

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. Ι. ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ Α. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2009

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΊΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΣΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΚΡΟΝΗΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΞΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΕΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟΙΣ ΤΡΙΚΕ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠ' ΑΝΑΨΕΙΔΕΙ ΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕ ΤΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΨΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΘΙΣΝΤΑΣ, ΕΞΧΟΡΙΩΣ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΤΑΣΙΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΙ ΤΟ ΕΞΕΝ ΠΑΤΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΐΔΗΣ ΚΑΙ ΔΟΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΥΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΊΔΩ ΠΑΡΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΝ ΕΡΑΤΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΕΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ. Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΣΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ. ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ. ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΡΕΨΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΔΕΔΩΚΑ

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΟΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑΝ. ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΛΩΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚ ΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΗΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΓΑΡ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΛΛΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ. ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΣΗΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΨΕΦΑΣ ΓΑΡ ΣΑΤΤΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΩΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ **ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ** ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF MEDICINE
FIRST DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
HEAD: PROFESSOR A. I. ANTSAKLIS

CONTROL OF TRANSPLACENTAL AND PERINATAL TRANSMISSION
OF HEPATITIS B VIRUS

MILTADIS A. PAPADAKIS
OBSTETRICIAN-GYNAECOLOGIST

Ph. D. Thesis

ATHENS 2009

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ : ΑΣΚΛΗΠΙΟΣ
ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ : ΑΝΘΟΥΛΑ
ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 30 ΙΟΥΛΙΟΥ 1970
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΕΟΥΣ 48 ΓΛΥΦΑΔΑ, Τ.Κ. 16674
ΤΗΛΕΦΩΝΟ : 210-8949444 & 6977-629996
ΟΙΚΟΓ.ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : ΕΓΓΑΜΟΣ ΜΕ ΕΝΑ ΠΑΙΔΙ

ΣΠΟΥΔΕΣ

Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
(βαθμός πτυχίου: “Λίαν Καλώς”, έτος αποφοίτησης 1996).

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

17/09/2004-16/9/2008: Ειδίκευση στη Μαιευτική-Γυναικολογία στην Α΄ Μ-Γ
Κλινική του Παν/μίου Αθηνών, Νοσοκομείο “Αλεξάνδρα”.

14/01/2002 έως 16/9/2004: Ιατρός στην Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του
Θεραπευτηρίου “Υγεία”.

01/10/2000 έως 16/9/2004: Ιατρός στην “Γενική Κλινική Αθηνών”.

07/09/1998 έως και 07/05/2000: Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας στο σώμα της Πολεμικής Αεροπορίας με το βαθμό του Σμηνία-Ιατρού. Συμπεριλαμβάνεται 4μηνη υπηρεσία στη Χειρουργική Κλινική του 251 Γ.Ν.Α.

02/06/1997 έως και 16/06/1998: Άσκηση στην Γενική Χειρουργική στο 7^ο Νοσοκομείο Ι.Κ.Α. Αθηνών, στα πλαίσια της ειδίκευσής μου στη Μαιευτική και Γυναικολογία.

23/04/1996 έως και 22/04/1997: Εκπλήρωση Υπηρεσίας Υπαίθρου στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ζακύνθου.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ (ΙΟΥΝΙΟΣ 2009)

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια:

***ΠΑΡΟΕΤΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΨΕΥΔΟΚΥΣΤΕΩΝ: ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ
ΜΕΘΟΔΟΙ. (POSTER)***

8^ο ΠΑΓΚΡΗΤΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΡΗΤΗΣ 24-27 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 1996

***ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ-ΔΙΑΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΟΣ Β.
(ΠΡΟΦΟΡΙΚΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ)***

Παπαδάκης Μ., Ελευσινιώτης Ι., Βλάχος Γ., Δασκαλάκης Γ., Μπαρμπάτη Κ.,
Αντσακλής Α.

10^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ 2006

ΠΑΤΡΑ 25-28 ΜΑΙΟΥ 2006

ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΕΝΕΣ ΕΝΤΕΡΟ ΩΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.

(ΠΡΟΦΟΡΙΚΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ)

Κουμπής Χ., Μεσογίτης Σ., Δασκαλάκης Γ., Παπαντωνίου Ν., Παπαδάκης Μ.,

Αντσακλής Α.

14^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2-4 ΜΑΡΤΙΟΥ 2007

***ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ-ΔΙΑΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΑΠΟ HBsAg(+)/HBeAg(-) ΕΠΙΤΟΚΕΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟ
ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ ΤΟΥ ΙΟΥ HBV ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΠΡΟΠΥΡΗΝΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΛΛΑΓΗΣ(G1896A), ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ ΤΟΥΣ.***

(ΠΡΟΦΟΡΙΚΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ)

Μ. Παπαδάκης, Ι. Ελευσινιώτης, Γ. Βλάχος, Γ. Δασκαλάκης, Κ. Μπαρμπάτη, Α.

Αντσακλής

14^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2-4 ΜΑΡΤΙΟΥ 2007

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ-ΔΙΑΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΟΣ Β.

(POSTER)

Παπαδάκης Μ., Ελευσινιώτης Ι., Βλάχος Γ., Δασκαλάκης Γ., Μπαρμπάτη Κ.,

Αντσακλής Α.

33^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ.

HILTON 2-5 ΜΑΙΟΥ 2007.

ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΟΥ POSTER

***ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗΣ-ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΕ
ΝΕΟΓΝΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ
ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ. (POSTER)***

Ι.Σ Ελευσινιώτης, **Μ. Παπαδάκης**, Γ. Βλάχος, Γ. Δασκαλάκης,

Κ. Μπαρμπάτη, Α. Αντσακλής

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2007. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
2ο ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΟΥ POSTER.

Ανακοινώσεις σε Διεθνή συνέδρια:

***INTRAUTERINE TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS (HBV)
INFECTION FROM THE PRECORE MUTANT CHRONIC HBV INFECTED
MOTHERS TO THEIR INFANTS.
(POSTER)***

M. Papadakis, I.S Elefsiniotis, G. Vlahos, G. Daskalakis, K. Barbati, A. Antsaklis

INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2006(SHANGHAI 25-27 MARCH 2006)

***IMMUNOPROPHYLAXIS FAILURE IN INFANTS BORN BY e ANTIGEN
NEGATIVE- PRECORE MUTANT CHRONIC HBV INFECTED
MOTHERS.(POSTER)***

I.S Elefsiniotis, **M. Papadakis**, G. Vlahos, G. Daskalakis, K. Barbati, A. Antsaklis

XX European Congress of Perinatal and Neonatal Medicine.Prague, Czech Republic

May 24-27, 2006

INTRAUTERINE-TRANSPLACENTAL TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS (HBV) INFECTION FROM VIREMIC CHRONIC HBV INFECTED MOTHERS TO THEIR INFANTS.

(POSTER)

I.S Elefsiniotis, **M. Papadakis**, G. Vlahos, G. Daskalakis, C. Barbatis, A. Antsaklis

EASL 2007.

BARCELONA 2007

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Ιατρικά Περιοδικά:

Intrauterine-transplacental transmission of hepatitis B virus (HBV) from hepatitis B e antigen negative (precore mutant, G1896A) chronic HBV infected mothers to their infants. Preliminary results of a prospective study.

Papadakis MA, Elefsiniotis IS, Vlahos G, Daskalakis G, Barbatis C, Antsaklis A.

J Clin Virol. 2007 Feb;38(2):181-3. Epub 2006 Dec 4.

Passive-active immunoprophylaxis for all infants born from HBeAG-negative chronic HBV-infected mothers: Is it a cost-effective strategy?

Elefsiniotis IS, **Papadakis MA**, Vlahos G, Antsaklis A.

Hepatol Res. 2007 Jul;37(7):577-8.

Transforming a conventional theatre into a gynaecological endoscopy unit.

Anastasakis E, Protopapas A, Daskalakis G, **Papadakis M**, Milingos S, Antsaklis A.
Clin Exp Obstet Gynecol. 2007;34(2):99-101.

Maternal chronic hepatitis B virus is implicated with low neonatal paraoxonase/arylesterase activities.

Schulpis KH, Barzeliotou A, **Papadakis M**, Rodolakis A, Antsaklis A, Papassotiriou I, Vlachos GD.
Clin Biochem. 2008 Mar;41(4-5):282-7. Epub 2007 Nov 7.

Maternal chronic hepatitis B virus does not affect neonatal biotinidase activity.

Vlachos GD, Schulpis KH, Papakonstantinou E, **Papadakis M**, Elefsiniotis I, Papassotiriou I, Antsaklis A.
Acta Paediatr. 2008 Mar;97(3):362-5. Epub 2008 Jan 31.

Clinical Significance of Hepatitis B Surface Antigen in Cord Blood of Hepatitis B e-Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Virus-Infected Mothers.

I.S.Elefsiniotis, **M.Papadakis**, G.Vlahos, G.Daskalakis, G.Saroglou, A.Antsaklis
Intervirology 25; 52 (3) : 132-134.

Συμμετοχή σε ιατρικά Συνέδρια:

Πιστοποιητικά συμμετοχής από 30 Ιατρικά Συνέδρια στην Ελλάδα και το Εξωτερικό.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Τα σχολικά έτη 2000-2001 έως και 2003-2004 δίδαξα ως ωρομίσθιος καθηγητής σε

Τ.Ε.Ε. τα κάτωθι μαθήματα:

-Ανατομία

-Φυσιολογία

-Νοσηλευτική

-Κινησιολογία

-Στοιχεία Νοσολογίας

-Πρόληψη

Ημερομηνία αίτησης για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής: 10/8/2005
Αριθμός Πρωτοκόλλου: 11827

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 21/10/2005
Αριθμός Πρωτοκόλλου: 1618

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:
Αριστείδης Αντσακλής, Καθηγητής Μ-Γ Παν/μίου Αθηνών
Γεώργιος Βλάχος, Επ. Καθηγητής Μ-Γ Παν/μίου Αθηνών
Γεώργιος Δασκαλάκης, Επ. Καθηγητής Μ-Γ Παν/μίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 7/12/2005
Αριθμός Πρωτοκόλλου: 3546

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 26/6/2009
Αριθμός Πρωτοκόλλου: 10633

*Στους γονείς μου,
στην Τίτη,
στον Ασκληπιό*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (Νοσοκομείο Αλεξάνδρα). Επιστημονικός υπεύθυνος της εργασίας αυτής ήταν ο καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αριστείδης Ι. Αντσακλής τον οποίο και θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση, συνεργασία, ηθική και υλική υποστήριξη τις οποίες μου παρείχε σε όλο το χρονικό διάστημα εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη των πλακουντιακών ιστών πραγματοποιήθηκε στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο του Νοσοκομείου «Ερυθρός Σταυρός» από τη Διευθύντρια του κ. Καλυψώ Μπαρμπάτη στην οποία ομοίως εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Παν/μίου Αθηνών κ. Γεώργιο Δ. Βλάχο, για την πολύτιμη βοήθεια, τις χρήσιμες κατευθυντήριες οδηγίες, το αδιάλειπτο ενδιαφέρον και την πρόθυμη και αμέριστη συνεργασία του, χωρίς τα οποία δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να αποστείλω θερμές ευχαριστίες και στον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Παν/μίου Αθηνών και μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής για την παρούσα διατριβή κ. Γεώργιο Ι. Δασκαλάκη για την ουσιαστική βοήθεια και την αμέριστη υποστήριξη που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια υλοποίησης του διδακτορικού μου έργου.

Χρωστάω επίσης, ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στο λέκτορα Παθολογίας του Παν/μίου Αθηνών κ. Ιωάννη Σ . Ελευσινιώτη για τη βοήθεια που μου παρείχε στο σχεδιασμό της μελέτης καθώς και για την επιστημονική του καθοδήγηση η οποία έπαιξε καταλυτικό ρόλο στην ολοκλήρωση της διατριβής μου .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1. Εισαγωγικά στοιχεία	2
1.2. Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV)	3
1.3. Αξιολόγηση των ορολογικών δεικτών του HBV	4
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	5
2.1. Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα	6
2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την Ελλάδα	9
2.2.1. Επιδημιολογία του HBV σε ειδικές ομάδες πληθυσμού	12
2.2.2. Επιδημιολογία του HBV στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Ελλάδα	13
2.2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα στις ομάδες υψηλού κινδύνου	16
3. ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	21
3.1. Τρόποι μετάδοσης	22
3.2. Μηχανισμός της διαπλακουντιακής μετάδοσης του HBV	25
4. Η ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ HBV	35
4.1. Η παθογένεια της χρόνιας ηπατίτιδας Β	38
4.2. Οξεία λοίμωξη από τον HBV	39
4.3. Οι φάσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης	41

4.3.1. Φάση της ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος	42
4.3.2. Φάση της κάθαρσης (οροαναστροφής)	43
4.3.3. Φάση της ενσωμάτωσης	46
4.3.4. Φάση της ενεργοποίησης του μεταλλαγμένου ιού	49
4.4. Προπυρηνική μετάλλαξη του HBV (G1896A)	49
4.5. Η εξέλιξη της ηπατίτιδας Β - Προγνωστικοί παράγοντες	53
4.5.1. Χρόνια ηπατίτιδα Β και κίρρωση του ήπατος	53
4.5.2. Χρόνια ηπατίτιδα Β και ηπατική ανεπάρκεια	56
4.5.3. Χρόνια ηπατίτιδα Β και ηπατοκυτταρικός καρκίνος	57
5. ΑΡΧΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	62
5.1. Εμβολιασμός	63
5.2. Έλεγχος της κάθετης μετάδοσης	64
6. ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ	65
6.1. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα σε επίτοκο	68
6.2. Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα και κύηση	72
<i>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i>	
7. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	80
8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	83

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	87
9.1. Αποτελέσματα από την μελέτη νεογνών-βρεφών	88
9.2. Τρόπος διεκπεραίωσης τοκετού	88
9.3. Αποτελέσματα από την μελέτη του ορού των επιτόκων	89
9.3. Αποτελέσματα από την μελέτη του ομφαλοπλακουντιακού αίματος	89
9.4. Αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημικής μελέτης του πλακουντιακού ιστού	90
 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	 100
 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	 105
 12. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	 107
 13. SUMMARY	 112
 14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 117
 15. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	 136

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

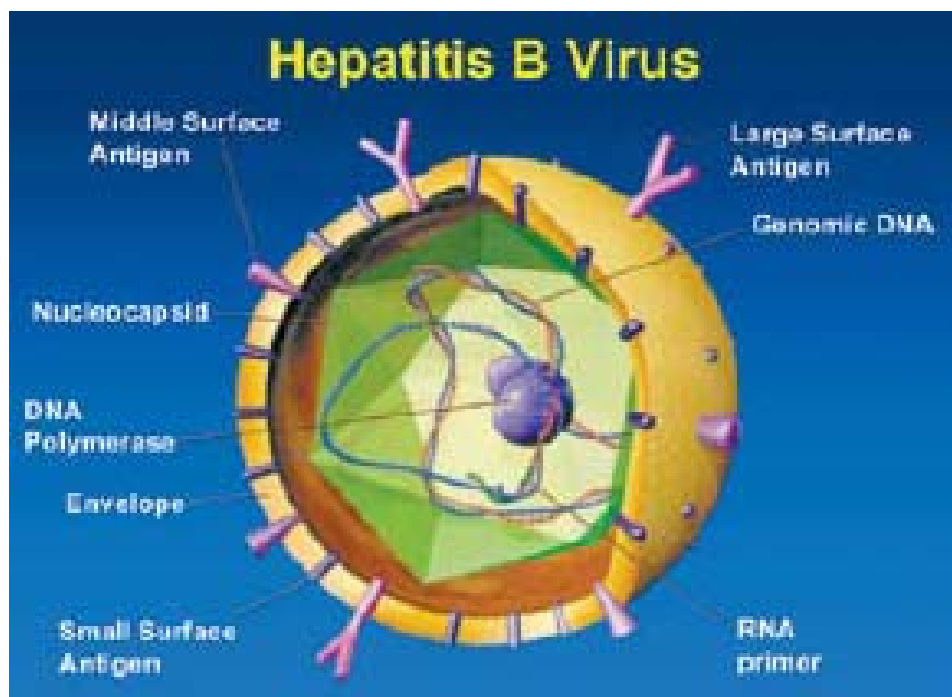
1.1. Εισαγωγικά στοιχεία

Οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία καθόσον, σύμφωνα με τα πορίσματα παλαιότερων επιδημιολογικών μελετών, οι χρόνιες μορφές της έχουν εκδηλωθεί σε ποσοστό άνω του 4% του ελληνικού πληθυσμού, ενώ αυξημένα καταγράφονται και τα κρούσματα ασθενών με συγκεκριμένες μορφές οξείας ιογενούς ηπατίτιδας τόσο στην εφηβική ηλικία όσο και στην πρώιμη περίοδο ενηλικότητας, ο αριθμός των οποίων αυξάνεται καθημερινά με ταχείς ρυθμούς, ιδιαίτερα στη σημερινή εποχή των μαζικών μετακινήσεων πληθυσμών. Οι τρόποι διασποράς των ιογενών αυτών λοιμώξεων καθιστούν τα άτομα της αναπαραγωγικής ηλικίας ιδιαίτερα ευάλωτα ενώ και η πιθανότητα περιγεννητικής (κάθετης) μετάδοσης του ιού ανησυχεί και συχνά πανικοβάλλει τους μέλλοντες γονείς, καθιστώντας τη σωστή ενημέρωση και πρόληψη βασικά όπλα στον αγώνα για την αντιμετώπιση του προβλήματος.

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα αφού ένα ποσοστό των προσβεβλημένων ατόμων αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη και υφίστανται τον κίνδυνο της μελλοντικής ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος ή/και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

1.2. Ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV)

Ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV) είναι ένας ηπατοτρόπος DNA ιός με γονιδίωμα 3,2 kb, εν μέρει δίκλωνο και εν μέρει μονόκλωνο. Έχει 4 τουλάχιστον γονίδια που κωδικογραφούν: α) την πρωτεΐνη του φακέλου της επιφανείας (HBsAg), β) την πρωτεΐνη του πυρήνα (HBc), γ) την DNA-πολυμεράση και δ) την πρωτεΐνη X, που παίζει ρόλο ρυθμιστικό. Στον ανθρώπινο ορό με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου τα σωματίδια του Dane (σωματίδια του HBV) καθίστανται ορατά, ενώ εμφανίζονται σωληνίσκοι και σφαίρες που αποτελούνται από τις πρωτεΐνες του περιβλήματος του HBV που παράγονται σε μεγάλες ποσότητες [1].



