρακες, μέτρια ποσότητα λευκώματος. 	<p>Ο ασθενής σπίζεται σύμφωνα με το διατολόγιο των ηπατοπαθών</p>	<p>Ο ασθενής δέχτηκε το φαγητό με όρεξη</p>

<p>3. Από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων την πρώτη μέρα νοσηλείας βρέθηκε αυξημένη η SGPT 200 u/ml</p>	<p>- Εντός 20 ημερών να έχουμε μείωση στο ρυθμό αύξησης των αποτελεσμάτων και διατήρησή τους στα φυσιολογικά επίπεδα που είναι: SGPT: 5-35 u/ml</p>	<p>πλούσια σε θερμίδες και φτωχή σε λίπος</p> <p>- Να οριστεί από τον ιατρό η κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία.</p> <p>- Έλεγχος για ανίχνευση HbsAg</p> <p>- Επανάληψη των εργαστηριακών εξετάσεων 2 φορές την εβδομάδα</p>	<p>- Χορηγείται ιντερφερόνη Α (INTRON-A) και θα συνεχιστεί για τουλάχιστον 20 ημέρες.</p> <p>- Ο έλεγχος για ανίχνευση HbsAg ήταν θετικός</p> <p>- Οι εργαστηριακές εξετάσεις επαναλαμβάνονται τακτικά και έτσι ελέγχονται καλύτερα και αποτελεσματικότερα τα ηπατικά ένζυμα και η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία</p> <p>- Ο ασθενής παρακολουθείται στενά για τυχόν παρενέργειες από την IFN-α</p>	<p>- Η SGPT σταδιακά μειώνεται και τείνει να φτάσει στα φυσιολογικά όρια (5-35 u/ml)</p> <p>- Η απάντηση αυτή δηλώνει ότι ο ασθενής πάσχει από HBV</p>
<p>4. Καθημερινή λήψη – μέτρηση βάρους</p>	<p>- Έλεγχος του βάρους του σώματος λόγω εμέτων και διάρροιας</p>	<p>- Να γίνεται μέτρηση του σωματικού βάρους καθημερινά</p>	<p>Γίνεται μέτρηση του σωματικού βάρους συστηματικά</p>	<p>- Ο ασθενής χάνει βάρος αλλά όχι σε σημείο επικίνδυνο για τον ίδιο</p>

<p>5. Άνοδος της θερμοκρασίας του ασθενούς έως 38,70C</p>	<p>Εξάλειψη ή μείωση της θερμοκρασίας του ασθενούς</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Να χορηγηθεί αντιπυρετικό φάρμακο σύμφωνα με εντολή ιατρού - Λήψη τριωρης θερμόμετρησης και ζωτικών σημείων - Εφαρμογή δροσερών επιθεμάτων - Λήψη υγρών - Παρεντερική χορήγηση υγρών 	<ul style="list-style-type: none"> - Χορηγήθηκε 1 amp Aprotel I.M. κατόπιν εντολής ιατρού - Ανά 3 ώρες λαμβάνεται η θερμοκρασία - Εφαρμόζονται κρύα επιθέματα από τους συγγενείς - Λαμβάνονται υγρά από το άτομο - Χορήγηση Dextrose 5% (1000 cc) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ο συνδυασμός του αντιπυρετικού φαρμάκου και των κρύων επιθεμάτων μειώνουν την θερμοκρασία του ασθενούς στους 37,3°C
<p>6. Επίμονοι εμετοί και διάρροιες</p>	<p>Εξάλειψη των εμετών και των διάρροιών</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Χορήγηση αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμάκων - Μέτρηση του σωματικού βάρους του ασθενούς - Καταγραφή των και προλαμβανόμενων 	<ul style="list-style-type: none"> - Χορηγήθηκαν 2 amp Pritperetan I.V. σύμφωνα με εντολή ιατρού - Καθημερινά ο ασθενής ζυγίζεται και το βάρος του καταγράφεται στο θερμομετρικό του διαγράμμα - Καταγράφονται τα υγρά που παίρνει και δίνει για την 	<ul style="list-style-type: none"> - Ο ασθενής ένοιωσε καλύτερα μετά την χορήγηση των φαρμάκων, τα οποία βοήθησαν στην μείωση των εμετών και των διάρροιών

		αποβαλλόμενων υγρών	παρακολούθηση του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών	
		- Λήψη υγρών από το στόμα και παρεντερικώς	- Λαμβάνει υγρά από το στόμα και χορηγείται ορός Dextrose 5% (1000 ccνδοφλεβίως)	
7. Ανορέξια	Βελτίωση της όρεξης του ασθενούς εντός εβδομάδας με διαίτα υπερθερμιδική, πλούσια σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες και φτωχή σε λίπη	Τα γεύματα του ασθενούς να είναι συχνά και μικρά. Η διαίτα περιλαμβάνει: πρωινό: γάλα αποβουτηρωμένο – φρυγανιές – μέλι. 10 πμ: χυμό φρούτων ή κομπόστα ή ζελέ φρούτων. Γεύμα: κρέας ή ψάρι (άπαχο) ψητό ή βραστό – αρακάς – ρύζι – ψωμί λευκό ή πιτυρούχο. 5 μ.μ.: ένα κομμάτι απλό κέικ δειπνο: μπιφτέκι σχάρας ή ασπράδια αυγών – πουρές - Ενθαρρύνουμε τον ασθενή να παίρνει την τροφή του	Τα γεύματα του ασθενούς είναι πέντε. Η διαίτα της περιλαμβάνει Πρωινό: γάλα αποβουτηρωμένο, φρυγανιές, μέλι 10 π.μ.: χυμό φρούτων ή ζελέ φρούτων. Γεύμα: κρέας ή ψάρι (άπαχο) ψητό ή βραστό, αρακά, ψωμί λευκό. 5 μ.μ.: ένα κομμάτι απλό κέικ δειπνο: μπιφτέκι σχάρας ή ασπράδια αυγών, πουρέ	Η υπερθερμιδική διαίτα με αυξημένη ποσότητα υδατανθράκων και πρωτεϊνών έχει σκοπό να προσφέρει αυξημένη ενέργεια στον ασθενή, δομικά υλικά ικανά να αναγεννήσουν και να επουλώσουν το ήπαρ. Η ελάττωση των λιπών στη διατροφή έχει σχέση με την ελαττωμένη έκκριση των χολικών αλάτων τα οποία προσλαμβάνουν τα λιπίδια και τα βοηθούν να απορροφηθούν από τον οργανισμό
8. αίσθημα κοπώσεως	Προσπίθεια ανάκλισης των φυσικών δυνάμεων του ασθενούς το συντομότερο	Περιορισμός των δραστηριοτήτων του ασθενούς και ανάπαυσή του.	Ο ασθενής περιορίζει τις δραστηριότητες του και αναπαύεται	Το αίσθημα κοπώσεως οφείλεται στην ηπατοκυτταρική βλάβη και αποκαθίσταται με

	δυνατό	<ul style="list-style-type: none"> - Λήψη ζωτικών σημείων - Χορήγηση βιταμινών - παρεντερική χορήγηση σακχαρούχων διαλυμάτων - Φροντίζουμε ο ασθενής να παίρνει τις απαραίτητες θερμίδες 	<ul style="list-style-type: none"> - Λήψη ζωτικών σημείων Θερμ. 36.9°C, ΑΠ 90/60 mmHg – 110/70 mmHg, σφύξεις 60 – 70/λεπτό - Χορηγούνται συμπληρωματικές βιταμίνες (Α, Β σύμπλεγμα C και K - Παρεντερική χορήγηση dextrose 5% 1000 cc 1X1 	<p>την αναγέννηση του ήπατος και τη σωστή διατροφή</p>
9. αλλαγή στο χρώμα των ούρων και κοπράνων	Παρακολούθηση του χρώματος των κενώσεων και μέτρηση ούρων	Μέτρηση ούρων και καταγραφή των κενώσεων	<p>Ούρα 24ώρου 2000 cc και αριθμός κενώσεων 2-3 ημερησίως</p>	<p>Η αύξηση της χολερυθρίνης – αύξηση της χολικής απόφραξης, δημιουργεί αλλαγή στο χρώμα των κοπράνων</p> <p>Την 10η μέρα νοσηλείας έχουμε αποκατάσταση στο χρώμα και αριθμό των κενώσεων</p>
10. Μόλυνση των στόμων που συναναστρέφονται με τον ασθενή από τον ιό της HBV	- Πρόληψη και προφύλαξη των στόμων αυτών	<ul style="list-style-type: none"> - Παθητική και ενεργητική ανοσοπροφύλαξη των στόμων αυτών - Ενημέρωση για τα γενικά μέτρα προφύλαξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β 	<ul style="list-style-type: none"> - Τα άτομα εμβολιάστηκαν και τους χορηγήθηκε και τους χορηγήθηκε η ειδική υπεράνοσος ανοσοσφαιρίνη (HBIG) - Τα άτομα ενημερώθηκαν για τα μέτρα που πρέπει να 	<ul style="list-style-type: none"> - Με την παθητική και ενεργητική ανοσοπροφύλαξη των στόμων επιτεύχθηκε η πρόληψη της διασποράς του ιού της HBV