Εικόνα 1. Μορφολογία του HBV.

1.3. Αξιολόγηση των ορολογικών δεικτών του HBV

Η ανίχνευση της πρωτεΐνης της επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg ή Αυστραλιανό αντιγόνο) στον ορό είναι πολύ ευαίσθητη (ανιχνεύεται σε επίπεδα 0,02-1 ng/ml) και η παρουσία του HBsAg για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών υποδηλώνει χρόνια HBV λοίμωξη. Το anti-HBs είναι IgG αντίσωμα και η ανίχνευσή του σε συνδυασμό με την παρουσία anti-HBc δείχνει ίαση και ανοσία για επαναμόλυνση. Η παρουσία μόνο anti-HBs υποδηλώνει επιτυχή εμβολιασμό.

Το HBeAg παριστά την πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου του ιού. Συνοδεύεται από ιαιμία σε υψηλό τίτλο (>100.000 copies/ml), εκφράζοντας ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού και αυξημένη μεταδοτικότητα του. Το anti-Hbe είναι IgG αντίσωμα έναντι του HBeAg και η παρουσία του εκφράζει χαμηλό πολλαπλασιασμό του φυσικού στελέχους του ιού. Το τελευταίο δεν ισχύει για τον προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό (G1896A) που δε δύναται να παράγει HBeAg.

Το HBcAg δεν ανιχνεύεται στον ορό, αλλά μόνο στο ήπαρ με ανοσοϊστοχημεία και συσχετίζεται θετικά με την ιαιμία και τον ιϊκό πολλαπλασιασμό. Το anti-HBc (ολικό ή IgG) είναι αντίσωμα έναντι του HBcAg και υπάρχει στην οξεία, χρόνια και παλιά λοίμωξη από τον HBV. Ο ποιοτικός προσδιορισμός του anti-HBc IgM δίνει αποτέλεσμα “θετικό” στην οξεία ηπατίτιδα Β. Οι τίτλοι του anti-HBc IgM (“ποσοτικός” προσδιορισμός) προσδιορίζονται με ανοσοενζυμική μέθοδο σε IMX αναλυτή και αποτελούν χρήσιμο δείκτη ενεργότητας του ιού στη χρόνια λοίμωξη.

Ο προσδιορισμός του HBV-DNA γίνεται με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (polymerase chain reaction - PCR) και η ιαιμία συσχετίζεται με την ενεργότητα του ιού [1].

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

2.1. Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β συνιστά σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία αφού υπολογίζεται ότι σε παγκόσμιο επίπεδο, πάνω από 2 δισεκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί, ενώ περισσότερα από 350 εκατομμύρια εμφανίζουν χρόνια HBV λοίμωξη. Υπολογίζεται πως ένα σημαντικό ποσοστό των χρονίως πασχόντων (15-40%) αναπτύσσει κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια και πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ), καθιστώντας τη χρόνια ηπατίτιδα Β ως μία από τις δέκα κυριότερες αιτιών θανάτου παγκοσμίως (αφού ευθύνεται για περίπου 500.000-1.200.000 θανάτους ετησίως) [2].

Ο επιπολασμός της λοίμωξης ποικίλει τόσο ανάμεσα στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές του πλανήτη όσο και ανάμεσα στους διάφορους υποπληθυσμούς που βρίσκονται εντός της ίδιας γεωγραφικής περιοχής. Το 45% περίπου του παγκόσμιου πληθυσμού ζει σε υπερενδημικές περιοχές της HBV λοίμωξης (ΝΑ Ασία και υποσαχάριος Αφρική), όπου τα ποσοστά οροθετικότητας του επιφανειακού αντιγόνου (HBsAg) ξεπερνούν το 8% του πληθυσμού και τα ποσοστά έκθεσης στον ιό κυμαίνονται μεταξύ 70-90%. Στις περιοχές αυτές η λοίμωξη μεταδίδεται κάθετα κατά την περιγεννητική περίοδο ή οριζόντια κατά τη βρεφική ή την πρώιμη παιδική ηλικία, οδηγώντας σε εξαιρετικά υψηλά ποσοστά χρονιότητας των προσβεβλημένων ατόμων και παράλληλα συντηρώντας τη βασική δεξαμενή χρονίως πασχόντων σε παγκόσμια κλίμακα [3-4].

Εκτός των υπερενδημικών περιοχών, περιοχές ενδιάμεσου επιπολασμού της HBV λοίμωξης (ποσοστά οροθετικότητας HBsAg της τάξης του 2-7% και ποσοστά

anti-HBc οροθετικότητας 20-50%) αποτελούν οι νοτιότερες χώρες της κεντρικής και ανατολικής Ευρώπης, οι χώρες της λεκάνης του Αμαζονίου και οι χώρες της Μέσης Ανατολής και Β. Αφρικής. Χώρες χαμηλής ενδημικότητας της HBV λοίμωξης είναι αυτές της ΒΔ Ευρώπης και της Β. Αμερικής (ποσοστά HBsAg οροθετικότητας μικρότερα του 2% και anti-HBc οροθετικότητας της τάξης του 5-7%), όπου η λοίμωξη διασπείρεται κυρίως οριζόντια κατά την εφηβική και πρώιμη ενήλικη ζωή, αιματογενώς και κύρια μέσω υψηλού κινδύνου σεξουαλικών πρακτικών [5].



Παράλληλα στις υπερενδημικές περιοχές της HBV λοίμωξης εμφανίζονται εξαιρετικά υψηλά ποσοστά ΗΚΚ (10-150 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά στις περιοχές χαμηλού επιπολασμού

της λοίμωξης (1-3 περιστατικά ΗΚΚ ετησίως ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως), παρατήρηση η οποία ενισχύει την αιτιολογική συσχέτιση του HBV με το επιθετικό και θανατηφόρο νεόπλασμα. Ο πρωτοπαθής ΗΚΚ αποτελεί έναν από τους συχνότερα εμφανιζόμενους όγκους (5^{ος} κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης καρκίνος σε παγκόσμια κλίμακα), ο οποίος ευθύνεται για 300.000-500.000 θανάτους ετησίως και αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στις υπερενδημικές περιοχές της HBV λοίμωξης [6].

Το συνολικό κόστος που επιφέρει η χρόνια HBV λοίμωξη στην υγεία των ασθενών σκιαγραφείται από μοντέλα καταγραφής των πιθανοτήτων επιβίωσης μεγάλων σειρών ασθενών που υποβάλλονται σε μακροχρόνια παρακολούθηση, στα οποία αναδεικνύεται ότι, ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β παρουσιάζουν σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες να καταλήξουν σε χρονικό ορίζοντα δεκαετίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, από αίτια που στην συντριπτική τους πλειονότητα συσχετίζονται άμεσα με τη χρόνια ηπατική νόσο (ΗΚΚ, ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, κίρσορραγία κ.α.) [7].

Επιπροσθέτως, αναφορικά με τη νοσηρότητα των ασθενών και το αντίστοιχο κόστος νοσηλείας τους, φαίνεται πως ασθενείς με χρόνια HBV ηπατοπάθεια παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο χρόνο νοσηλείας και ανάγκη εξειδικευμένης και υψηλού κόστους νοσηλείας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε μια επιδημιολογική και παράλληλα οικονομοτεχνική μελέτη που διεξήχθη σε κλειστό πληθυσμό περιοχής της Σκωτίας, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά τόσο στη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής παραμονής και το μέσο κόστος νοσηλείας ανά ασθενή όσο και στον αριθμό των εισαγωγών και επανεισαγωγών ασθενών με χρόνια HBV ηπατοπάθεια, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [7].

Το ετήσιο κόστος αντιμετώπισης ασθενών με χρόνια HBV ηπατοπάθεια διαφόρων σταδίων έχει εκτιμηθεί αναδρομικά και φαίνεται να διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των ασθενών που βρίσκονται σε προκίρρωτικά ή καλώς αντιρροπούμενα κίρρωτικά στάδια της νόσου υπό θεραπευτική αγωγή και αυτών που παρουσιάζουν ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης, ιδιαίτερα δε εάν υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Ακόμη και η υποστηρικτική-ανακουφιστική αντιμετώπιση του ΗΚΚ παρουσιάζει σημαντικά αυξημένο κόστος νοσηλείας σε σχέση με την αντιμετώπιση των πρώιμων σταδίων της νόσου [8].

Σύμφωνα με δεδομένα του CDC, μετά το 1990 παρατηρήθηκε στις ΗΠΑ σημαντικότερη μείωση (της τάξεως του 67%) των κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδος Β, ιδιαίτερα μεταξύ ατόμων που ανήκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών, ομοφυλόφυλοι άνδρες και ιατρικό προσωπικό). Σε αυτό φαίνεται να συνέβαλαν σε σημαντικό βαθμό τόσο η διάθεση του ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολιασμού μια δεκαετία νωρίτερα, όσο και ο έλεγχος και η ανοσοπροφύλαξη των επιτόκων, των αιμοδοτών, των επαγγελματιών υγείας και των παιδιών και εφήβων. Με δεδομένη όμως την απουσία εφαρμογής των μέτρων αυτών πρόληψης και προφύλαξης σε πολλές από τις υπερενδημικές χώρες για την HBV λοίμωξη του πλανήτη και σε συνδυασμό με τη μαζική μετακίνηση και ανακατανομή πληθυσμών που παρατηρείται στις μέρες μας, οι επιδημιολογικοί χάρτες αναμένεται να τροποποιηθούν σημαντικά.

2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την Ελλάδα

Στον ελληνικό χώρο τα υπάρχοντα δημοσιευμένα επιδημιολογικά δεδομένα είναι δύσκολο να αναχθούν σε επίπεδο γενικού πληθυσμού αφού είτε αφορούν

συγκεκριμένους πληθυσμούς (αιμοδότες, θρησκευτικές – εθνικές μειονότητες, οικονομικούς μετανάστες), είτε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες (νεοσύλλεκτοι, παιδιά, επίτοκες) είτε ομάδες υψηλού κινδύνου (κρατούμενους, χρήστες τοξικών ουσιών, αιμοκαθαιρόμενους, HIV, ιερόδουλες κ.α.) άλλοτε υπερεκτιμώντας και άλλοτε υποβαθμίζοντας το πρόβλημα. Παράλληλα φαίνεται να καταγράφονται σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της HBV λοίμωξης τόσο μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών διαμερισμάτων της χώρας όσο και μεταξύ των διαφόρων περιοχών εντός συγκεκριμένων γεωγραφικών διαμερισμάτων, ενώ στη σημερινή εποχή των μαζικών μετακινήσεων πληθυσμών (κυρίως από περιοχές μέσης και υψηλής ενδημικότητας της λοίμωξης), σημαντικό φορτίο των οποίων έχει δεχθεί και η χώρα μας, καθίσταται ολοένα και πιο επιτακτική η ανάγκη για μία συνεχή, συστηματική και μακροχρόνια καταγραφή του προβλήματος καθώς και για τη μελέτη της δυναμικής του, προσπάθεια η οποία επιχειρείται στις μέρες μας από το Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ). Σύμφωνα με στοιχεία του Εθνικού Ινστιτούτου Εργασίας και της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι, κατά την απογραφή του 2001, ο αριθμός των καταγεγραμμένων αλλοδαπών μεταναστών στη Ελλάδα ήταν της τάξεως των 800.000 περίπου, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 7,2% του καταγεγραμμένου ελληνικού πληθυσμού, η συντριπτική πλειονότητα των οποίων (65%) προέρχονται από την γειτονική αλλά και συγχρόνως υψηλής ενδημικότητας για την HBV λοίμωξη, Αλβανία, παράγοντας που διαφοροποίησε σημαντικά τα επιδημιολογικά δεδομένα στην χώρα μας.

Σε γενικές γραμμές, η σύγκριση μελετών που διεξήχθησαν κατά την δεκαετία του '70 με αντίστοιχες στα τέλη της δεκαετίας του '80, αναδεικνύει μια σημαντική μείωση του επιπολασμού της HBV λοίμωξης στη χώρα μας της τάξης του 50-80%. Ενδεικτικά σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε νεοσύλλεκτους αναφέρεται

σημαντική μείωση του επιπολασμού του HBsAg από τα επίπεδα του 4% το 1973, στα επίπεδα του 0,95% το 1999 η οποία αποδίδεται αφενός στην τροποποίηση των κοινωνικοοικονομικών και ιατρονοσηλευτικών παραμέτρων και αφετέρου στην σημαντική αύξηση του ποσοστού των επαρκώς εμβολιασμένων ατόμων [9-10].

Σε επίπεδο γενικού πληθυσμού έχει δημοσιευθεί μικρός αριθμός μελετών στον ελληνικό χώρο, ενώ η πλέον συστηματοποιημένη μελέτη έχει πραγματοποιηθεί στους εθελοντές αιμοδότες για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα από διάφορα γεωγραφικά τμήματα της χώρας. Στη μεγαλύτερη σειρά ελέγχου εθελοντών αιμοδοτών σε χρονικό διάστημα δετών ο συνολικός μέσος επιπολασμός του HBsAg ήταν της τάξεως του 0,84% - σχεδόν διπλάσιος από τον αντίστοιχο του τακτικού αιμοδοτικού πληθυσμού – με σημαντική μάλιστα μείωση κατά τη διετία 1995-1996 [11].

Σε έλεγχο που πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο αριθμό αιμοδοτικού πληθυσμού στη γεωγραφική περιφέρεια της Κρήτης για 5 συνεχόμενα έτη, ο μέσος επιπολασμός του HBsAg (0,4%) και τα επίπεδα έκθεσης στον HBV (8,8%) παρουσιάζονται σημαντικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα άλλων γεωγραφικών διαμερισμάτων, ενώ παρατηρούνται και σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της HBV λοίμωξης σε διαφορετικές περιοχές εντός του συγκεκριμένου γεωγραφικού διαμερίσματος (Χανιά 0,36%, Ηράκλειο 0,58%, Ρέθυμνο 0,27%) [12].

Σε πενταετή μελέτη που διεξήχθη σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους κλειστού αγροτικού πληθυσμού περιοχής της Κρήτης, τα ποσοστά επιπολασμού του HBsAg ήταν εξίσου χαμηλά (0,33%), καθώς επίσης και σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς υψηλού κινδύνου (2,66%), αντανakλώντας μερικώς την κατάσταση σε επίπεδο γενικού πληθυσμού του νησιού [13-14].

Σημαντική μείωση του επιπολασμού του HBsAg της τάξεως του 2,15% καθώς και του ποσοστού έκθεσης της τάξεως του 22,6% καταγράφηκε στην πρώτη δημοσιευμένη μελέτη σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, στην περιφέρεια της ΝΔ Ελλάδος ενώ στην περιφέρεια της Ηπείρου, σε τριετή προοπτική μελέτη αιμοδοτικού πληθυσμού τα ποσοστά οροθετικότητας του HBsAg ήταν της τάξεως του 0,85% και τα ποσοστά έκθεσης της τάξεως του 15,8% αντίστοιχα, ποσοστά σχετικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα άλλων γεωγραφικών διαμερισμάτων, στα οποία φαίνεται να συντέλεσε το υψηλό φορτίο μεταναστευτικού κύματος που δέχθηκε η περιοχή [15-16].

2.2.1. Επιδημιολογία του HBV σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

Η μετανάστευση πληθυσμών από χώρες υψηλής ενδημικότητας της λοίμωξης φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην ταχεία διαφοροποίηση των επιδημιολογικών δεδομένων, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες περιοχές οι οποίες δέχονται μεγάλο αριθμό μεταναστών. Σε ορολογικό έλεγχο 1020 προσφύγων από τη Ν. Αλβανία οι οποίοι μετανάστευσαν στο Νομό Ιωαννίνων τα ποσοστά HBsAg οροθετικότητας ήταν της τάξεως του 22,2% και της έκθεσης του 70,6% ενώ χαρακτηριστικά ένα μεγάλο ποσοστό των HBsAg(+) ατόμων ήταν HBeAg(+) (21,1%) και 12,7% anti-HDV(+), αποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ότι αποτελούν πληθυσμό υψηλής ενδημικότητας και μολυσματικότητας, αναφορικά με την ηπατίτιδα Β [17].

Σε έλεγχο μικρότερης ομάδας προσφύγων που κατοικούν στην Αθήνα – η πλειονότητα των οποίων ήταν Αλβανικής καταγωγής (59%) και δευτερευόντως πρόσφυγες από χώρες της πρώην Ανατολικής Ευρώπης (27%), της Ασίας (8,5%) και της Αφρικής (6,2%) – ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 15,4% και τα ποσοστά

έκθεσης της τάξεως του 53,1%, με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού στους πρόσφυγες Αλβανικής και Ασιατικής προέλευσης [18], ποσοστά πολύ υψηλότερα ακόμη και από τα αντίστοιχα ομάδων Ελλήνων υψηλού κινδύνου (IVDU, HIV) καθώς και σε σύγκριση με εκείνα των Κούρδων προσφύγων στην Ελλάδα (anti-HBc (ε) ~ 59%) [19].