			<p>πάρουν προκειμένου να προφυλαχθούν από τον ιό της HBV τα οποία είναι:</p> <p>α) Τακτικό πλύσιμο χεριών</p> <p>β) Σχολαστική ατομική καθαριότητα</p> <p>γ) Αποφυγή χρησιμοποίησης των προσωπικών αντικειμένων του ασθενούς ή άλλων ατόμων</p> <p>δ) Τα άτομα που έρχονται σε σεξουαλική επαφή με τον ασθενή να παίρνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις</p>	<p>- Λαμβάνοντας τα απαραίτητα μέτρα επιτεύχθηκε κατά το δυνατόν περισσότερο η προφύλαξη του προσωπικού και η πρόληψη της διασποράς του ιού της HBV</p>
<p>11. Μόλυνση του νοσηλευτικού προσωπικού</p>	<p>- Αποφυγή μόλυνσης του νοσηλευτικού προσωπικού</p>	<p>- Εμβολιασμός των ατόμων που δεν έχουν ανοσία κατά του ιού της HBV</p> <p>- Λήψη γενικών μέτρων του προφύλαξης του νοσοκομειακού προσωπικού</p>	<p>- Εμβολιάστηκαν όσοι νοσηλευτές δεν είχαν καν ξανά τα εμβόλια της ηπατίτιδας Β</p> <p>- Λήφθηκαν τα απαραίτητα μέτρα για την προφύλαξη του προσωπικού της κλινικής δηλαδή:</p> <p>A) Σωστή χρήση γαντιών και βελονών</p> <p>B) Καλή αποστείρωση υλικού που ήρθε σε επαφή με τα υγρά</p>	

				του ασθενούς	
				Γ) Ασφαλής απορριψη μολυσμένου υλικού	
				Δ) Καλό και σχολαστικό πλύσιμο χεριών	

Κλινική κατάσταση του ασθενούς κατά την έξοδο

Η γενική κατάσταση του ασθενούς έχει βελτιωθεί αισθητά και είναι αρκετά καλή. Από τα συστήματα κανένα δεν παρουσιάζει πρόβλημα. Τα ζωτικά του σημεία έχουν ως εξής:

Α.Π. 120/70 mmHg

σφ. 80/min.

θερμοκρασία 36,5°C

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων έχουν και αυτά βελτιωθεί. έχουμε

PT 12''/14''

CGOT 40 IU/l

SGPT 85 IU/l

Ολική χολερυθρίνη 1 mg/l

Άμεση χολερυθρίνη 0,35 mg/l.

Αποφασίζεται έτσι η έξοδος του ασθενούς από το νοσοκομείο. Θα συνεχίσει με το ίδιο διαιτολόγιο και θα γίνει επανάληψη του ηπατικού κύκλου σε 20 ημέρες. Ακόμη δίνονται όλες οι απαραίτητες οδηγίες για την πλήρη ανάρρωση του ασθενούς. Του συνίσταται επίσης ιδιαίτερη προσοχή όταν επιστρέψει στον χώρο εργασίας του γιατί δεν υπάρχουν αμφιβολίες ότι από το χώρο του μεταδόθηκε η νόσος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιογενής ηπατίτιδα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, προκαλείται από τουλάχιστον πέντε γνωστούς ιούς, που χαρακτηρίζονται από τα γράμματα του αγγλικού αλφαβήτου ως A (HAV), B (HBV), C (CV), D (HDV) και E (HEV). Η μετάπτωση σε χρονιότητα της οξείας τύπου B ή C, καθώς και της δέλτα επιλοιμώξεως, αποτελεί δυσμενή εξέλιξη της οξείας νοσήσεως. Αντίθετα, οι λοιμώξεις με τους HAV και HEV είναι αυτοπεριοριζόμενες, πλην όμως προκαλούν επιδημικά κύματα, κυρίως σε περιοχές με κακές συνθήκες διαβίωσης και ατομικής υγιεινής. Η ηπατίτιδα E προκαλεί υδατογενείς επιδημίες σε χώρες του τρίτου κόσμου και σποραδικά κρούσματα σε άτομα που έχουν ταξιδέψει στις περιοχές αυτές. Ο HEV φαίνεται να ενδημεί στη χώρα μας, από ελάχιστα σποραδικά κρούσματα που έχουν ορολογικώς τεκμηριωθεί.

Η οξεία συμπτωματική ηπατίτιδα B στους ενήλικες σπάνια μεταπίπτει σε χρονιότητα. Επειδή η επιδημιολογία της νόσου έχει μεταβληθεί τα τελευταία χρόνια, μελετήθηκε η εξέλιξή της σε 788 (57%) (479 άνδρες, 309 γυναίκες) από τους 1387 ενήλικες ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα B, που νοσηλεύτηκαν διαδοχικά στο τμήμα μας από το Φεβρουάριο του 1986 μέχρι το Δεκέμβριο του 1990. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά, τουλάχιστον επί 6 μήνες μετά την έναρξη της νόσου. Κατά την εισαγωγή, 432 (54,8%) ασθενείς ήταν HbeAg θετικοί και 356 (45,2%) HbeAg αρνητικοί, ενώ η πιθανή πηγή λοιμώξεως ήταν μετάγγιση αίματος σε 46 (5,8%), παρεντερική χρήση ναρκωτικών σε 71 (9,0%), ομοφυλοφιλία σε 117 (14,8%), σεξουαλική επαφή σε 95 (12,1%), σεξουαλική επαφή με πάσχοντα από οξεία ηπατίτιδα B σε 16 (2,0%), ιατρογενής σε 73 (9,3%), επαγγελματική σε 7 (0,9%) και άγνωστη στους υπόλοιπους 363 (46,1%) ασθενείς. Το HbsAg παρέμεινε θετικό σε 10 (1,3%) από τους 788 ασθενείς. Η μετάπτωση σε χρονιότητα ήταν σημαντικά αυξημένη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (9/479 ή 1,9% έναντι 1/309 ή 0,3% $P=0,05$) και στους τοξικομανείς και ομοφυλόφιλους, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς (3/71 ή 4,2% και 2/117 ή 1,7% έναντι 5/600 ή 0,8%, $P=0,04$ και $P=0,3$, αντίστοιχα). Επιπροσθέτως, χρονιότητα παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς ηλικίας > των 65 ετών (1/25 ή 4% έναντι 9/763 ή 1,2% $P=0,27$) και αποκλειστικά σε ασθενείς HbeAg θετικούς

κατά την εισαγωγή (10/432 ή 2,3% έναντι 0/356, $P=0,002$). Φαίνεται ότι (α) η μετάπτωση σε χρονιότητα της οξείας συμπτωματικής ηπατίτιδας Β στους ενήλικες εξακολουθεί να παραμένει χαμηλή, με εξαίρεση τους τοξικομανείς και τους ομοφυλόφιλους, και (β) η πρώιμη κάθαρση του HbeAg από τον ορό αποτελεί ασφαλή δείκτη αυτοπεριοριζόμενης HBV λοιμώξεως.

Η οξεία μη-A (NANB) ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από υψηλή συχνότητα μεταπτώσεως σε χρονιότητα (~50%), ανεξάρτητα από την πιθανή πηγή λοιμώξεως. Πολυπαραγοντική ανάλυση 12 παραμέτρων (πιθανή πηγή λοιμώξεως, ηλικία, φύλο, κλινική βαρύτητα, πρώιμη υποτροπή, παρουσία anti-HBc, παρούσα μέγιστη τιμή ALT, μέγιστη τιμή χολερυθρίνης, βαρύτητα ιστολογικών αλλοιώσεων οξείας ηπατίτιδας, παρουσία ιστολογικών αλλοιώσεων μεταπτώσεως της οξείας ηπατίτιδας σε χρόνια ηπατίτιδα και/ή κίρρωση, σε 188 ενήλικες ασθενείς (115 άνδρες, 73 γυναίκες), που παρακολούθηθηκαν προοπτικά τουλάχιστον επί 6 μήνες, έδειξε ότι το φύλο (άνδρες), κλινικές παράμετροι (πρώιμη υποτροπή, κλινικώς βαριά ηπατίτιδα) και η παρουσία ιστολογικών αλλοιώσεων πιθανής μεταπτώσεως κινδύνου για χρονιότητα. Κατά συνέπεια, η βιοψία ήπατος κατά την οξεία φάση όχι μόνο επιβεβαιώνει τη διάγνωση, αλλά έχει και προγνωστική αξία.

Ο ορολογικός έλεγχος για αντισώματα έναντι του HCV (anti-HCV) έδειξε ότι ο HCV αποτελεί, σχεδόν πάντα, τον αποκλειστικό παράγοντα της παρεντερικώς μεταδιδόμενης NANB ηπατίτιδας (96,7%) ενώ αντίθετα, είναι υπεύθυνος για ένα μικρό ποσοστό (14,9%) σποραδικών κρουσμάτων NANB ηπατίτιδας. Στις σποραδικές περιπτώσεις, η μετάπτωση σε χρονιότητα είναι σημαντικά αυξημένη στην ηπατίτιδα C σε σχέση με την ηπατίτιδα μη-A, μη-B, μη-C (NANBNC) (6/10 ή 60% έναντι 15/57 ή 26,3% $P=0,044$). Ειδικότερα, στις NANBNC περιπτώσεις, η χρονιότητα είναι σημαντικά αυξημένη στις κλινικώς βαριές σε σχέση με τις υπόλοιπες περιπτώσεις (5/8 ή 62,5 έναντι 10/49 ή 20,4% $P=0,024$).

Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια (KHA) αποτελεί συνήθως θανατηφόρα επιπλοκή της οξείας ικτερικής ηπατίτιδας και παρατηρείται σε περιπτώσεις ηπατίτιδας τύπου Β και NANBNC. Ειδικότερα, η KHA τύπου Β στους χρήστες ενδοφλεβίως ενιεμένων ναρκωτικών παρατηρήθηκε αποκλειστικά σε περιπτώσεις τριπλών λοιμώξεων με τους HBV, HDV και HCV και ήταν σημαντικά συχνότερη σε σχέση με τις υπόλοιπες περιπτώσεις (8/44

ή 18,2% έναντι 0/164 ή 0% $P < 0,00001$). Εξάλλου οι τέσσερις περιπτώσεις ΚΗΑ τύπου μη-Α, μη-В παρατηρήθηκαν αποκλειστικά σε 4 (4,7% από τους 85 ασθενείς με οξεία NANBNC ηπατίτιδα, χωρίς ιστορικό εκθέσεως σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου, π.χ. μεταγγίσεις αίματος, τοξικομανία, νοσηλεία ή χειρουργικές επεμβάσεις.