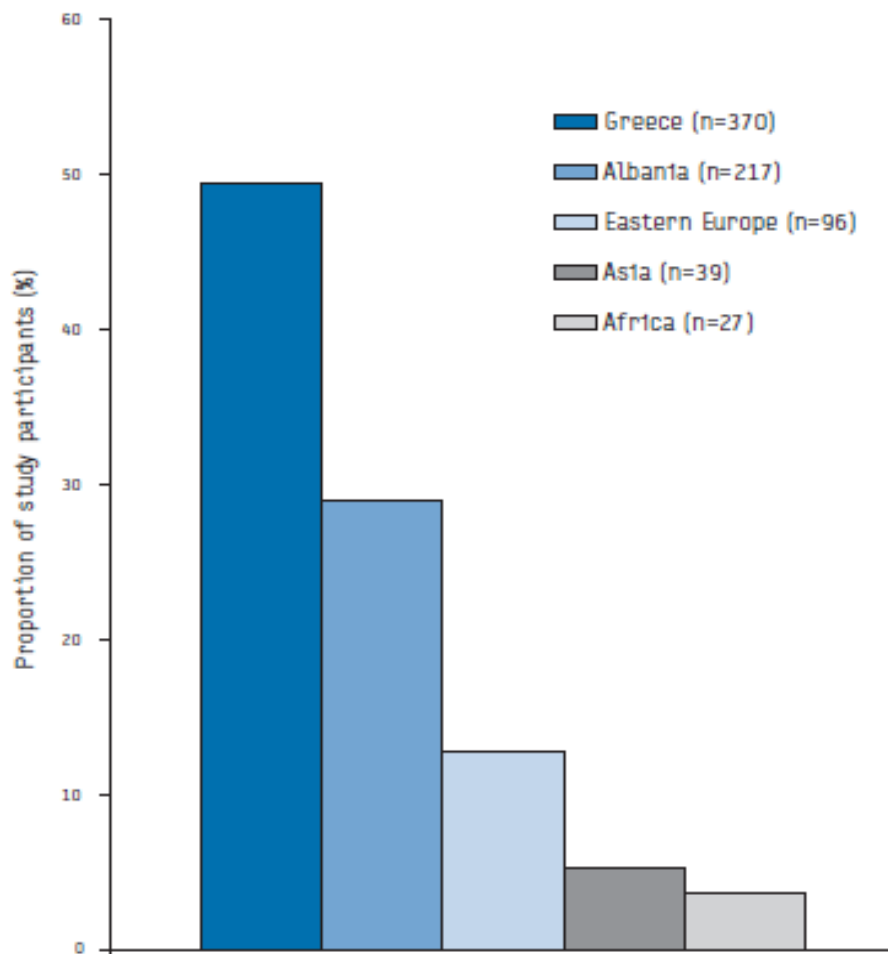
Επίσης σημαντικές διαφορές καταγράφονται στον επιπολασμό της HBV λοίμωξης στη θρησκευτική μειονότητα των μουσουλμάνων της Θράκης (που αποτελούν έναν κλειστό πληθυσμό χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου) σε σχέση με τους Ελληνοποντίους ομογενείς από την πρώην Σοβιετική Ένωση της περιοχής και τους γηγενείς κατοίκους της Θράκης (9,3%, vs 4,3% vs 3,4% αντίστοιχα), αναδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο μία καινούργια εστία υψηλής ενδημικότητας της HBV λοίμωξης η οποία ενδέχεται να θέσει σε κίνδυνο τη δημόσια υγεία [20].

2.2.2. Επιδημιολογία του HBV στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Ελλάδα

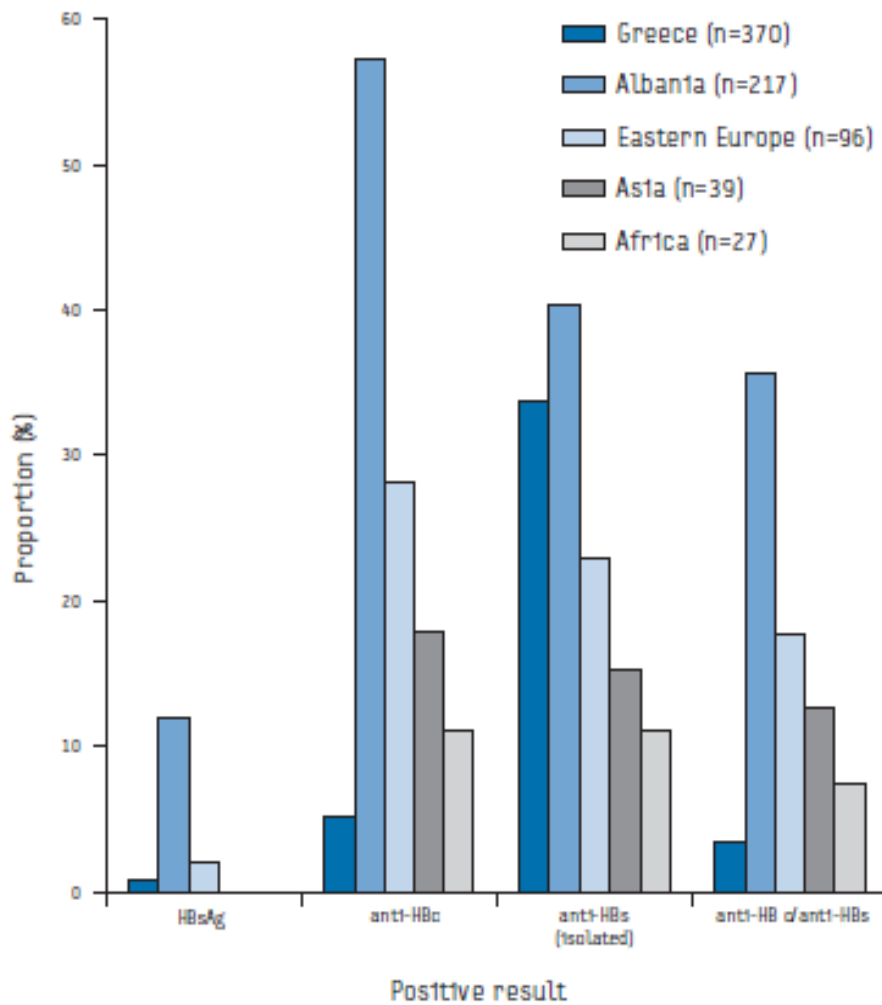
Η περιγεννητική (κάθετη) μετάδοση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τρόπους διασποράς της HBV λοίμωξης ιδιαίτερα στις υπερενδημικές περιοχές του πλανήτη και τόσο οι οροθετικές επίτοκες όσο και τα νεογνά τους αποτελούν σημαντικούς στόχους προκειμένου να επιτευχθεί η αναχαίτιση της κάθετης μετάδοσης η οποία και συντηρεί τη βασική δεξαμενή των χρονίως πασχόντων.

Στην πιο πρόσφατη μελέτη γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στη χώρα μας, που διενεργήθηκε στο μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου» από το Σεπτέμβριο έως και το Δεκέμβριο του 2008, μελετήθηκαν ορολογικά 749 επίτοκες, από τις οποίες οι μισές

περίπου ήταν Ελληνίδες (370/749, 49,4%), ένα ποσοστό 29% από την Αλβανία (217/749), 12,8% (96/749) από χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (Ρωσία, Ρουμανία, Βουλγαρία), 5,2% από την Ασία (Φιλιππίνες, Ινδία, Κίνα) και 3,6% (27/749) από την Αφρική (Αίγυπτο, Νιγηρία, Κένυα) [20]. Συνολικά το 4,1% των επιτόκων ήταν HBsAg (+) και η μεγάλη πλειοψηφία αυτών ήταν από την Αλβανία (83,87%). Η επίπτωση του HBsAg στις γυναίκες από την Αλβανία ήταν 12%, ενώ στις επίτοκες από τις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης 2,1% αντίστοιχα. Η επίπτωση του HBsAg στις Ελληνίδες ήταν πολύ χαμηλή, μόλις 0,8%. Επίσης, μόλις το 1,4% των HBsAg (+) επιτόκων ήταν HBeAg(+), η μεγάλη δηλαδή πλειοψηφία αυτών (98,6%) ήταν HBsAg (+)/HBeAg (-) [21].



Η επίπτωση των ορολογικών δεικτών της HBV λοίμωξης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Ελλάδα-κατανομή του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με την γεωγραφική προέλευση τους (n=749) [21].



Επίπτωση των ορολογικών δεικτών της HBV λοίμωξης στις έγκυες γυναίκες στην Ελλάδα σε σχέση με την γεωγραφική τους προέλευσης (n=749) [21].

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1996, ο ορολογικός έλεγχος 500 επιτόκων από την Αλβανία ανέδειξε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού του HBsAg (13,4%) και έκθεσης στον ιό (70,8%) σε σύγκριση με την προηγούμενη μελέτη, επισημαίνοντας τη διαφοροποίηση των επιδημιολογικών δεδομένων που υφίσταται ακόμη και η ίδια η υποομάδα υψηλής ενδημικότητας. [22].

Μάλιστα με τη χρήση ευαίσθητων μεθόδων μοριακής βιολογίας τα επίπεδα ιαμίας των οροθετικών γυναικών κατά την περιγεννητική περίοδο ήταν στην πλειονότητά τους (>60%) μη ανιχνεύσιμα ή εξαιρετικά χαμηλά, αποδεικνύοντας ότι

μόνο μια μικρή ομάδα των οροθετικών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στη χώρα μας παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης [23].

2.2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα στις ομάδες υψηλού κινδύνου

Στις ομάδες υψηλού κινδύνου ανήκουν επίσης και οι χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών καθώς και οι τρόφιμοι των φυλακών, ομάδες οι οποίες έχουν μελετηθεί επιδημιολογικά και στη χώρα μας. Κατά τον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε σε 544 χρήστες τοξικών ουσιών των φυλακών Κορυδαλλού και Αγίου Στεφάνου Πάτρας το 6,5% αυτών παρουσίαζαν HBsAg οροθετικότητα ενώ πολύ υψηλά παρουσιάζονταν τα ποσοστά anti-HCV οροθετικότητας (58,2%). Αντιθέτως, σε κρατούμενους για σεξουαλικά αδικήματα τα ποσοστά HBsAg οροθετικότητας (13%) και anti-HBc οροθετικότητας (49%) ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα της anti-HCV οροθετικότητας (6,5%) [24-25].

Σε παλαιότερη μελέτη του 1987 η οποία διενεργήθηκε σε 288 χρήστες τοξικών ουσιών και 329 εθελοντών αιμοδοτών, ένα σημαντικά υψηλό ποσοστό των χρηστών παρουσίαζαν έναν ή περισσότερους δείκτες HBV λοίμωξης (77,1% vs 22,5%) και HBsAg – οροθετικότητα (6,9%) – με συχνή μάλιστα την παρουσία του HBeAg (25%) και συνυπάρχουσα HDV λοίμωξη (35%) – σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [26], αναδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο τη μεγάλη διασπορά της HBV και της HDV λοίμωξης μεταξύ των Ελλήνων χρηστών.

Σε πρόσφατη μελέτη καταγράφηκε η παρουσία ορολογικών δεικτών HBV λοίμωξης σε χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών (IVDU) με χρόνια HCV λοίμωξη και τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με τη χρονική περίοδο έναρξης της χρήσης. Βρέθηκε πως η έναρξη της χρήσης πριν το 1992 συσχετιζόταν με πολύ υψηλότερα

ποσοστά έκθεσης στον HBV (82,8% vs 22,2%) ενώ η πλειονότητα των νέων χρηστών (έναρξη χρήσης μετά το 1992) ήταν οροαρνητικοί στην HBV λοίμωξη (61,1% vs 10,3%), κάτι που πιθανώς αποδίδεται στη γενικότερη μείωση του επιπολασμού της HBV λοίμωξης στον ελληνικό πληθυσμό, αφού τα ποσοστά επιτυχούς εμβολιαστικής κάλυψης εξακολουθούν να παραμένουν χαμηλά και στις 2 ομάδες, αν και στατιστικώς διαφέρουν σημαντικά (16,7% vs 3,4%) [27].

Σε Έλληνες ασθενείς ογκολογικών τμημάτων με συμπαγείς όγκους τα ποσοστά HBsAg – οροθετικότητας ήταν της τάξης του 5,3% και τα ποσοστά έκθεσης της τάξεως του 44%, ενώ όλοι χαρακτηριστικά οι οροθετικοί ασθενείς ήταν HBeAg (-) / Anti-HBe (+). Σημαντικό ποσοστό αυτών (14%) παρουσίασαν κλινική ή/και βιοχημική έξαρση της ηπατικής νόσου κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπευτικής αγωγής, ποσοστό το οποίο αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, με ή χωρίς χορήγηση κορτικοειδών, σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας [28].

Επιπροσθέτως, παρατηρείται σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός της HBV λοίμωξης παρατηρείται σε χρόνιους αλκοολικούς ασθενείς – με ή χωρίς ηπατική νόσο – σε σχέση με υγιείς εθελοντές αιμοδότες ή μη-αλκοολικούς ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, γεγονός το οποίο πιθανώς αποδίδεται στον ιδιάζοντα και πολλές φορές απρόβλεπτο τρόπο συμπεριφοράς τους [29].

Η χρόνια ηπατική νόσος εξαιτίας τόσο της συνοδού χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδος B και C όσο και συνεπεία της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας στα πλαίσια της αντιρετροϊκής αγωγής, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας των HIV (+) ασθενών, αφού οι κλασσικές ευκαιριακές λοιμώξεις και οι επιπλοκές της σοβαρής ανοσοανεπάρκειας έχουν περιορισθεί σημαντικά. Στους HIV – οροθετικούς ασθενείς η πιθανότητα χρονιότητας

μετά από έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας B είναι εξαιρετικά υψηλή και η συλλοίμωξη χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλά επίπεδα ιαιμίας (HBV-DNA) και εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά αυτόματης ορομετατροπής του HBeAg. Παράλληλα, σε περίπτωση που η λοίμωξη με τον HBV συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα ιαιμίας, δρα ως σημαντικός συμπαράγοντας στην πρόοδο της HIV – νόσου, τόσο άμεσα μέσω της συνεχούς και χρόνιας ανοσοδιέγερσης που προκαλεί όσο και έμμεσα λόγω της συχνότερα παρατηρούμενης φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας της αντιρετροϊκής αγωγής στους ασθενείς με HIV/HBV συλλοίμωξη [30].

Ένα ποσοστό της τάξεως του 13,3% σε μια ομάδα HIV (+) ασθενών, οι οποίοι στην πλειονότητα τους ήταν ομοφυλόφιλοι άνδρες (124/181, 68,5%), ήταν HBsAg (+) και το ποσοστό έκθεσης αυτών στην HBV λοίμωξη ήταν της τάξεως του 67,4%, συγκροτώντας μια ειδική ομάδα ασθενών με χαρακτηριστικά πληθυσμού υπερενδημικής περιοχής της λοίμωξης [31].

Στη μεγαλύτερη σε αριθμό ασθενών μελέτη που πραγματοποιήθηκε στον ελληνικό χώρο, επί 737 HIV(+) ασθενών, το ποσοστό HBsAg – οροθετικότητας ήταν της τάξεως του 12,1% και το ποσοστό έκθεσης ήταν της 78% αντίστοιχα, ενώ χαρακτηριστικά η πλειοψηφία των ασθενών με HIV/HBV συλλοίμωξη (60,9%) ήταν HBeAg(+) και παρουσίαζαν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα ιαιμίας (10^7 - 10^{12} copies/ml), κάτι που δεν ισχύει για τον υπόλοιπο πληθυσμό με χρόνια HBV λοίμωξη και που επιβάλλει την άμεση λήψη μέτρων στην εν λόγω ομάδα υψηλού κινδύνου, με σκοπό την προάσπιση της υγείας τους αλλά και της δημόσιας υγείας γενικότερα [32].

Εμφανής τάση μείωσης του επιπολασμού της HBV λοίμωξης παρουσιάζεται και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ιερόδουλες αφού ποσοστά οροθετικότητας του HBsAg της τάξεως του 11% στις αρχές της δεκαετίας του '80, μειώθηκαν στα επίπεδα του 3,3% στα τέλη της δεκαετίας του '90, δεδομένα τα οποία

χρηίζουν επανεκτιμήσεως λόγω του υψηλού ποσοστού διακίνησης ατόμων για σεξουαλικούς λόγους, κυρίως από χώρες υψηλής ενδημικότητας της HBV λοίμωξης προς τη χώρα μας, τα οποία δεν καταγράφονται και δεν ελέγχονται υγειονομικά και που ωστόσο θεωρούνται ότι αποτελούν το σημαντικότερο τρόπο διασποράς της λοίμωξης στις μέρες μας [33-34].

Μάλιστα πριν από κάποιους μήνες παρουσιάστηκαν στον ημερήσιο τύπο τα δεδομένα από μία έρευνα που υλοποιήθηκε από ομάδα του Υπουργείου Δημόσιας Τάξης, στα οποία, σύμφωνα με τους πλέον συντηρητικούς υπολογισμούς, τα άτομα που διακινούνται παρανόμως και εκδίδονται σεξουαλικά στη χώρα μας – στα πλαίσια του γνωστού πλέον “trafficking” - υπολογίζονται γύρω στις 14.000 και γύρω στα 1.200.000 είναι τα άτομα που απολαμβάνουν τις παρεχόμενες υπηρεσίες.

Τέλος, από τη μελέτη έκθεσης επαγγελματιών και ιδιαίτερα επαγγελματιών του χώρου της υγείας κατά τη δεκαετία του 1970, βρέθηκε ότι τα ποσοστά επιπολασμού του HBsAg σε φοιτητές της Ιατρικής ήταν της τάξεως του 2,4% και σε νοσηλευτικό προσωπικό 4,6%, αντίστοιχα. Σε πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, σε σύνολο 400 ατόμων νοσηλευτικού προσωπικού, το ποσοστό οροθετικότητας του HBsAg ήταν 1,25% και το ποσοστό έκθεσης ήταν της τάξεως του 16%. Εντούτοις, μόνο το 61% των ατόμων της ως άνω ομάδας υψηλού κινδύνου είχαν εμβολιασθεί επαρκώς, με αποτέλεσμα να υφίσταται ακόμη ένα σημαντικό ποσοστό επίνοσου πληθυσμού για διάφορους αλλά μη-παραδεκτούς λόγους [35-36].

Συμπερασματικά, παρά το γεγονός ότι εμφανίζεται μία σημαντική διαχρονική τάση μείωσης του επιπολασμού της HBV λοίμωξης στον ελληνικό χώρο τόσο σε επίπεδο γενικού πληθυσμού όσο και σε συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου, ως συνέπεια της συνεχούς ενημέρωσης των πολιτών για το εν λόγω θέμα, των εφαρμοζόμενων μέτρων πρόληψης και προφύλαξης και της βελτίωσης των

παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, υπάρχουν ωστόσο, συγκεκριμένες ομάδες και πληθυσμοί (οικονομικοί μετανάστες, θρησκευτικές μειονότητες, HIV (+) ασθενείς, αλλοδαπές επίτοκοι κ.α.) που αποτελούν πηγές υψηλής ενδημικότητας και οι οποίες χρήζουν άμεσης επιδημιολογικής επιτήρησης και παρέμβασης προκειμένου να περιοριστεί η αλυσίδα διασποράς της λοίμωξης και να τύχουν περαιτέρω βελτίωσης τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα.

3. ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

3. ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

3.1. Τρόποι μετάδοσης

Ο ιός της ηπατίτιδας Β δύναται να μεταδοθεί:

- Περιγεννητικά/κάθετα
- Οριζόντια (ενδοοικογενειακή μετάδοση)
- Με μετάγγιση αίματος και παραγώγων του
- Με σεξουαλική επαφή
- Με διαδερματικό εμβολιασμό του ιού στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών
- Ενδονοσοκομειακά
- Με μεταμόσχευση οργάνων

Οι τρόποι μετάδοσης του ιού ηπατίτιδας Β διαφοροποιούνται στις ανά τον κόσμο, γεωγραφικές περιοχές. Στις περιοχές στις οποίες τα ποσοστά ασθενών – φορέων του εν λόγω ιού είναι υψηλά (Νοτιοανατολική Ασία, Κίνα, Αφρική) κυριαρχεί ο περιγεννητικός τρόπος μετάδοσης [37-38], ενώ στις περιοχές στις οποίες τα αντίστοιχα ποσοστά είναι σχετικά μέτρια (Μεσογειακές χώρες, Ιαπωνία, Κεντρική Ασία, Μέση Ανατολή, Λατινική Αμερική) δεσπόζει ο οριζόντιος τρόπος μετάδοσης του ιού, κυρίως στην πρώιμη παιδική ηλικία. Στις περιοχές με μικρότερα ποσοστά ασθενών – φορέων (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Καναδάς, Δυτική Ευρώπη, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία) ο βασικότερος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η σεξουαλική επαφή και η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών.

Κατά την περιγεννητική μετάδοση του ιού, οι HBsAg (+) μητέρες μεταδίδουν τον ιό στα νεογνά σε ποσοστό της τάξεως του 90%. Ο εμβολιασμός των νεογνών είναι πολύ αποτελεσματικός (σε ποσοστό 95%) και το γεγονός αυτό δείχνει ότι οι

περισσότερες μολύνσεις πραγματοποιούνται περιγεννητικά και κυρίως κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η μεγάλη συχνότητα περιγεννητικής μετάδοσης του ιού στις περιοχές με υψηλά ποσοστά ασθενών – φορέων, σχετίζεται πιθανώς με την επικράτηση του ιού σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αυτές παραμένουν ευάλωτες στην προσβολή από τον ιό εξαιτίας του αργού ρυθμού κάθαρσης του ορού τους κατά τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής τους. Όπως δείχνουν πρόσφατες μελέτες, ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο νεογνό συνδέεται με τον τίτλο της αναπαραγωγής του (HBV-DNA) στον μητρικό ορό [39].

Συνεπώς, όλες οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται για τον HBV κατά τον πρώτο προγεννητικό έλεγχο και ιδιαίτερα εκείνες που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης πρέπει να επαναλαμβάνουν τον έλεγχο αυτόν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όσον αφορά στο θηλασμό των νεογνών από μητέρες – φορείς της νόσου, σύμφωνα με έρευνες που διενεργήθηκαν σε μητέρες – φορείς οι οποίες θήλαζαν τα νεογνά αφού αυτά είχαν λάβει το σχήμα της ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης, δεν προκύπτει ότι μετέδωσαν τη νόσο [40].

Στις περιοχές που εμφανίζουν μεσαίας τάξεως ποσοστά ασθενών – φορέων του ιού κυριαρχεί η οριζόντια μετάδοση του κυρίως κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Η οριζόντια μετάδοση πραγματοποιείται μέσω αμυχών του δέρματος ή λύσης της συνέχειας των βλενογόνων κατά τη στενή σωματική επαφή με παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό. Επίσης, δύναται να πραγματοποιηθεί μέσω μολυσμένων αντικειμένων οικιακής χρήσεως, όπως οδοντόβουρτσες, ξυραφάκια ή ακόμη και παιχνίδια, δεδομένου ότι ο HBV μπορεί να επιβιώσει για μεγάλο χρονικό διάστημα έξω από το ανθρώπινο σώμα.

Η μετάδοση του HBV μέσω μεταγγίσεων αίματος και παραγώγων του, έχει μειωθεί σημαντικά μετά την καθιέρωση ελέγχων με ευαίσθητες μεθόδους PCR των δωρητών αίματος για την ανίχνευση του HBsAg στον ορό τους [41].

Η σεξουαλική μετάδοση του HBV παραμένει ο βασικότερος τρόπος μετάδοσης αυτού στις περιοχές με χαμηλά ποσοστά ασθενών – φορέων του [1, 2]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το 39% των ενηλίκων μολύνονται από τον HBV λόγω ετεροφυλικής σεξουαλικής μετάδοσης και το 24% λόγω ομοφυλοφυλικής (κυρίως άρρενες με άρρενες) [42].

Ένας επιπρόσθετος τρόπος μετάδοσης του HBV είναι ο διαδερματικός εμβολιασμός αυτού στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών που μολύνονται από κοινή χρήση συριγγών και βελόνων, ιδιαίτερα όταν η χρήση είναι μακροχρόνια [43, 44, 45].

Επιπλέον, η ενδονοσοκομειακή λοίμωξη αποτελεί συνήθη τρόπο μετάδοσης του HBV. Ο ιός μεταδίδεται είτε από ασθενή σε ασθενή είτε από ασθενή σε μέλος του ιατρικού προσωπικού ή και αντίστροφα. Το ιατρικό προσωπικό και ιδιαίτερα οι χειρουργοί καθώς και οι νεφρολόγοι που εργάζονται σε μονάδες αιμοδιάλυσης εμφανίζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθούν [46]. Σήμερα, η ενδονοσοκομειακή λοίμωξη μπορεί να αποφευχθεί με τον έλεγχο του αίματος και των παραγώγων του, τη χρησιμοποίηση αποστειρωμένων εργαλείων και με τον εμβολιασμό του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού.

Τέλος, σπανίως ο ιός μπορεί να μεταδοθεί και μέσω της μεταμόσχευσης οργάνων όπως νεφρών και κερατοειδών χιτώνων από δωρητές που έχουν μολυνθεί από τον HBV.

3.2. Μηχανισμός της διαπλακουντιακής μετάδοσης του HBV

Από τις αρχές της δεκαετίας του '80 όπου άρχισε συστηματικά να εφαρμόζεται το σχήμα της ενεργητικής και της παθητικής ανοσοποίησης (HBIG και σχήμα εμβολιασμού) στα νεογνά που γεννιούνται από HBsAg οροθετικές μητέρες, η περιγεννητική μετάδοση του HBV ελέγχεται σε μεγάλο βαθμό [47-48].

Ακόμα και σήμερα όμως το 5-10% των νεογνών που γεννιούνται από HBsAg (+)/HBeAg (+) μητέρες μολύνεται από τον HBV παρά το εφαρμοζόμενο σχήμα ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης [49].

Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μικρός αριθμός δημοσιευμένων μελετών οι οποίες προσπαθούν να περιγράψουν τον μηχανισμό της διαπλακουντιακής μετάδοσης του HBV. Σ' αυτές, έντονη είναι η συζήτηση για το ρόλο που διαδραματίζει το HBeAg στην ενδομήτρια μετάδοση αφού είναι τεκμηριωμένο ότι αυτό μπορεί να περάσει στον πλακούντα είτε μέσω μερικής πλακουντιακής διαφυγής είτε διαμέσου της «κυτταρικής οδού» [50-51] και πιθανώς συντελεί σημαντικά στην διαπλακουντιακή μετάδοση της λοίμωξης [51].

Σε μελέτη που έγινε στην Κίνα το 2002 όπου ο HBV υπερενδημεί, βρέθηκε ότι το HBeAg μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό νεογνών που γεννιούνται από HBsAg (+)/HBeAg (+) μητέρες. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκαν 54 HBsAg(+) μητέρες καθώς και τα νεογνά τους και βρέθηκε ότι τα 21 από αυτά που οι μητέρες τους ήταν HBsAg (+)/HBeAg (-) δεν είχαν στον ορό τους κατά τη γέννησή τους, ούτε το HBsAg ούτε το HBeAg. Αντιθέτως, από τα υπόλοιπα 33 νεογνά που γεννήθηκαν από HBsAg (+)/HBeAg (+) μητέρες, τα 23 από αυτά ήταν HBsAg (-)/HBeAg (+), ενώ υπήρχαν και 3 HBsAg (+)/HBeAg (+) νεογνά, κατά τη γέννησή τους.

Από την περαιτέρω παρακολούθηση των νεογνών αυτών έως περίπου το 1^ο έτος της ζωής τους, διαπιστώθηκε ότι ο τίτλος του HBeAg στον ορό τους σχετίζεται

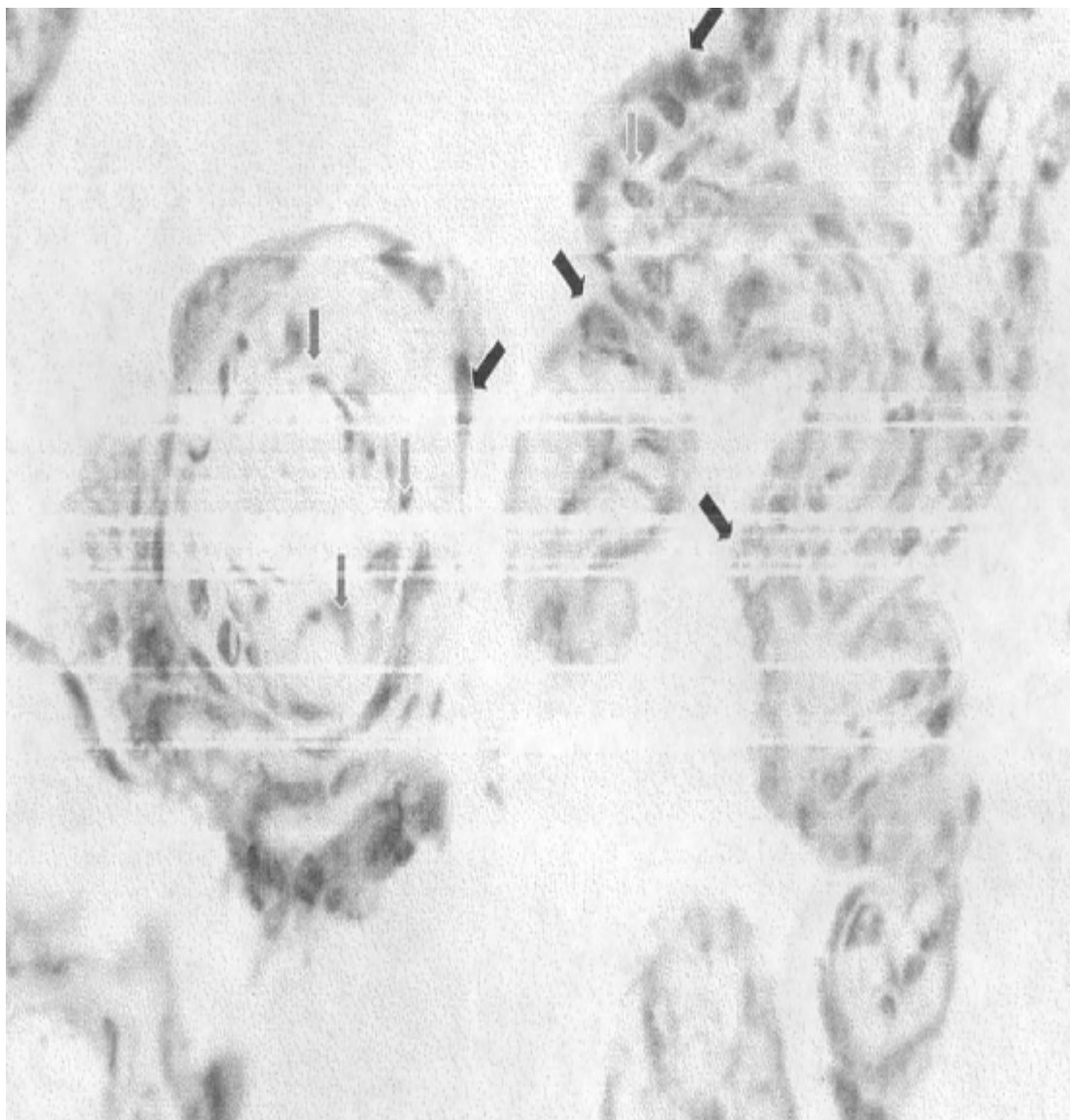
με την ενδομήτρια μετάδοση του HBV. Έτσι στα 19 νεογνά που τελικά δεν ανέπτυξαν HBV λοίμωξη το HBeAg εξαφανίστηκε από τον ορό τους ενώ παρέμεινε στα 4 νεογνά που τελικά ανέπτυξαν HBV λοίμωξη.

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι το HBeAg περνά από τον ορό της μητέρας στον πλακούντα και από εκεί στο εμβρυϊκό αίμα μέσω μερικής πλακουντιακής διαφυγής όπου παραμένει τουλάχιστον για 6 μήνες και ακολούθως εξαφανίζεται ανεξάρτητα από το εάν έχει συμβεί ή όχι ενδομήτρια μετάδοση του HBV. Το ήπαρ των νεογνών που έχουν μολυνθεί από τον HBV παράγει «καινούργιο» HBeAg και έτσι εξηγείται το γιατί το HBeAg παραμένει τελικά στον ορό μόνο των μολυσμένων από τον HBV νεογνών [51].

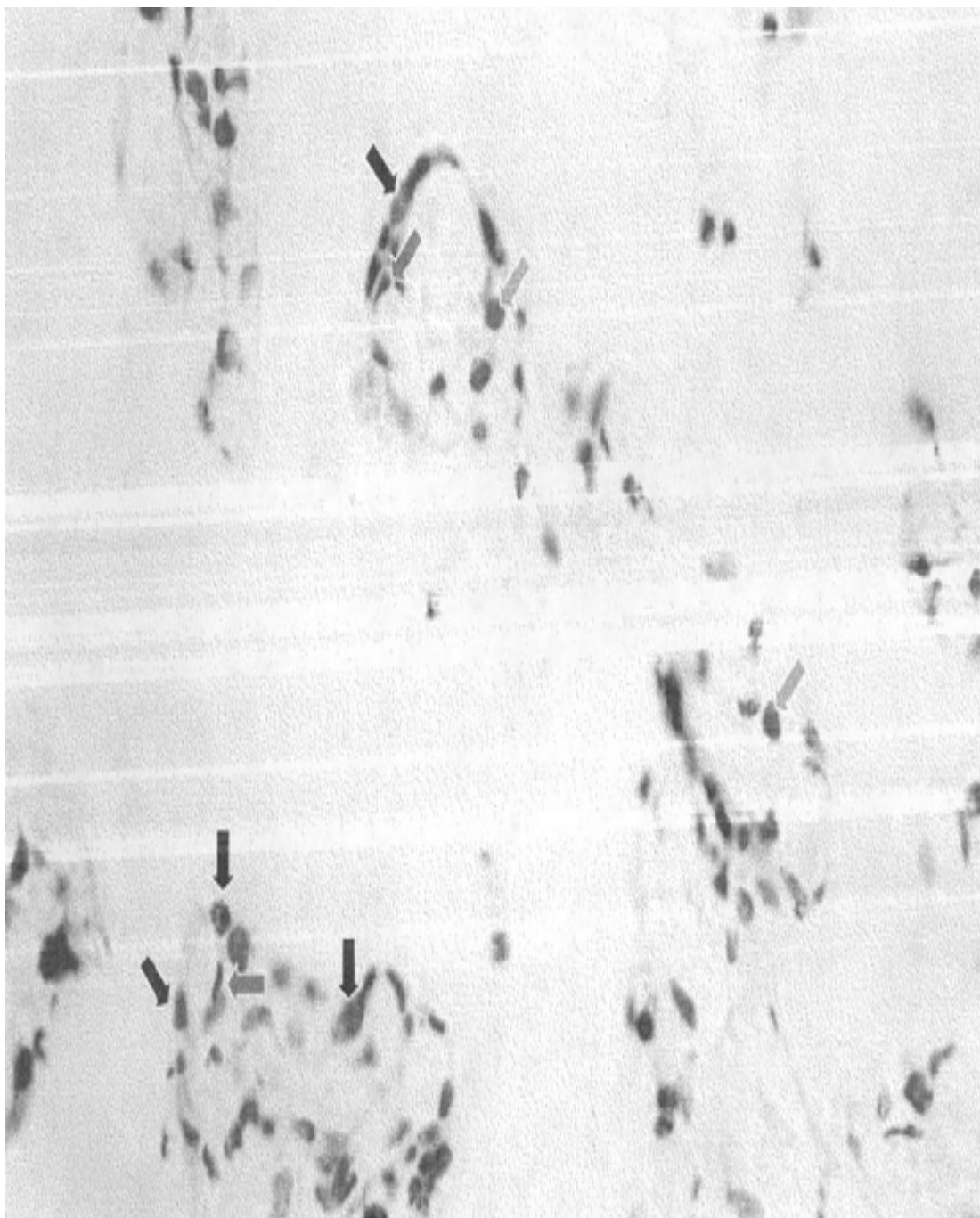
Από μια άλλη μεγάλη μελέτη που έλαβε χώρα επίσης στην Κίνα και που περιελάμβανε την μελέτη 402 νεογνών που γεννήθηκαν από HBsAg (+) επίτοκες, εξήχθησαν σημαντικά συμπεράσματα. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα για ενδομήτρια μετάδοση του HBV είναι ευθέως ανάλογη τόσο με τον τίτλο του αυστραλιανού αντιγόνου στον ορό της επιτόκου (trend test chi-square=6.353, P=0.0117), όσο και με τον τίτλο του HBV-DNA στο μητρικό ορό (trend test chi-square=15.49, P<0.01) [50].