Η χρόνια ηπατίτιδα В με επιπροσθετίσα οξεία ηπατίτιδα χαρακτηρίσθηκε από μεγάλη θνητότητα (6,1%). Συγκεκριμένα, ένας ασθενής (0,9%) πέθανε από υποξεία ηπατική ανεπάρκεια, τρεις ασθενείς (2,6%) από χρόνια ηπατική ανεπάρκεια και τρεις (2,6%) από ηπατοκυτταρικό καρκίνο κατά τη διάρκεια παρακολουθήσεως 6-72 μηνών.

Συμπερασματικά, η οξεία ηπατίτιδα τύπου В και η NANBNC ηπατίτιδα αποτελούν τα αποκλειστικά αίτια ΚΗΑ στο γενικό πληθυσμό, ενώ στους χρήστες ενδοφλεβίως ενιεμένων ναρκωτικών, οι τριπλές λιμώξεις με τους HBV, HCV, και HDV. Η μετάπτωση σε χρονιότητα είναι αυξημένη στις περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας C (>50%), σπανιότερη στις ήπιες περιπτώσεις NANBNC ηπατίτιδας (26,3%) και ακόμη πιο σπάνια στις περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας В (1,3%)².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Με την πάροδο του χρόνου και την παράλληλη ανάπτυξη της ιατρικής επιστήμης και τεχνολογίας γενικότερα, συμπερασματικά μπορεί να ειπωθεί πως η ηπατίτιδα είναι μια ασθένεια με ευνοϊκή πορεία που καταλήγει σε πλήρη ανάρρωση εκτός από ελάχιστες περιπτώσεις.

Κι' αυτό γιατί η εξέλιξη των δύο παραπάνω τομέων παρέχει δυνατότητα της έγκαιρης διάγνωσης και κατά συνέπεια της αποτελεσματικότερης θεραπείας.

Το χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας 1-2% είναι πολύ ενθαρρυντικό.

Η αναγκαιότητα της συνεισφοράς της νοσηλευτικής επιστήμης, η οποία κατέχει και δύναται να προσφέρει πολλά, είναι αντιληπτή. Διότι είναι προφανές ότι η κατάλληλα καταρτισμένη νοσηλεύτρια έχει τη δυνατότητα να βοηθά όχι μόνο σε επιστημονική βάση αλλά και σε επίπεδο επικοινωνίας – συνεργασίας με τον ασθενή μιας και η επαφή της μαζί του είναι αμεσότερη.

Για το λόγο αυτό η γνωστοποίηση και εφαρμογή των ακολούθων μέτρων κρίνεται απαραίτητη:

1. Σωστή και ευρεία ενημέρωση του πληθυσμού από άτομα που εργάζονται στο χώρο της υγείας για θέματα που αφορούν την ιογενή ηπατίτιδα και για θέματα που αφορούν την πρόληψη και προφύλαξη της νόσου.
2. Να πραγματοποιείται έλεγχος HbsAg στα σχολεία κάθε βαθμίδας και να εμβολιάζονται οι οικογένειες των φορέων του ιού Β
3. Να εμβολιάζονται όλοι όσοι θα ταξιδέψουν σε μέρος που ενδημεί η νόσος.
4. Να γίνεται έλεγχος για τυχόν ύπαρξη αυστραλιανού αντιγόνου (HbsAg) σε όλους τους νεόνυμφους.
5. Να χορηγούνται δωρεάν σύριγγες από τα φαρμακεία.
6. Συνιστάται διαφώτιση σχετικά με την πρόληψη νοσημάτων που μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή και
7. Να αποφεύγεται το κάπνισμα.

Μέσα στον χώρο των υγειονομικών κέντρων (Νοσοκομεία, Κέντρα Υγείας) πρέπει να λαμβάνονται τα εξής μέτρα:

1. Έλεγχος του αυστραλιανού αντιγόνου (HbsAg) σε όλο το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό.
2. Εμβολιασμός των αρνητικών (-) στο HbsAg το αργότερο σε ένα μήνα από την πρόσληψή τους.
3. Προγράμματα επιμόρφωσης των ομάδων Υγείας με ευθύνη του κράτους.
4. Κρατήσεις - χρηματικές επιχορηγήσεις για έρευνα και πλήρη στελέχωση ιδρυμάτων στα οποία θα φιλοξενοούνται αποκλειστικά ηπατικοί ασθενείς.
5. Χρησιμοποίηση συσκευών μιας χρήσεως, στα τμήματα, χειρουργείο, αιμοδοσία, τεχνητό νεφρό.
6. Το αυστραλιανό αντιγόνο (HbsAg) να αποτελεί εξέταση ρουτίνας για όλους τους νεοεισαχθέντες ασθενείς κάθε Νοσοκομείου και
7. Κοινή προσπάθεια για ένα ανθρώπινο και υγιές περιβάλλον.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Μετά των όσων ειπώθηκαν στην εργασία αυτή για τα συμπτώματα και προβλήματα που παρουσιάζει ένας ηπατοπαθής ασθενής, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αποκατάσταση και πρόληψη των ηπατίτιδων.