Στην ίδια μελέτη έγινε ανοσοϊστοχημικός έλεγχος στον πλακούντα 101 HBsAg (+) μητέρων για την ανίχνευση των HBsAg, HBcAg και HBV-DNA. Το HBsAg ανιχνεύτηκε σε 34 πλακούντες (33,7%) και κυρίως στο κυτταρόπλασμα των τροφοβλαστικών κυττάρων τους, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των λαχνών και στα μεσεγχυματικά κύτταρα των λαχνών **(Εικόνα 3)**. Το HBcAg ανιχνεύτηκε στον πυρήνα των τροφοβλαστικών κυττάρων, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των λαχνών και στα μεσεγχυματικά κύτταρα των λαχνών **(Εικόνα 4)**. Επίσης HBV-DNA ανιχνεύτηκε στα τροφοβλαστικά κύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των λαχνών και στα μεσεγχυματικά κύτταρα των λαχνών

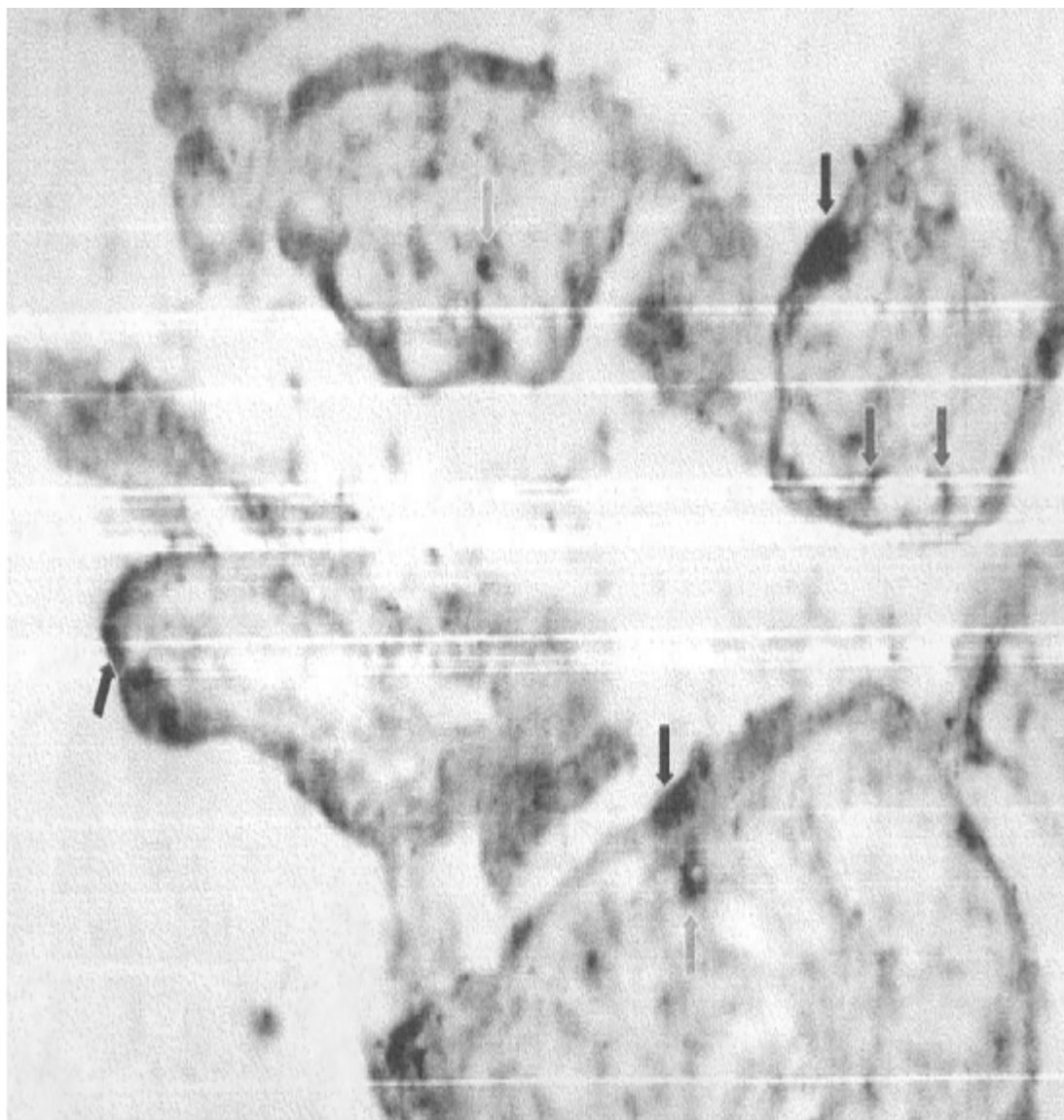
του πλακουντιακού ιστού (**Εικόνα 5**). Πρέπει να τονιστεί ότι ο τίτλος των HBsAg, HBcAg και HBV-DNA, ήταν πολύ υψηλότερος στη μητρική πλευρά του πλακούντα σε σχέση με την εμβρυϊκή.



Εικόνα 3: Το HBsAg έχει προσβάλλει το κυτταρόπλασμα των τροφοβλαστικών κυττάρων του πλακουντιακού ιστού, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των λαχνών και τα μεσεγχυματικά κύτταρα των λαχνών του [50].



Εικόνα 4: Το HBsAg έχει προσβάλλει τον πυρήνα των τροφοβλαστικών κυττάρων του πλακουντιακού ιστού, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των λαχνών και τα μεσεγχυματικά κύτταρα των λαχνών του [50].



Εικόνα 5: Ανίχνευση του HBV-DNA στα τροφοβλαστικά κύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των λαχνών και στα μεσεγχυματικά κύτταρα των λαχνών του πλακουντιακού ιστού [50].

Από τις 101 HBsAg (+) επίτοκες των οποίων μελετήθηκε ο πλακούντας, μόνο στις 8 συνέβη διαπλακουντιακή μετάδοση του HBV. Από τη σύγκριση των 8 αυτών πλακούντων με τους υπόλοιπους 93 προέκυψε σημαντική στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στην προσβολή των κυττάρων του πλακούντα από τον HBV και την διαπλακουντιακή μετάδοσή του (OR=18.46, P=0.0002) [50].

Συμπερασματικά προκύπτει ότι οι HBsAg (+)/HBeAg (+) επίτοκες έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να μεταδώσουν ενδομήτρια τον HBV στα νεογνά τους από ό,τι έχουν οι HBsAg (+)/HBeAg (-) επίτοκες. Επιπλέον, όσο υψηλότερος είναι ο τίτλος των HBsAg και HBV-DNA στον ορό της επιτόκου τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει για ενδομήτρια μετάδοση του HBV, γεγονός που πιθανώς να εξηγεί και τη μεγαλύτερη πιθανότητα για ενδομήτρια μετάδοση του HBV από τις HBeAg (+) μητέρες στα νεογνά τους, αφού είναι γνωστό ότι αυτές έχουν υψηλότερο τίτλο HBsAg και HBV-DNA στον ορό τους σε σχέση με τις HBeAg (-).

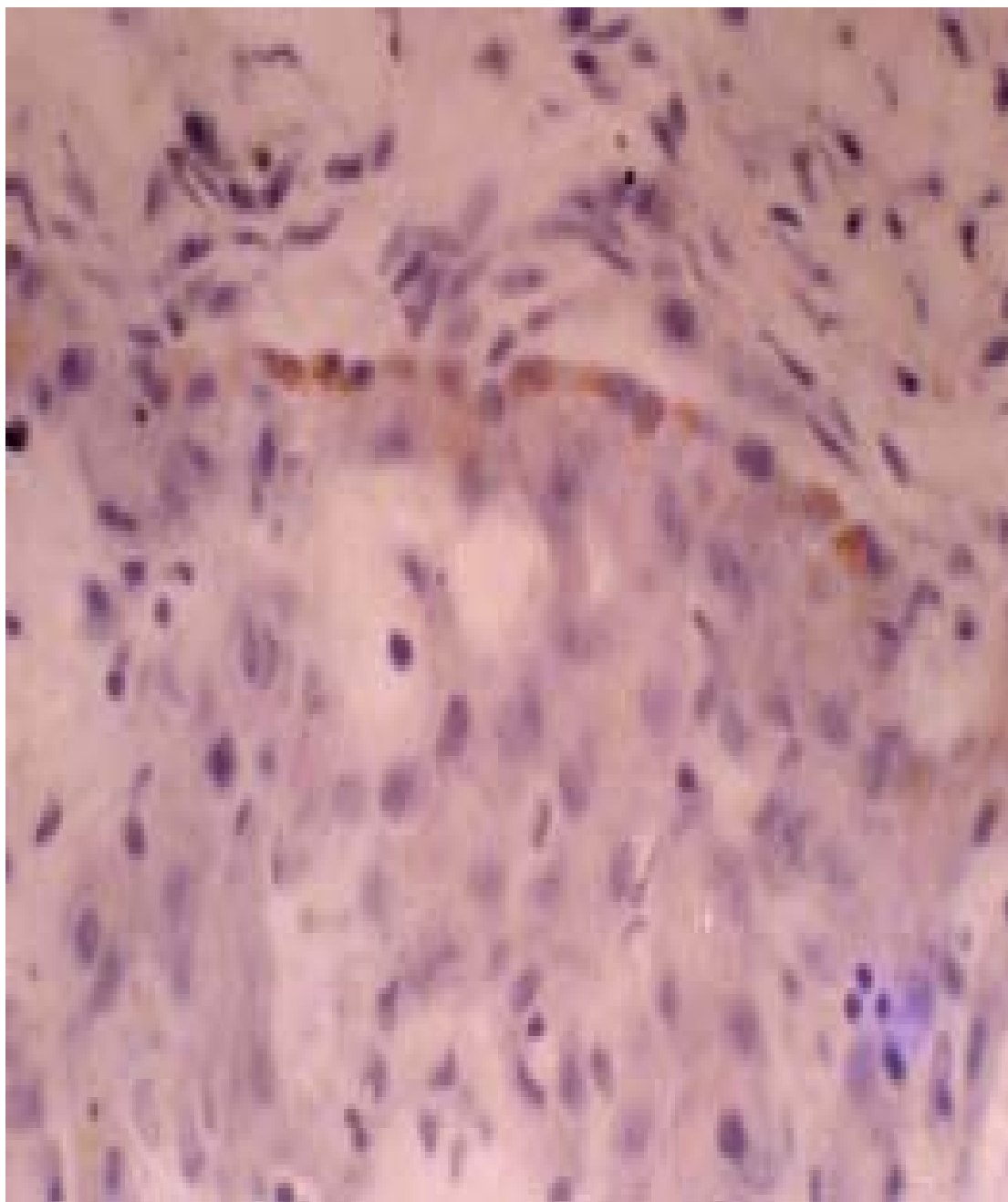
Από την ανοσοϊστοχημική μελέτη του πλακουντιακού ιστού προκύπτει ότι η συχνότητα προσβολής των κυττάρων του από τον HBV μειώνεται όσο μετακινούμαστε από την μητρική πλευρά του προς την εμβρυϊκή. Φαίνεται ότι υπάρχει μία διαδικασία «κυτταρικής μεταφοράς» του HBV στον πλακουντιακό ιστό. Η προσβολή του τελευταίου πριν από το εμβρυϊκό αίμα, κυτταρικού στρώματος του πλακούντα από τον HBV παρουσιάζει σημαντική στατιστική συσχέτιση με τη διαπλακουντιακή μετάδοσή του. Πιθανολογείται λοιπόν ότι η ενδομήτρια HBV λοίμωξη μπορεί να οφείλεται στη μεταφορά του ιού από κύτταρο σε κύτταρο των διαφόρων κυτταρικών στρωμάτων του πλακούντα.

Μελέτη που έγινε στην Αυστραλία το 2007 [52] έδειξε ότι τα anti-HBc, IgG της μητέρας προστατεύουν το νεογνό εμποδίζοντας την ενεργητική μεταφορά του HBV διαμέσου του πλακουντιακού ιστού [53,54]. Η παρουσία του anti-HBc στον ορό της μητέρας συνδέεται με μειωμένη πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης του ιού [55]. Επιπροσθέτως, η χορήγηση HBIG στα νεογνά μειώνει την πιθανότητα της κάθετης μετάδοσης, καθιστώντας σαφή το ρόλο της παθητικής ανοσοποίησης στην πρόληψη της μετάδοσης της HBV λοίμωξης. Η παρουσία ικανής ποσότητας προστατευτικών μητρικών αντισωμάτων που μεταφέρονται διακυτταρικά από τη

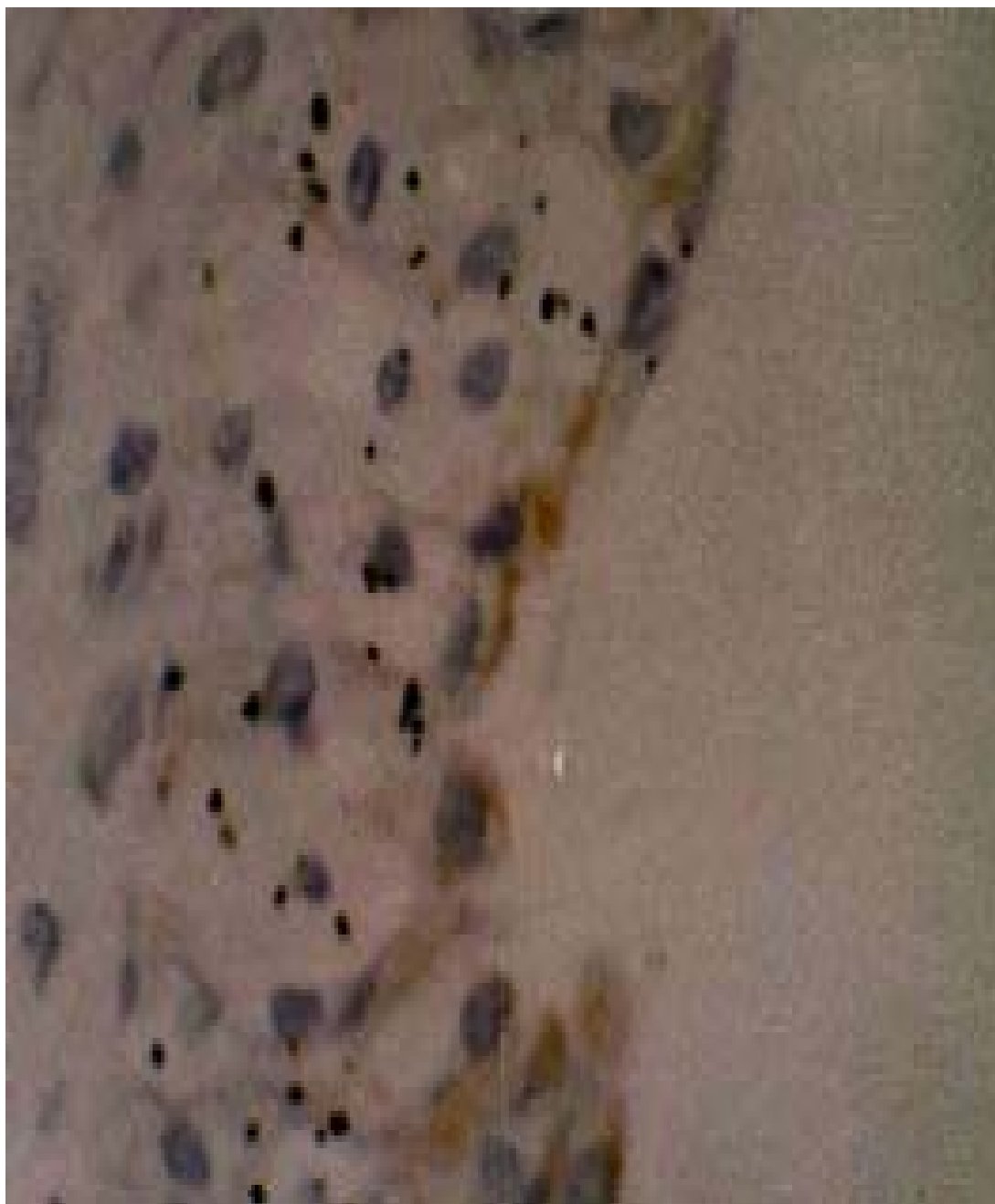
μητρική προς την εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα, πιθανώς αποτελεί μηχανισμό ελέγχου της ενδομήτριας μετάδοσης του ιού. Αντιθέτως, ανεπαρκής τίτλος μητρικών αντισωμάτων πιθανώς προδιαθέτει σε κάθετη μετάδοση του HBV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο βαθμός εμβρυϊκής ανάπτυξης σχετίζεται επίσης με την ενδομήτρια μετάδοση του HBV. Το ήπαρ του εμβρύου αρχίζει να σχηματίζεται περίπου την 12^η εβδομάδα της κύησης [56]. Δεν είναι ακόμα γνωστό ποιο στάδιο της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι ικανό να επιτρέψει στον ηπατοτρόπο HBV να προσβάλει τα εμβρυϊκά ηπατικά κύτταρα. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι παρόλο που ο ιός μπορεί να περάσει στον πλακούντα πριν από τη 12^η εβδομάδα της κύησης, το γεγονός αυτό είναι λιγότερο σύνηθες σε μεγαλύτερες ηλικίες κύησης όπου έχει ολοκληρωθεί η διαφοροποίηση της τροφοβλάστης. Η ηπατική ανωριμότητα του εμβρύου πιθανώς αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα εγκατάστασης της HBV λοίμωξης. Αυτή η πιθανότητα εξηγεί εν μέρει την ικανότητα του εφαρμοζόμενου σχήματος ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης να προστατεύει το νεογνό από την περιγεννητική μετάδοση του HBV. Η εν λόγω μελέτη λοιπόν, ανέδειξε κάποια βασικά σημεία - κλειδιά του τρόπου με τον οποίο πραγματοποιείται η κάθετη μετάδοση του HBV. Ο ιός της ηπατίτιδας B έχει την ικανότητα να διαπερνά τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα χρησιμοποιώντας το ενδοσωμιακό σύστημα μεταφοράς. Η υψηλή διαπερατότητα της αδιαφοροποίητης τροφοβλάστης στην ιϊκή κυτταρομεταφορά καθιστά το πρώτο τρίμηνο της κύησης περίοδο υψηλού κινδύνου για ενδομήτρια μετάδοση του HBV.

Συμπερασματικά αυτή η μελέτη δείχνει ότι μερικές φορές η αποτυχία της ανοσοπροφύλαξης μπορεί να οφείλεται σε ενδομήτρια λοίμωξη μέσω της κυτταρικής μεταφοράς του ιού κατά μήκος του πλακούντα που αποτελεί έναν επιπλέον πιθανό μηχανισμό της κάθετης μετάδοσης του HBV.

Τα παραπάνω στοιχεία ενισχύονται και από άλλη μια μελέτη που έγινε στην Κίνα το 2007 και στηρίχτηκε σε *in vitro* πειράματα λοίμωξης του τροφοβλαστικού ιστού και η οποία έδειξε ότι απαραίτητη προϋπόθεση για να συμβεί ενδομήτρια μετάδοση της HBV λοίμωξης είναι η μόλυνση του πλακούντα από τον ιό **(εικόνες 6 και 7)**. Αν δεν συμβεί μόλυνση του πλακουντιακού ιστού από τον HBV δεν υφίσταται ενδομήτρια μετάδοσή του [58].



Εικόνα 6: Ανοσοϊστοχημική εικόνα HBsAg θετικότητας ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών των πλακουντιακών λαχνών (x40), [58].



Εικόνα 7: Ανοσοϊστοχημική εικόνα HBsAg θετικότητας τροφοβλαστικών κυττάρων της επιφάνειας των πλακουντιακών λαχνών (x40), [58].

4. Η ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ HBV

4. Η ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ HBV

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B αποτελεί σοβαρό κίνδυνο για την δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο αφού υπολογίζεται ότι στις μέρες μας ο HBV έχει προσβάλλει περίπου 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους σε ολόκληρο τον πλανήτη. Από τους ασθενείς που προσβάλλονται από τον HBV 400 εκατομμύρια παραμένουν χρόνιοι ασθενείς και περίπου ένα εκατομμύριο πεθαίνει ετησίως από ασθένειες του ήπατος που σχετίζονται με τον ιό της ηπατίτιδας B [58]. Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το ποσοστό των ανθρώπων που μολύνονται από τον ιό παρουσιάζει σταθερή μείωση από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 [59-61], η οποία αποδίδεται στις πολλές παρεμβάσεις που έχουν γίνει στο πεδίο της δημόσιας υγείας, όπως είναι η εξέταση των επιτόκων για τη διάγνωση της HBV λοίμωξης, ο εμβολιασμός των νεογνών και των εφήβων και οι ορθές πρακτικές εμβολιασμού γενικότερα [62]. Εάν τα περιστατικά των ασθενών που εμφανίζουν την ασθένεια για πρώτη φορά συνεχίσουν να μειώνονται στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, αδειάζοντας τα γονιδιακά αποθέματα των πασχόντων από την εν λόγω νόσο, υπάρχει ελπίδα ότι η ενδογενής μετάδοση του ιού θα εξαλειφθεί μακροπρόθεσμα [63]. Εντούτοις, ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας B δεν έχει ακόμα παρουσιάσει κάποια πτωτική τάση. Επιπλέον, κατά την τελευταία δεκαετία, τα ποσοστά νοσηλείας ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο και θανάτων που σχετίζονται με τον ιό της ηπατίτιδας B υπερδιπλασιάστηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, γεγονός που σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στην εισροή μεταναστών από ενδημικές περιοχές [64].

Η προσπάθεια για την κατανόηση της φυσικής ιστορίας της ηπατίτιδας B από τους κλινικούς ιατρούς εντείνεται όλο και περισσότερο, για διάφορους λόγους: Κατά πρώτο λόγο, τα τελευταία 10 χρόνια έχουν πολλαπλασιαστεί τα ειδικά για την

αντιμετώπιση του HBV αντιϊκά φάρμακα, γεγονός που δίνει νέες ευκαιρίες για μια σημαντική τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της ηπατίτιδας B. Παρόλα αυτά, οι περιορισμένες δυνατότητες των σύγχρονων διαθέσιμων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης και της αδυναμίας τους να εκριζώσουν τη νόσο ή να εμποδίσουν την εμφάνιση ανθεκτικών μεταλλάξεων του ιού, απαιτούν την όσο το δυνατόν καλύτερη διαχείριση των θεραπευτικών όπλων της σύγχρονης επιστήμης.

Κατά δεύτερο λόγο, επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποκαλύψει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της γενετικής διαφοροποίησης του HBV στη φυσική του ιστορία. Για παράδειγμα, η HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B, η οποία σχετίζεται με την επονομαζόμενη μετάλλαξη του πυρήνα (G1896A) και η οποία στο παρελθόν θεωρούνταν σπάνια, σήμερα εμφανίζεται όλο και πιο συχνά. Όσο περισσότερες πληροφορίες σχετικές με το γονότυπο του HBV γίνονται γνωστές, τόσο θα διαδραματίζουν όλο και πιο σημαντικό ρόλο στις αποφάσεις των κλινικών ιατρών.

Κατά τρίτο λόγο, η διαθεσιμότητα μελετών DNA που σχετίζονται με τον εν λόγω υψηλής ευαισθησίας ιό σε συνδυασμό με την πληρέστερη κατανόηση της ιολογικής συμπεριφοράς του καθώς και της ανοσοαπάντησης του ξενιστή στη λοίμωξη από τον HBV, οδηγούν σε νέες ατραπούς τη φυσική ιστορία της νόσου. Συνεπώς, η κατανόηση της δυναμικής φύσης της χρόνιας ηπατίτιδας B, είναι απαραίτητη προκειμένου να αντιμετωπίσουμε πιο αποτελεσματικά τους φορείς της, επιλέγοντας όχι μόνο τους ασθενείς με το καλύτερο θεραπευτικό προσδόκιμο, αλλά και εφαρμόζοντας αποτελεσματικότερο έλεγχο για την πρόληψη και ανίχνευση των επιπλοκών της, σε πρώιμο στάδιο.

4.1. Η παθογένεια της χρόνιας ηπατίτιδας B

Η παρατήρηση ότι πολλοί φορείς του ιού της ηπατίτιδας B δεν εμφανίζουν συμπτώματα εκτεταμένης βλάβης στο ήπαρ παρά την ευρεία και συνεχή ενδοηπατική αναπαραγωγή του ιού, ενισχύει την υπόθεση ότι ο HBV δεν είναι άμεσα κυτταροτοξικός στα ηπατοκύτταρα [65-66]. Η σοβαρότητα της ηπατοκυτταρικής βλάβης τροποποιείται ανάλογα με τη δυναμική της ανοσοαπάντησης του ξενιστή [67-69]. Σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B η ταχεία κάθαρση του ιού επιτυγχάνεται μετά από σοβαρή βλάβη του ήπατος ως αποτέλεσμα μιας δυναμικής ανοσοαπάντησης του ξενιστή [67-69]. Εντούτοις, στα νεογέννητα με ατελώς ανεπτυγμένο ανοσοποιητικό σύστημα η έκθεση στον εν λόγω ιό συχνά οδηγεί σε μικρής οξύτητας βλάβη στο ήπαρ, αλλά σε υψηλά ποσοστά χρόνιας λοίμωξης (πάνω από 90%). Αντιστρόφως, φορείς του HBV με ελαφριάς μορφής ή χωρίς καθόλου βλάβη στο ήπαρ ενδέχεται να εμφανίσουν βαριάς μορφής ηπατίτιδα B όταν υποβληθούν σε χημειοθεραπεία για καρκίνο ή σε θεραπεία ανοσοκαταστολής για να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνου [70-72].

Άλλα δεδομένα δείχνουν ότι σε αυτές τις περιπτώσεις ένας μεγάλος αριθμός αναπαραγών του ιού ανταγωνίζεται τις κυτταρικές λειτουργίες των ηπατοκυττάρων που είναι απαραίτητες για τη βιωσιμότητά τους, καθιστώντας έτσι τον HBV σημαντικά κυτταροτοξικό [73].

Ο ιός της ηπατίτιδας B θεωρείτο ότι είχε εξαλειφθεί εντελώς στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν από την οξεία λοίμωξη. Παρόλα αυτά, με την ανάπτυξη ευαίσθητων αναλύσεων DNA για την ανίχνευση του ιού (PCR), πρόσφατα αναγνωρίστηκαν στο ήπαρ ή στον ορό των ασθενών, ίχνη γονιδιώματος του ιού τα οποία εμφανίστηκαν 10 ή και παραπάνω χρόνια μετά από την κλινική θεραπεία της

οξείας λοίμωξης, παρά την εξαφάνιση των ιϊκών αντιγόνων και την εμφάνιση των αντιϊκών αντισωμάτων και των ειδικών T-λεμφοκυττάρων [74-77]. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι ο ιός της ηπατίτιδας Β σπάνια εκριζώνεται μετά από θεραπεία, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει γιατί ασθενείς που ενώ σύμφωνα με τους ορολογικούς δείκτες θεωρούνταν ότι είχαν θεραπευτεί από την οξεία HBV λοίμωξη, όταν έλαβαν χημειοθεραπεία ή ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση οργάνου εμφάνισαν αναζωπύρωση της αναπαραγωγής του HBV-DNA [78-79].

4.2. Οξεία λοίμωξη από τον HBV

Στην οξεία HBV λοίμωξη το αντιγόνο της επιφάνειας του ιού (HBsAg) καθίσταται ανιχνεύσιμο στον ορό των ασθενών μετά από μια περίοδο επώασης 4 έως 10 εβδομάδων και σύντομα ακολουθεί η εμφάνιση του anti-HBs το οποίο, κατά την πρώιμη φάση, εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή του IgM ισοτόπου του [80]. Τα επίπεδα του HBV-DNA στον ορό των ασθενών είναι γενικά πολύ υψηλά, συχνά της τάξεως των 200 εκατομμυρίων έως 200 δισεκατομμυρίων IU/ml (10^9 - 10^{12} copies/ml) [81]. Το HBeAg ανιχνεύεται στους περισσότερους ασθενείς που εμφανίζουν οξεία λοίμωξη από τον HBV και σχετίζεται με υψηλή μεταδοτικότητα του ιού [82-83]. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών δεν αυξάνονται παρά μόνο όταν η λοίμωξη έχει εγκατασταθεί πλέον στον οργανισμό, αφού απαιτείται χρόνος για την αντίδραση του ειδικού κυτταροτοξικού T λεμφοκυττάρου, ενάντια στα προσβεβλημένα από τον HBV ηπατικά κύτταρα. Ένα ποσοστό της τάξεως του 30-50% των ενηλίκων ασθενών παρουσιάζει ίκτερο μετά από μια περίοδο επώασης που κυμαίνεται από 6 εβδομάδες έως και 6 μήνες [84]. Η εξέλιξη της οξείας HBV λοίμωξης εξαρτάται από την ηλικία

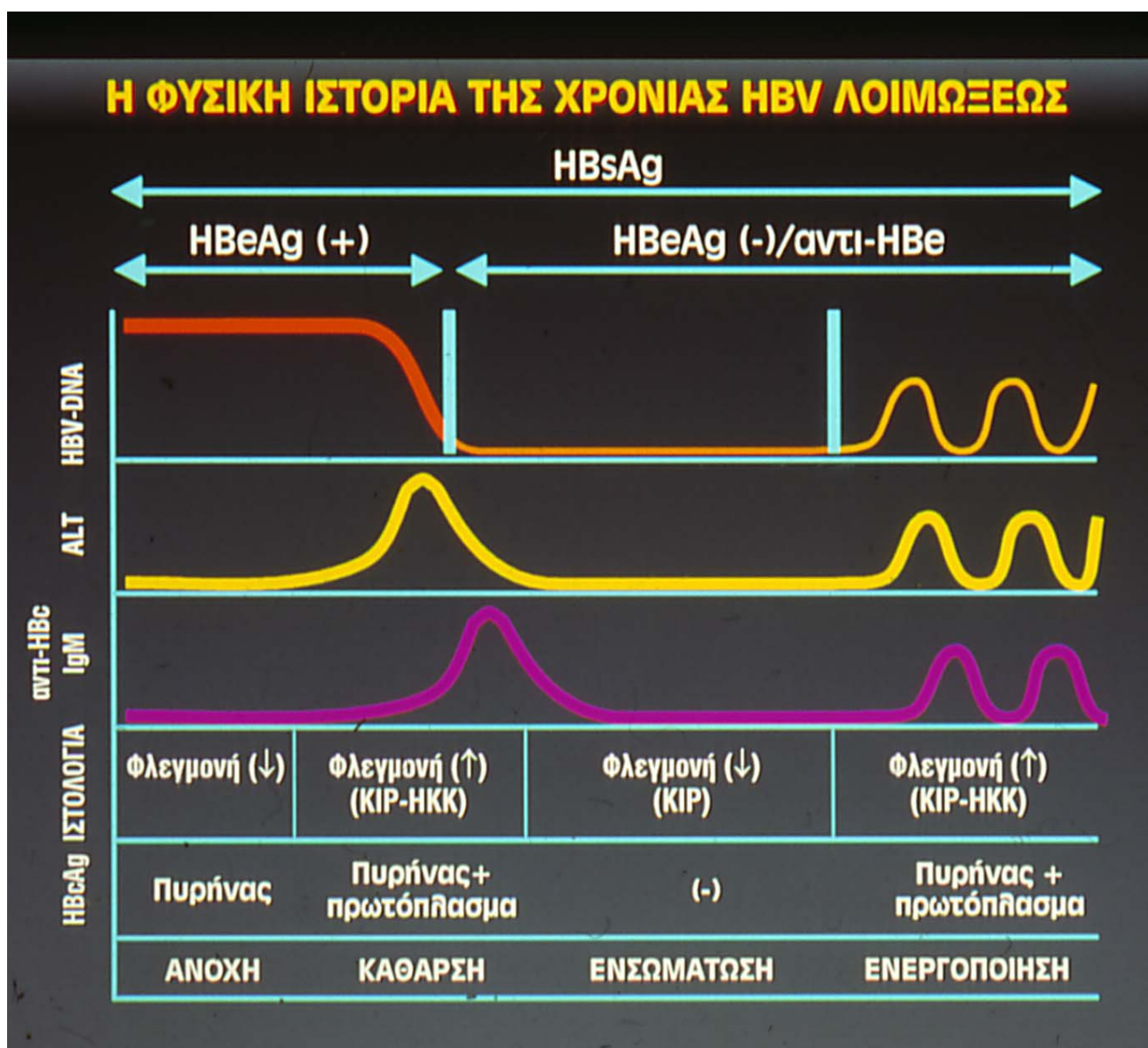
και την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς κατά τη φάση της λοίμωξης [84-87].

Έτσι, η οξεία HBV λοίμωξη θα μεταπέσει σε χρόνια στο 90% των νοσούντων νεογνών και παιδιών, ενώ μόλις στο 1-5% των ενηλίκων με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα [84-87].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν οξεία ηπατίτιδα B είναι ενήλικες. Σαν γενικός κανόνας ισχύει ότι η οξεία λοίμωξη υποχωρεί χωρίς να υπάρχει ανάγκη για αντιϊκή θεραπεία. Η καλπάζουσα ηπατίτιδα B εμφανίζεται σε ποσοστό της τάξεως του 0.1-0.5% των ασθενών με οξεία HBV λοίμωξη και συχνά δεν παρουσιάζει ένδειξη πολύ υψηλών τίτλων HBV-DNA στον ορό τους, εξαιτίας της μαζικής λύσης των νοσούντων ηπατοκυττάρων [88]. Σε ενδημικές περιοχές, η έκθεση κατά τη γέννηση ή την πρώιμη παιδική ηλικία στον ιό της ηπατίτιδας B, έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά χρόνιας λοίμωξης. Άτομα που προσβλήθηκαν από τον HBV κατά την παιδική τους ηλικία μπορεί να παρουσιάσουν στην ενηλικίωσή τους παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις με εκείνες της οξείας ηπατίτιδας B γεγονός που οφείλεται σε αναζωπύρωση της χρόνιας λοίμωξης. Συχνά, αυτή η αναζωπύρωση μπορεί να οφείλεται αφενός με υψηλό τίτλο IgM αντισωμάτων ενάντια στο HBsAg [89-91] παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση οξείας λοίμωξης από τον HBV και αφετέρου με μια αυξημένη συγκέντρωση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό η οποία σχετίζεται με στατιστικά σημαντική πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HCC) [92]. Συνεπώς, είναι άκρως σημαντικό να προσδιορίσουμε και να κατανοήσουμε τις φάσεις της οξείας και της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B.

4.3. Οι φάσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης

Οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β δύναται να εμφανίσουν 4 φάσεις: (1) τη φάση ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος, (2) τη φάση της κάθαρσης (οροαναστροφής), (3) τη φάση της ενσωμάτωσης και (4) τη φάση της ενεργοποίησης του μεταλλαγμένου ιού [Σχήματα 3,4].



Σχήμα 3: Η φυσική ιστορία της χρόνιας HBV λοίμωξης

4.3.1. Φάση της ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β παρουσιάζει μια αρχική φάση ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να χαρακτηριστεί από την εμφάνιση του HBeAg και από υψηλά ποσοστά HBV- DNA στον ορό που οφείλονται στον ταχύ ρυθμό της αναπαραγωγής του ιού.

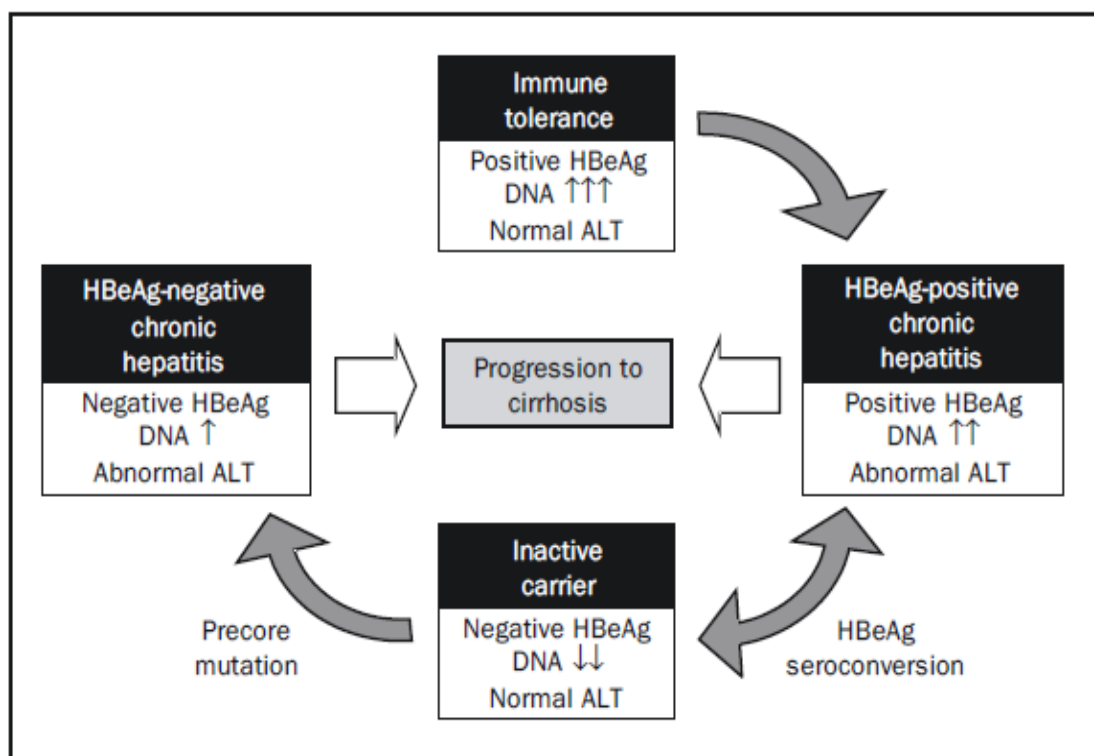
Αυτή η φάση παρουσιάζεται περισσότερο σε ασθενείς που προσβάλλονται περιγεννητικά ή κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Επίσης, σπανίως μπορεί να εμφανιστεί στους ασθενείς που προσβάλλονται στην ώριμη παιδική ηλικία ή και στην εφηβεία και που εμφανίζουν ως συνέπεια αυτού, χρόνια ηπατίτιδα Β [93,94].