Οι παράγοντες αυτοί είναι πνευματικοί, κοινωνικοί και οικονομικοί. Κάθε ηπατοπαθής ασθενής πρέπει να αποκτήσει γνώσεις για τη νόσο του. Ο ασθενής πρέπει να κατανοήσει την άμεση ανάγκη να μην εκθέτει τον εαυτό του σε κινδύνους της νόσου.

Αυτό θα το πετύχει με τον καλό σιτισμό, την αποφυγή υπερβολικής κόπωσης και την διαμονή του σε υγιεινό περιβάλλον.

Για την απόκτηση των γνώσεων πάνω στο θέμα της νόσου θα βοηθήσει η νοσηλεύτρια εξηγώντας τους κινδύνους και πώς να τους αποφύγει.

Πολλές φορές το οικονομικό επίπεδο της οικογένειας, μπορεί να είναι χαμηλό. Η νοσηλεύτρια μαζί με τη συνεργασία της υγειονομικής ομάδας οφείλει να βοηθήσει τον ασθενή.

Όλοι μαζί συμβάλλουν όσο το δυνατό στην καλύτερευση των συνθηκών διαβίωσης του ασθενούς, για την αποφυγή υποτροπιασμού της νόσου. Η οικογένεια βοηθάει τον ασθενή να απαλλαγεί από άγχη και φροντίζει για την πλήρη σωματική αποκατάσταση του ασθενή, μετά από οδηγίες του ιατρού.

Η υγειονομική μονάδα, η οικογένεια και το κοινωνικό περιβάλλον του αρρώστου φροντίζουν για την αποκατάσταση σωματικών, κοινωνικών και επαγγελματικών ικανοτήτων του αρρώστου.

Βιβλιογραφία

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **ΑΘΑΝΑΤΟΥ Κ. ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ**, Παθολογική και Χειρουργική Κλινική Νοσηλευτική», Αθήνα 1995, pages 254 – 261.
2. **ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν.Κ.**, «Η εξέλιξη της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας στον τόπο μας» Ιατρική, Τόμος 65, Τεύχος 1, Αθήνα Ιανουάριος 1994, pages 23-24.
3. **TREVOR WESTON, MD, MRСGP**, "ATLAS ANATOMY" Μετάφραση: Ανδρέας Σοκοδήμας, Επιμέλεια: Π. Θεοφάνους, «Άτλας Ανατομίας», Αθήνα 1992, pages 116-119.
4. **ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ Χ.Μ. – ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Δ.Σ.**, «Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας», Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1991, pages 387-392.
5. **ΣΑΧΙΝΗ – ΚΑΡΔΑΣΗ ANNA, ΠΑΝΟΥ ΜΑΡΙΑ** «Παθολογική και χειρουργική Νοσηλευτική», Νοσηλευτικές διαδικασίες, Τόμος 2^{ος}, Μέρος Β, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 1985, pages 506-510.
6. **ΓΙΑΛΛΟΥΡΗΣ Α.**, «Βασικές αρχές φυσιολογίας ήπατος» Σωτηρίου Α. Ράπτη, «Εσωτερική Παθολογία» Τόμος 2^{ος}, Επιστημονικές εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιανός – Μαρία Γρ. Παρισιανού, Αθήνα, Ιούλιος 1998, pages 1110-1115 και 1136-1154.
7. **ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΥ Τ.**, «Επιδημιολογία ηπατίτιδας Α», Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, Τόμος 5, Τεύχος 2, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Μάρτιος – Απρίλιος 1088, pages 126-131.
8. **ΛΑΖΑΡΟΣ ΗΛΙΑΣ – ΜΕΡΕΤΗ ΕΛΕΝΗ**, «Ιογενείς ηπατίτιδες στα παιδιά», ΕΣΔΝΕ, «Πρόληψη λοιμώξεων» 22^ο ετήσιο Πανελλήνιο συνέδριο, Πρακτικά, Εκδόσεις Παπανικολάου Γεώργιος Α.Β.Ε.Ε., Καλαμάτα 10-12 Οκτωβρίου 1995, pages 229-240.