Η απουσία της νόσου στο ήπαρ παρά τα υψηλά ποσοστά αναπαραγωγής του HBV, θεωρείται συνέπεια της ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος στο HBeAg [95]. Παρόλα αυτά, οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτήν την ανοχή δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η διαπλακουντιακή μεταφορά του HBeAg από τη μητέρα στο έμβρυο, μπορεί να προκαλέσει τη μη ανταπόκριση των T- λεμφοκυττάρων στο HBeAg και στο HBcAg η οποία οδηγεί σε λύση των ηπατοκυττάρων λόγω των ανενεργών κυτταροτοξινών των T-λεμφοκυττάρων [96,97]. Αυτή η ανοχή οδηγεί σε ελάχιστη δραστηριοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών του ορού του και από συμβατά με ήπια ή και με απουσία φλεγμονής ιστολογικά ευρήματα στο ήπαρ [98, 99].

4.3.2. Φάση της κάθαρσης (οροαναστροφής)

Εφόσον, το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή ωριμάσει και μπορεί να αναγνωρίζει τον ιό της ηπατίτιδας Β στα ηπατοκύτταρα, εμφανίζεται μέτρια ανοσοποιητική ηπατοκυτταρική βλάβη [100, 101]. Παρόλο που η αναπαραγωγή του HBV συνεχίζεται στο ήπαρ και η ιαιμία είναι συνεχής, τα επίπεδα του HBV-DNA στον ορό είναι πιο χαμηλά από εκείνα που παρουσιάζονται κατά τη φάση της ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος όπου η αναπαραγωγή του ιού δε συναντά καμία αντίσταση [102]. Σε ασθενείς που μολύνθηκαν από τον ιό της ηπατίτιδας Β περιγεννητικά, η μετάβαση από τη φάση της ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος στη φάση της HBeAg (+) χρόνιας ηπατίτιδας Β, συμβαίνει κατά τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής τους [103]. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση του HBeAg στον ορό και από υψηλά επίπεδα HBV-DNA, αύξηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό και ιστολογικά ευρήματα έντονης φλεγμονής και συχνά ίνωσης στο ήπαρ [89, 104].

Οι περισσότεροι ασθενείς με HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα Β παραμένουν χωρίς συμπτώματα, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διάγνωση εάν βασιστούμε μόνο σε κλινικά σημεία. Παρόλα αυτά, κάποιοι HBsAg (+)/HBeAg (+) ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα που μιμούνται την οξεία ηπατίτιδα Β ή και ιστολογική εικόνα ηπατοκυτταρικής λύσης [105, 106].



Σχήμα 4: Φάσεις της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Τα λευκά βέλη παριστάνουν αλλαγές της ιστολογικής εικόνας του ήπατος, ενώ τα γκριζα βέλη παρουσιάζουν τις μεταβολές των ιολογικών δεικτών κατά τις 4 φάσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Τα προς τα πάνω και κάτω μικρότερα βέλη, παριστάνουν την άνοδο ή την πτώση των επιπέδων του HBV-DNA στον ορό των ασθενών. Το μόνο βελάκι παριστάνει μικρή αύξηση, το διπλό μέτρια ενώ το τριπλό μεγάλη αύξηση [107].

Αυτές οι παροξύνσεις μπορεί να προηγούνται από την εξαφάνιση του HBeAg και την ανάπτυξη HBe αντισωμάτων καταλήγοντας σε υποχώρηση της ηπατικής δραστηριότητας [67]. Εντούτοις, κάποιες εξάρσεις έχουν ως αποτέλεσμα την παροδική μόνο μείωση των επιπέδων του HBV-DNA στον ορό και όχι την κάθαρση του HBeAg [89]. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις, μετά από τις εξάρσεις εμφανίζεται ηπατική ανεπάρκεια [108].

Η αυτογενής κάθαρση του HBeAg που συμβαίνει ετησίως σε πάνω από το 10-20% των ασθενών με HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα Β, είναι ένα σημαντικό στοιχείο της φυσικής ιστορίας της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV [94, 109-113]. Σε μία μελέτη 1536 κατοίκων της Αλάσκας που μολύνθηκαν από τον ιό της ηπατίτιδας Β

κατά την περίοδο ενηλικίωσης τους, παρατηρήθηκε αυτογενής κάθαρση σε ποσοστό 70% μέσα στα επόμενα 10 έτη [113]. Ορισμένοι παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία [113], τα υψηλότερα επίπεδα αμινοτρανσφερασών [114, 115] και ορισμένοι γονότυποι του ιού της ηπατίτιδας B [116, 117], συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά αυτογενούς κάθαρσης της HBeAg (+) χρόνιας ηπατίτιδας B.

Τα υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφερασών θεωρούνται στοιχείο που φανερώνει μία δυναμική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη ορο-αναστροφή του ιού της ηπατίτιδας B [94]. Αντιθέτως, αυτογενής οροαναστροφή συμβαίνει σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών με φυσιολογικά ή ελαφρώς ανεβασμένα επίπεδα αμινοτρανσφερασικής αλανίνης (ALT) [81,94,109,110]. Νεότερες μελέτες από την Ασία έδειξαν ότι ο γονότυπος B του HBV, σε σύγκριση με τον γονότυπο C, συνδέεται με οροαναστροφή του ιού της ηπατίτιδας B σε πιο νεαρή ηλικία και με μια διαρκή ύφεση της ιϊκής και βιοχημικής δραστηριότητας [116, 117].

Πολλοί ασθενείς που πάσχουν από HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα B παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε φάση κάθαρσης του ορού. Παρόλα αυτά, εκείνοι που παραμένουν θετικοί στο HBe αντιγόνο, συνεχίζουν να βρίσκονται σε κίνδυνο προϊούσας βλάβης στο ήπαρ. Ένα ποσοστό περίπου 12- 20% από αυτούς θα υποστεί σοβαρή βλάβη στο ήπαρ, η οποία μέσα σε 5 έτη, θα καταλήξει σε κίρρωση [82-85], ανάλογα με τη χρονική διάρκεια της λοίμωξης από τον HBV και τη συχνότητα και σοβαρότητα των εξάρσεων [113, 120]. Για παράδειγμα, σε μια προοπτική μελέτη που έγινε σε 509 ασθενείς με HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα B, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 35 μήνες κατά μέσο όρο, 35 ασθενείς (7%) [120] εμφάνισαν κίρρωση. Σε αυτό το ποσοστό συμπεριλαμβάνονταν και εκείνοι που κατά την παρακολούθησή τους υπέστησαν οροαναστροφή.

Για αυτό το λόγο, ο κίνδυνος εμφάνισης κίρρωσης είναι ευθέως ανάλογος με το χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι ασθενείς παρέμειναν HBeAg (+). Μία πολύ σημαντική μελέτη των Lin et al [122] ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ιντερφερόνη. Στην εν λόγω μελέτη, από τους 57 ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης δεν εμφάνιζαν ηπατική κίρρωση και οι οποίοι κατά το τέλος της παρακολούθησής τους παρέμειναν HBeAg(+), οι 12 (ποσοστό 21%) εμφάνισαν κίρρωση μετά από 6.5 κατά μέσο όρο έτη παρακολούθησης. Παρά το γεγονός ότι τα παραπάνω δεδομένα ανήκουν στο παρελθόν και συνεπώς οι δυνατότητες κλινικής εφαρμογής τους είναι περιορισμένες, ωστόσο αναδεικνύουν τον υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς και την ανάγκη να εφαρμοστεί αντιϊκή θεραπεία και στενή παρακολούθηση.

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα B, ενδέχεται να εμφανιστεί ηπατοκυτταρικός καρκίνος χωρίς να έχει προηγηθεί κίρρωση. Αν και αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό στους κλινικούς ιατρούς, ωστόσο, δεν παρουσιάζεται συχνά. Σε μια μελέτη 432 ασθενών με κλινικοπαθολογικά αποδεδειγμένη χρόνια ηπατίτιδα B οι οποίοι υποβάλλονταν τακτικά σε υπερηχογράφημα ήπατος, μόνο οι 8 εμφάνισαν μέσα σε 27 μήνες ηπατοκυτταρικό καρκίνο, αριθμός που αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό 0.8% κατ' έτος [123].

4.3.3. Φάση της ενσωμάτωσης

Μετά την αυτόματη ορο-μετατροπή οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν HBeAg (-)/anti-HBe (+). Η ορομετατροπή συνήθως συνοδεύεται από ομαλοποίηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών της αλανίνης και πτώση του τίτλου του HBV-DNA σε χαμηλά επίπεδα (<1000 αντίγραφα/ml) ή και σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα

ανάλογα με την ευαισθησία της μεθόδου που έγινε η μέτρηση (ανενεργοί φορείς της ηπατίτιδας B) [101]. Ιστολογικά, μπορεί να παρατηρηθεί πολύ ήπια ηπατική βλάβη αν και ο βαθμός της ίνωσης μπορεί να ποικίλλει [94]. Για παράδειγμα, ανενεργής κίρρωση μπορεί να ανιχνευθεί σε ασθενείς που υπέστησαν σοβαρή βλάβη στο ήπαρ πριν από την κάθαρση του ορού [94].

Οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν σε αυτήν τη φάση για πολλά χρόνια, ή και για όλο το υπόλοιπο της ζωής τους [65]. Η πρόγνωση για αυτούς τους ασθενείς είναι σε γενικές γραμμές καλή ειδικά εάν φτάσουν σε αυτήν τη φάση νωρίς κατά τη διάρκεια εξέλιξης της ασθένειας. Σε μελέτη που διεξήχθη στη Βόρεια Ιταλία και η οποία περιελάμβανε 296 κλινικά υγιείς φορείς της ηπατίτιδας B και 157 δότες αίματος οι οποίοι δεν είχαν έρθει σε επαφή με τον HBV και οποίοι υποβάλλονταν σε διαρκείς ελέγχους για 30 χρόνια, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επιβίωσή τους [125].

Παρομοίως, σε μία μελέτη που έγινε από τον Hsu και την ομάδα του, από τους 283 ανενεργούς φορείς ηπατίτιδας B που είχαν υποστεί κάθαρση του ορού τους και παρέμειναν HBeAg (-), οι 189 (67%) εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα ALT για τα 9 έτη που επακολούθησαν και μόνο ο ένας από αυτούς εμφάνισε ηπατική κίρρωση [126]. Συνεπώς, σε αντίθεση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν συνεχή ενεργή αναπαραγωγή του ιού, οι περισσότεροι ανενεργοί φορείς δεν παρουσιάζουν εξελικτική ασθένεια στο ήπαρ. Στην εν λόγω έρευνα των Hsu et al [126], οι υπόλοιποι 94 (33%) παρουσίαζαν ALT σε επίπεδα διπλάσια από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια.

Αυτά τα αυξημένα επίπεδα αποδόθηκαν σε επανενεργοποίηση του HBe αντισώματος (4%), σε HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B (24%) και σε απροσδιόριστες αιτίες (5%). Επανενεργοποίηση του HBe αντιγόνου παρουσιάζεται στη μειονότητα

των ασθενών που προηγουμένως είχαν υποστεί κάθαρση του ορού τους. Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τον Mc Mahon και την ομάδα του [127], οι 432 από τους 541 ασθενείς (80%) με οροαναστροφή του ορού τους παρέμειναν HBsAg (+)/HBeAg (-) σε όλη τη διάρκεια της έρευνας [128], ενώ οι υπόλοιποι 109 (20%) εμφάνισαν επανενεργοποίηση του HBe αντιγόνου. Οι ασθενείς που εμφάνισαν επανενεργοποίηση είχαν μια τάση να αρνητικοποιούν και να επαναθετικοποιούν το HBeAg 2-3 φορές, σε χρονικό διάστημα από 6 έως 7 έτη. Τα επεισόδια επανενεργοποίησης του HBeAg συχνά συνοδεύονται από κάποια οξεία φάση ηπατικής βλάβης. Στην έρευνα των Hsu et al [126], 12 ασθενείς επέστρεψαν σε HBeAg (+) ηπατίτιδα Β και οι 5 από αυτούς εμφάνισαν κίρρωση του ήπατος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Εκτός από αυτά τα σποραδικά επεισόδια επανενεργοποίησης, η αναπαραγωγή του ιού της ηπατίτιδας Β μπορεί να ενεργοποιηθεί εκ νέου σε ανενεργούς φορείς, ως αποτέλεσμα ανοσοκαταστολής ή χημειοθεραπείας [103, 105, 110, 129].

Η κάθαρση του HBsAg σε έναν μικρό αριθμό ανενεργών φορέων του ιού της ηπατίτιδας Β συνέβη με μία ετήσια συχνότητα από 0.5% έως 2% στις χώρες της Δύσης και με μία πολύ μικρότερη συχνότητα από 0.1% έως 0.8% στις Ασιατικές χώρες [130, 131]. Ασθενείς με χρονικά καθυστερημένη αυτόματη κάθαρση του HBsAg θεωρούνται ότι έχουν θετική πρόγνωση (δηλαδή δεν παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου σε κίρρωση). Παρόλα αυτά, ασθενείς που εμφάνισαν κάθαρση του αυστραλιανού αντιγόνου πρέπει να παρακολουθούνται καθώς δεν αποκλείεται να εμφανίσουν κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο [132-134].

4.3.4. Φάση της ενεργοποίησης του μεταλλαγμένου ιού

Η χρόνια ηπατίτιδα Β μπορεί να εμφανιστεί εκ νέου σε ποσοστό πάνω από το 1/3 των ανενεργών φορέων που δεν έχουν υποστεί επανενεργοποίηση του HBe αντιγόνου [135-137].

Κάποιοι από αυτούς τους φορείς είναι πιθανόν να έχουν μολυνθεί από μία από τις παραλλαγές του HBV οι οποίες δεν μπορούν να εκφράσουν το HBe αντιγόνο εξαιτίας κάποιας προ-πυρηνικής ή πυρηνικής μετάλλαξης του γενώματος του HBV [138-142].

4.4. Προπυρηνική μετάλλαξη του HBV (G1896A)

Το 1989 η ομάδα του καθηγητή Howard C Thomas από το Νοσοκομείο St Mary's του Λονδίνου σε συνεργασία με την ομάδα του καθηγητή Στέφανου Χατζηγιάννη στο Κέντρο Μελέτης Μεταδοτικών Παθήσεων του Ήπατος του Ιποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών, περιέγραψαν για πρώτη φορά την μεταλλαγή του HBV στην προπυρηνική περιοχή του HBV γονιδιώματος προκειμένου να εξηγήσουν την ενεργό HBV λοίμωξη των HBeAg (+)/anti-HBe (+) ασθενών. Η μελέτη αφορούσε Έλληνες HBeAg (-)/anti-HBe (+) ασθενείς με σημαντική ιαιμία και χρόνια ηπατοπάθεια με ενεργή ιστολογική εικόνα. Μετά από πολλαπλασιασμό των πυρηνικών οξέων του HBV με την PCR και τον καθορισμό των νουκλεοτιδικών αλληλουχιών (sequencing) παρατηρήθηκε σημειακή μετάλλαξη από γουανιδίνη (G) σε αδερίνη (A) στο προτελευταίο κωδικόνιο της προπυρηνικής περιοχής, στη θέση 1986, 5 νουκλεοτίδια πριν από το κωδικόνιο έναρξης της μετάφρασης της πυρηνικής πρωτεΐνης c. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της παραγωγής της e

πρωτεΐνης [143]. Έχουν διαπιστωθεί και άλλες σπανιότερες μεταλλάξεις του HBV γονιδιώματος, όλες όμως οδηγούν στο ίδιο αποτέλεσμα που είναι η διακοπή της παραγωγής της e πρωτεΐνης ενώ δεν επηρεάζουν καθόλου την παραγωγή και την έκκριση της πυρηνικής πρωτεΐνης c η οποία είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό, τη μορφογένεση και την έκκριση των ιϊκών σωματιδίων [143].

Ο mu-1896 διατηρεί παθογόνο δράση στα ηπατοκύτταρα μέσω της διέγερσης των T-λεμφοκυττάρων και της έντονης ανοσολογικής αντίδρασης έναντι των εκφραζόμενων αντιγονικών επιτόπων HBeAg, στην ηπατοκυτταρική μεμβράνη. Ο mu-1896 συνήθως εμφανίζεται κατά τη φάση της κάθαρσης του HBeAg σε anti-HBe, λόγω ανοσολογικής κυτταρικής ή χυμικής πίεσης, ενώ σπάνια μπορεί να υπάρχει από την αρχή της HBV λοίμωξης. Η αναστολή της έκκρισης της πρωτεΐνης e προσδίδει ανθεκτικότητα στον HBV έναντι της ανοσολογικής πίεσης αφού παρέχει τη δυνατότητα αποφυγής των T κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων λόγω της ανοσοτροποποιητικής δράσης της. Παράλληλα δεν εκφράζονται στη μεμβράνη των ηπατοκυττάρων επιτόποι HBeAg για να αποτελέσουν στόχο της κυτταρικής ανοσίας. Ο μικτός πληθυσμός στελεχών (φυσικός ιός και mu-1896) προκαλεί ήπια νόσηση [143].