9. **ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Α. – ΑΛΟΥΡΗΣ Α.** «Οξεία ιογενής ηπατίτιδα», Νοσοκομειακά Χρονικά, Τόμος 49, Τεύχος 3, Τριμηνιαία Έκδοση της Ένωσης Επιστημονικού Προσωπικού του θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ιούλιος – Σεπτέμβριος 1987, pages 205-215.
10. **ΛΙΟΝΗ Α., ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ Γ.,** «Μεταμόσχευση ήπατος σε ιογενή ηπατική νόσο», Ιατρική, Τόμος 73, Τεύχος 6, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιούλιος 1998, pages 468 – 473.
11. «Ηπατίτιδα Β», Ενημερωτικό έντυπο, Εκδόσεις Schering – Plough International.
12. **ΤΑΜΠΑΚΟΥΔΗΣ Π., ΓΚΡΙΜΠΙΖΗΣ Γ., ΜΑΝΤΕΛΕΝΑΚΗΣ Σ.** «Συχνότητα της οροθετικής ηπατίτιδας Β στις έγκυες», Ελληνική ιατρική, Τόμος 58, Τεύχος 4, Εκδόσεις University studio press , Αθήνα, Ιούλιος – Αύγουστος 1992, pages 248-252.
13. **ΓΙΑΝΝΑΚΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ,** «Ηπατίτιδα Β σαν επαγγελματικό νόσημα», Ε.Σ.Δ.Ν.Ε., «Βελτίωση Νοσηλευτικής Φροντίδας. Κοινωνική Προσφορά», 18^ο ετήσιο πανελλήνιο νοσηλευτικό συνέδριο, Πρακτικά, Εκδόσεις: Ascent ΕΠΕ: Δημόσιες σχέσεις – Εκδόσεις, Επιμέλεια Κειμένων: Ελισάβετ Χαραλαμπίδου, Αθήνα, Ξενοδοχείο ΚΑΡΑΒΕΛ, 14-16 Μαΐου 1991, pages 318-326.
14. **ΜΑΛΓΑΡΙΝΟΥ Μ.Α., ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Σ.Φ.** «Νοσηλευτική Γενική, Παθολογική, Χειρουργική», Τόμος Α, Έκδοση 12^η. Εκδόσεις «Η ΤΑΒΙΘΑ», Αθήνα, Σεπτέμβριος 1989, pages 376-382.
15. «Ηπατίτιδα С" (Σύγχρονες απόψεις), ενημερωτικό δελτίο, Εκδόσεις Schering – Plough International.

16. **ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ Γ.Β., ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν.Κ.** «Η επιδημιολογία του ιού της ηπατίτιδας C», Ιατρική, Τόμος 64, Τεύχος 5, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Νοέμβριος 1993, pages 504-512.

17. **ΝΤΑΛΕΚΟΣ Γ.Ν., ΜΑΥΡΙΔΗΣ Α., ΖΕΡΒΟΥ Ε., ΜΑΣΑΛΑΣ Κ., ΤΣΙΑΝΟΣ Ε.Β.**, «Συχνότητα της ηπατίτιδας C σε τοξικομανείς», Ιατρική, Τόμος 63, Τεύχος 1, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιανουάριος 1993, pages 51-54.

18. **ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΟΥ Α., ΠΑΠΟΥΤΣΑΚΗΣ Γ., ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ Γ., ΚΟΤΣΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ Μ.**, «Σεξουαλική μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C», Ιατρική, Τόμος 61, Τεύχος 1, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιανουάριος 1992, pages 72 – 75.

19. **ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ Γ.Β., ΣΚΛΗΡΟΣ Ε.Α.**, «Γενετήσια μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C», Ιατρική, Τόμος 65, Τεύχος 2, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Φεβρουάριος 1994, pages 187-188.

20. **ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ.Π.**, «Λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C και αυτοάνοσες εκδηλώσεις», Ιατρική, Τόμος 71, Τεύχος 4, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Απρίλιος 1997, pages 334-342.

21. **ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ.Π., ΜΠΟΚΗ Κ.Α.**, «Λοίμωξη με τον ιό της HCV και μικτή κρουσφαιριναιμία» Ιατρική, Τόμος 71, Τεύχος , Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Φεβρουάριος 1997, pages 123-130.

22. **ΑΚΡΙΒΙΑΔΗΣ Ε.**, «Η θεραπεία της HCV», Ιατρική, Τόμος 67, Τεύχος 3, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Μάρτιος 1995, pages 239-241.

23. **ΑΚΡΙΒΙΑΔΗΣ Ε., ΞΑΝΘΑΚΗΣ Ι., ΝΑΒΡΟΖΙΔΟΥ ΧΡ., ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Α.**, «Επιπολασμός κρουσφαιριναιμίας σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της HCV και ανταπόκριση

στη θεραπεία με ιντερφερόνη – α», Ιατρική, Τόμος 72, Τεύχος 5, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Νοέμβριος 1997, pages 475-479.

24. **ΝΑΟΥΜΗ Κ., ΚΥΡΙΑΚΗΣ Κ., ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν.Κ., ΠΑΝΤΕΛΑΚΟΣ Δ.,** «Ομαλός λειχήνας, Ηπατίτιδα C και άλφα – ιντερφερόνη: Πιθανή αιτιολογική συσχέτιση, Ιατρική, τόμος 66, Παράρτημα Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 1994, pages 70-72.
25. **ΖΑΒΙΤΣΑΝΟΣ Ξ., ΚΑΚΛΑΜΑΝΗ Ε., ΤΖΩΝΟΥ Α., ΧΑΤΖΑΚΗΣ Α., ΚΟΥΜΑΝΤΑΚΗΣ Υ.,** «Η ηπατίτιδα C στην αιτιολογία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, Ιατρική, Τόμος 63, Τεύχος 6, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιούνιος 1993, pages 575-579.
26. **HARRISON,** «Εσωτερική Παθολογία», Τόμος 2^{ος}, Έκδοση 12^η, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιανός, Αθήνα, 1994, pages 1699-1712 και 1725-1748.
27. **ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν.Κ.,** «Δέλτα ηπατίτιδα», Ιατρική, Τόμος 52, Τεύχος 2, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Αύγουστος 1987, pages 159-166.
28. **ΑΥΓΟΥΣΤΙΔΟΥ – ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΥ Π., ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Γ., ΜΑΛΑΚΑ – ΧΑΦΕΙΡΙΟΥ Κ.,** «Επιπολασμός της HBV και της HDV στα παιδιά της Μακεδονίας», Ιατρική, Τόμος 63, Τεύχος 3, Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Μάρτιος 1993, pages 287-290.
29. **ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ.Ι.,** «Άτυπες μορφές χρόνιας ηπατίτιδας Β και D στην Ελλάδα και η φυσική τους πορεία», Ιατρική, Τόμος 58, Τεύχος 4, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Οκτώβριος 1990, pages 323-330.
30. **ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν.Κ., ΚΥΡΙΚΑΛΗΣ Π., ΚΟΥΤΕΛΟΥ Μ., ΖΟΡΜΠΑΣ Π., ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΣ Κ.,** «Δέλτα ηπατίτιδα και

- κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια», Ιατρική, Τόμος 56, Τεύχος 5, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 1989, pages 451-454.
31. **ΚΟΥΝΗΣ Γ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ**, «Διαλέξεις Νοσολογίας Ι», Πάτρα 1997, page 13.
32. **ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ.Π., ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ.Σ.** «Νέοι ιοί ηπατίτιδας για να καλύψουν το κενό της μη Α – Ε ηπατίτιδας», Ιατρική, Τόμος 71, Τεύχος 5, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Μάιος 1997, pages 421-430.
33. **ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ.Π., ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ.Ι.**, «Οι νέοι ιοί ηπατίτιδας και η κλινική σημασία τους», Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, Τόμος 15, Τεύχος 4, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιούλιος – Αύγουστος 1998, pages 330-339.
34. **ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ.Ι.**, «Οι νέοι ιοί ηπατίτιδας G και GB», Ιατρική, Τόμος 68, Τεύχος 4, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Οκτώβριος 1995, pages 351-352.
35. **ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ Γ.Β., ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν.Κ.**, «Θεραπεία Χρόνιας Τύπου μη – Α, μη – Β/С ηπατίτιδας», Ιατρική, Τόμος 61, Τεύχος 1, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιανουάριος 1992, pages 107-112.
36. **BARBARA ENGRAM**, "Medical Surgical Nursing Care", Plans 1995, by Deimar Publishers, A Division of International Thomson Publishers Inc., Απόδοση – Επιμέλεια: Δρ. Γεώργιος Καραχάλιος, "Νοσηλευτική Φροντίδα στην παθολογία και Χειρουργική", Εκδόσεις "ΕΛΛΗΝ", Αθήνα, 1997, pages 518-523.
37. **ΑΓΟΡΑΣΤΟΣ Ι., Ακριβιάδης Ε., Βακολάς Ι., Γούλης Γ.**, «Η μετάδοση της ιού της ΗΒV στα μέλη της οικογένειας, από χρόνιους ηπατοπαθείς και «υγιείς» φορείς του HbsAg», Ελληνική Ιατρική,

Τόμος 49, Τεύχος 1 και 2, Εκδόσεις θεραπευτηρίου, «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ιανουάριος – Απρίλιος 1983, pages 46-49.

38. **ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ Γ., ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ Π., ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΟΥ - ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ Α.**, «Μελέτη της διασποράς των ιών της ηπατίτιδας μεταξύ σονηλευόμενων ασθενών», Ιατρική, Τόμος 41, Μηνιαία Έκδοση Εταιρίας Ιατρικών Σπουδών, Αθήνα, Ιανουάριος – Ιούνιος 1982, pages 215-220.
39. **ΧΑΤΖΑΚΗΣ Α., ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ., ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΟΣ Χ., ΠΟΛΥΧΡΟΝΑΚΗ Ε., ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ.**, "Εκτίμηση του κινδύνου λομώξεως από ΗΒV και της προτεραιότητας για προφυλακτικό εμβολιασμό του νοσοκομειακού προσωπικού», Ιατρική, Τόμος 46, Τεύχος 3, Μηνιαία Έκδοση Εταιρίας Ιατρικών Σπουδών, Αθήνα, Σεπτέμβριος 1984, pages 157-165.
40. **ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ – ΓΙΖΗ Μ., ΖΑΡΑΦΕΙΔΟΥ Ε., ΤΣΑΚΙΡΗ Ι., ΓΟΥΛΗΣ Γ., ΚΥΖΦΙΔΗΣ Ι.**, «Επιπολασμός αντισωμάτων έναντι του ιού της ΗСV και δεικτών λομώξεως με τον ιό της ΗΒV σε νοσοκομειακό προσωπικό», Ιατρική, Τόμος 61, Τεύχος 1, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, Ιανουάριος 1992, pages 104-106.