Ο mu-1896 αναπτύσσεται συχνότερα σε ορισμένες χώρες, χωρίς να είναι γνωστό το γιατί. Θεωρείται ότι αναπτύσσεται ανάλογα με την ενδημικότητα αφού ο μακροχρόνιος πολλαπλασιασμός του HBV δίνει τη δυνατότητα να επικρατήσουν μεταλλαγμένα στελέχη υπό την πίεση της κυτταρικής ή και της χυμικής ανοσίας. Στις Μεσογειακές χώρες, οι λοιμώξεις που έχουν μεταδοθεί περιγεννητικά ή σε πολύ μικρή ηλικία διαγιγνώσκονται στην HBeAg (-) φάση τους κατά την ενήλικη ζωή αφού παρεμβάλλεται το απαιτούμενο μεγάλο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, στις Δυτικές χώρες οι λοιμώξεις συμβαίνουν κυρίως στην ενήλικη ζωή [HBeAg (+)] με

αποτέλεσμα να βρίσκονται σε προϋμότερα στάδια και πιθανώς ακολουθεί στο μέλλον η HBeAg (-) φάση της ενεργοποίησης.

Οι περισσότεροι ασθενείς προχωρούν σε αυτήν τη φάση μετά από μία ποικίλλη χρονική περίοδο όπου παραμένουν ανενεργοί φορείς, ενώ κάποιοι μεταπίπτουν απευθείας από HBeAg (+) σε HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B [126].

Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από την απουσία του HBeAg, την εμφάνιση anti-HBe, ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA στον ορό, αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό και ιστολογικά ευρήματα επεισοδίων ηπατικής νέκρωσης[144]. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα B, οι ασθενείς με HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B είναι σε γενικές γραμμές μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν βαρύτερες ιστολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ και εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα HBV-DNA στον ορό τους [94]. Ο ρυθμός προόδου της ασθένειας δύναται να μεταβάλλεται όπως έδειξε μία έρευνα που διεξήχθη σε 164 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανιχνεύσιμα HBe αντισώματα και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 21 μήνες κατά μέσο όρο [145]. Από τους 105 ασθενείς (64%) οι οποίοι παρουσίασαν από ένα τουλάχιστον επεισόδιο οξείας ηπατίτιδας B, το 70% αυτών είχε ένα ρυθμό έξαρσης της ασθένειας που χαρακτηριζόταν από περιόδους ανενεργούς κατάστασης κατά τη διάρκεια των οποίων τα επίπεδα των ALT του ορού ήταν φυσιολογικά. Εξαιτίας αυτής της διακύμανσης είναι απαραίτητος ο ορολογικός έλεγχος των επιπέδων των ALT του ορού (μαζί με τα επίπεδα HBV-DNA ή χωρίς αυτά) είναι απαραίτητος προκειμένου να ξεχωρίσουμε τους ασθενείς που πάσχουν από HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B από εκείνους που είναι ανενεργοί φορείς του ιού της ηπατίτιδας B [146].

Η φυσική πορεία της χρόνιας HBeAg (-) ηπατίτιδας B δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Σε μερικούς ασθενείς η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σιωπηρά για πολλά χρόνια, ξεφεύγοντας από την κλινική ανίχνευση [144]. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα

επίπεδα HBV-DNA του ορού ενδέχεται να αυξηθούν μόνο παροδικά, πριν από την αύξηση των επιπέδων των ALT του ορού. Σε γενικές γραμμές, η χρόνια HBeAg (-) ηπατίτιδα B αντιπροσωπεύει μια εν δυνάμει σοβαρή και εξελικτική μορφή χρόνιας νόσου του ήπατος, καθόσον οι περισσότεροι, αν όχι όλοι, από αυτούς τους ασθενείς έχουν περάσει τη φάση της HBeAg (+) χρόνιας ηπατίτιδας B και συνεπώς έχουν ήδη εμφανίσει ποικίλλου βαθμού ηπατική ίνωση [147, 148]. Ιστολογικές μελέτες στο ήπαρ οι οποίες πραγματοποιήθηκαν κατά την περίοδο της διάγνωσης της χρόνιας ηπατίτιδας B αποκαλύπτουν ότι το 50% των ασθενών παρουσιάζει μέτριας ή σοβαρής μορφής εξάρσεις της νόσου και ηπατική ίνωση, ενώ το 25- 40% παρουσιάζει κίρρωση του ήπατος [145, 149-152]. Επιπροσθέτως, η ηπατική δραστηριότητα (συνεχής ή με διαλείμματα) και η απουσία αυτόματης και σταθερής ύφεσης, αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο για εξελικτική ίνωση. Η αυτόματη κάθαρση του HBe αντιγόνου συμβαίνει σπανίως σε ποσοστό της τάξεως του 0,5-1,0%, ανά έτος [152].

4.5. Η εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας B- Προγνωστικοί παράγοντες

4.5.1. Χρόνια ηπατίτιδα B και κίρρωση του ήπατος

Η εξέλιξη της χρόνιας νόσου του ιού ηπατίτιδας B μπορεί να συμπεριλαμβάνει ελαφριάς έως μέτριας μορφής ίνωση, αντισταθμιστική κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η ετήσια επίπτωση της κίρρωσης του ήπατος σε ασθενείς με HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B, μπορεί να είναι υψηλή της τάξεως του 8 έως 10%, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των HBeAg (+) ασθενών η οποία κυμαίνεται από 2% έως 5% [120, 153-155]. Τα υψηλότερα ποσοστά κίρρωσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα B η οποία αποτελεί μεταγενέστερη φάση στη φυσική ιστορία της χρόνιας νόσου του HBV δεν μας εκπλήσσουν, γιατί αυτοί οι ασθενείς τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας και να έχουν πιο προχωρημένη βλάβη στο ήπαρ [153, 155]. Επιπροσθέτως, η μακροπρόθεσμη ύφεση της ηπατικής δραστηριότητας είναι πολύ λιγότερο πιθανή στους HBeAg ορο-αρνητικούς ασθενείς από ό,τι στους HBeAg ορο-θετικούς, στους οποίους η νόσος στο ήπαρ μπορεί να ανασχεθεί ή ακόμη και να αντιστραφεί μετά από την κάθαρση του HBeAg. Για παράδειγμα, ανάμεσα στους HBeAg ορο-θετικούς ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης κίρρωσης είναι μεγαλύτερη σε εκείνους που παραμένουν HBeAg ορο-θετικοί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους, από ό,τι είναι σε εκείνους που παρουσίασαν κάθαρση του ιού [120]. Όπως προαναφέρθηκε, οι HBeAg ορο-αρνητικούς ασθενείς που εμφάνισαν επανενεργοποίηση του HBeAg, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κίρρωση σε σύγκριση με αυτούς που εμφανίζουν σταθερή αναστροφή του HBV [110, 113, 120, 126].

Ανεξάρτητα από την ανίχνευση ή όχι στον ορό των ασθενών του HBeAg, έχει διαπιστωθεί ότι ο γονότυπος του HBV και τα υψηλά επίπεδα αναπαραγωγής του επηρεάζουν τη φυσική πορεία της ηπατίτιδας B [110, 113, 116, 117, 126, 156-158]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, 3582 ασθενείς από την Ταϊβάν που έπασχαν από χρόνια ηπατίτιδα B, ετέθησαν υπό παρακολούθηση χωρίς θεραπεία για 11 έτη [156]. Η πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης του ήπατος αυξάνονταν ευθέως ανάλογα με τον τίτλο του HBV-DNA στον ορό τους (4,5% για <300 copies/ml, 36,2% για $>10^6$ copies/ml).

Τα επίπεδα του DNA του ιού αποτελούσαν τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση κίρρωσης του ήπατος σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο κινδύνου [120]. Επιπροσθέτως, η ανίχνευση του HBeAg στον ορό των ασθενών, τα αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό, το αρρεν φύλο και η προχωρημένη ηλικία, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση κίρρωσης του ήπατος. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν κυρίως μεσήλικες (45 ετών κατά μέσο όρο), το 85% ήταν HBeAg (-) και το 94% είχαν φυσιολογικά επίπεδα ALT στον ορό τους [156]. Σε αυτήν την ομάδα τα υψηλά επίπεδα HBV-DNA στη γραμμή αναφοράς, είναι πιθανώς μία ένδειξη για την ύπαρξη ή την προδιάθεση εξέλιξης σε χρόνια HBeAg (-) ηπατίτιδα B. Συνεπώς, εάν τα HBV-DNA επίπεδα των ασθενών αυτών είχαν τεθεί υπό παρακολούθηση θα μπορούσε να είχε ανιχνευθεί σημαντική ηπατική δραστηριότητα πριν από την εμφάνιση της κίρρωσης.

Συμπερασματικά, το σημαντικότερο στοιχείο που συνάγεται από αυτά τα δεδομένα είναι ότι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή, ιδιαίτερα εάν τα επίπεδα DNA του ιού της ηπατίτιδας B στον ορό τους είναι υψηλά. Μέχρι πρόσφατα, η απόφαση για τη χορήγηση ή μη αντιϊκής θεραπείας καθοριζόταν από τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών της αλανίνης του ορού, τα

επίπεδα DNA του ιού της ηπατίτιδας B και σε κάποιες περιπτώσεις, από την ιστολογική εικόνα του ήπατος. Μεγαλύτερη έμφαση θα μπορούσε να δοθεί στα επίπεδα του HBV-DNA καθώς μας παρέχει την δυνατότητα να προβλέψουμε την εξέλιξη της νόσου. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χορήγηση αντιϊκών μέσων αδιακρίτως σε κάθε ασθενή που έχει υψηλά επίπεδα DNA του ιού της ηπατίτιδας B στον ορό του. Συστήνεται λοιπόν η προσεκτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών, έτσι ώστε να δοθεί η θεραπεία στον κατάλληλο χρόνο. Σε παγκόσμιο επίπεδο, έχουν αναγνωρισθεί 8 γονότυποι του HBV και ο βαθμός κατανόησης της κλινικής σημασίας τους αυξάνει όλο και περισσότερο. Αν και παραδοσιακά ο γονότυπος A αποδίδεται σε πληθυσμούς της Βόρειας Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης, στην πράξη σήμερα, οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι γονότυποι είναι οι B και C, καθόσον περισσότεροι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B έχουν Ασιατική καταγωγή.

Σε μελέτες οι οποίες συγκρίνουν τους γονότυπους B και C, οι ασθενείς με γονότυπο B είναι πιθανότερο να εμφανίσουν οροαναστροφή του HBeAg σε μικρότερη ηλικία, έχουν λιγότερο ενεργή νόσο στο ήπαρ και χαμηλότερους ρυθμούς εξέλιξης της νόσου σε κίρρωση [160]. Επιπροσθέτως, ο γονότυπος B μπορεί να σχετίζεται με λιγότερες παροξύνσεις ηπατικής βλάβης, μεγαλύτερες πιθανότητες για σταθερή ύφεση μετά από την ορο-αναστροφή του HBeAg και μικρότερες πιθανότητες εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Εντούτοις, αυτά τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ισχυρά ώστε να δικαιολογήσουν αλλαγή του τρόπου παρακολούθησης ή και θεραπευτικής παρέμβασης με μοναδικό δεδομένο τον γονότυπο του HBV [116, 117, 157-159]. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου σε ηπατική κίρρωση, είναι η συστηματική κατανάλωση αλκοόλ [161] και η ταυτόχρονη λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας C ή D (HCV, HDV) ή

τον ιό της ανθρώπινης επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV) [162, 163]. Σε μια μελέτη που έγινε στην Ταϊβάν, η 10ετής αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B, ήταν 48% σε εκείνους που είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, 21% σε εκείνους με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας D και 9% σε εκείνους που δεν είχαν μολυνθεί από τους HCV και HDV ιούς [162]. Επίσης, η ταυτόχρονη λοίμωξη από τους HBV και HIV ιούς έχει φανεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση κίρρωσης και για θανάτους που σχετίζονται με ηπατική βλάβη, περισσότερο από ό,τι η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B από μόνη της [163].

4.5.2. Χρόνια ηπατίτιδα B και ηπατική ανεπάρκεια

Όταν η κίρρωση εγκατασταθεί στον οργανισμό η πιθανότητες ηπατικής ανεπάρκειας φθάνουν περίπου το 3% [119, 164]. Εντούτοις, ο κίνδυνος εμφανίζεται κατά πολύ μεγαλύτερος στους ασθενείς με ενεργή αναπαραγωγή του ιού από ό,τι στους ασθενείς που είναι ανενεργοί φορείς [164-166]. Ο Fattovich και οι συνεργάτες του [166] έδειξαν ότι τα, για μεγάλο χρονικό διάστημα, υψηλά επίπεδα HBV-DNA στον ορό συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος, 4.1; 95%CI,1.1-15.1) και θνησιμότητας (σχετικός κίνδυνος 5.9; 95% CI,1.6-21.3). Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, η θεραπεία κατά του ιού καθυστέρησε την εξέλιξη της προχωρημένης ίνωσης ή της κίρρωσης σε ηπατική ανεπάρκεια. Τα ποσοστά της ηπατικής ανεπάρκειας μετά από 3 χρόνια ήταν 8% στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν λαμβουντίνη σε σύγκριση με το 20% που ήταν στην ομάδα placebo [167].

Δοκιμές οι οποίες δεν έχουν τεκμηριωθεί υποστηρίζουν ότι η αναστολή της αναπαραγωγής του ιού με αντιϊκή θεραπεία βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών [168, 169].

4.5.3. Χρόνια ηπατίτιδα B και ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ιός ηπατίτιδας B έχει ευρέως καθιερωθεί ως ανθεκτικός καρκινογόνος ιός. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα B είναι 100 φορές μεγαλύτερος από ό,τι σε ασθενείς που δεν νοσούν [170] και ο κίνδυνος αυτός διαφοροποιείται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου του κάθε ασθενή [171]. Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Εκτιμάται ότι η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ετησίως είναι μικρότερη από 1% για τους φορείς του ιού της ηπατίτιδας B που δεν έχουν κίρρωση και 2-3% για τους ασθενείς που έχουν κίρρωση [113, 126, 166, 172]. Σε μία μελέτη από την Ταϊβάν, η εμφάνιση κίρρωσης συνδεόταν με μεγάλο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HR, 9.1; 95% CI, 5.9-13.9) [171].

Άλλοι παράγοντες που θεωρούνται ότι προδιαθέτουν σημαντικά στην εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι η HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα B (HR, 2.6; 95% CI, 1.6-4.2) και τα υψηλά επίπεδα DNA του ιού της ηπατίτιδας B στον ορό (HR, 6.1; 95% CI, 2.9-12.7 for $>10^6$ copies/ml; HR 6.6; 95% CI, 3.3-13.1 for $>10^5$ to $<10^6$ copies/ml; HR, 2.3 95% CI, 1.1 4.9 for $>10^4$ to $<10^5$ copies/ml) [171]. Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με τα αποτελέσματα μιας προγενέστερης μελέτης, επίσης από την Ταϊβάν, στην οποία 11893 άρρενες ηλικίας από 30 έως 65 ετών ετέθησαν υπό παρακολούθηση για 8.5 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

ήταν μεγαλύτερος στους HBsAg (+)/HBeAg (+) ασθενείς, μικρότερος στους HBsAg (+)/HBeAg (-) και ακόμη μικρότερος σε εκείνους που ήταν δεν είχαν μολυνθεί ποτέ από τον HBV [173]. Επίσης, ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στους HBsAg (+)/HBeAg (-) ασθενείς είναι τα υψηλά επίπεδα HBV-DNA στον ορό τους [173-175]. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι 6 φορές μεγαλύτερος σε αυτούς τους ασθενείς όταν τα επίπεδα του HBV-DNA στον ορό τους είναι μεγαλύτερα από 13.0 pg/ml (ή 3,679,000 copies/ml), σε σχέση με εκείνους που εμφανίζουν στον ορό τους μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA [173].

Κατά τη διερεύνηση αυτών των δεδομένων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κάποια στοιχεία. Καταρχάς, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις προοπτικές μελέτες ήταν κυρίως μέσης ηλικίας (οι μικρότεροι ήταν 30 ετών). Συνεπώς, τα δεδομένα δεν πρέπει να υπολογιστούν κατά προσέγγιση στους νεαρής ηλικίας HBeAg (+) ασθενείς που εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα ιαμίας. Είναι πιθανόν ότι μία υπο-κατηγορία ασθενών από 30 έως 50 ετών οι οποίοι δεν υπέστησαν οροαναστροφή και παραμένουν HBeAg (+), έχουν ιδιαίτερα μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Δεύτερον, οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης κίρρωσης και οι αντίστοιχοι εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι αξιοπρόσεκτα παρόμοιοι, κυρίως σε υψηλά επίπεδα HBV-DNA, στους HBsAg (+)/HBeAg (+) ασθενείς, σε προχωρημένη ηλικία και στο άρρεν φύλο. Παρόλο που η μελέτη δεν ανέφερε την επίπτωση της κίρρωσης ανάμεσα στους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ο κίνδυνος είναι πιθανώς πολύ μεγάλος επειδή η κίρρωση είναι ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Συνεπώς, είναι δύσκολο να προσδιορισθεί εάν η αυξημένη αναπαραγωγή του ιού της ηπατίτιδας B [HBeAg (+),

υψηλός τίτλος HBV-DNA], που είναι γνωστό ότι ευνοεί την εμφάνιση της κίρρωσης, έχει κάποια πρόσθετη επίδραση στην εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν πρέπει να θεωρηθεί ότι υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των αντιϊκών φαρμάκων για την πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς οι οποίοι σε διαφορετική περίπτωση δεν θα πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν θεραπεία.

Διάφορες μελέτες έχουν προσδιορίσει επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τα παθολογικά επίπεδα των αμινοτρανσφερασών της αλανίνης, η μακρά χρονική διάρκεια της νόσου της ηπατίτιδας Β, η ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C [176] ή τον ιό της ηπατίτιδας D, το οικογενειακό ιστορικό για ηπατοκυτταρικό καρκίνο [177], η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ [161, 178], το κάπνισμα [179], ο γονότυπος C του ιού της ηπατίτιδας Β (συγκριτικά με τον γονότυπο Β) [136, 139] και οι προπυρηνικές μεταλλάξεις του HBV(G1896A) [180, 181]. Πιθανώς, οι Ασιάτες και οι Αφρικανοί παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου από ό,τι οι λευκοί, επειδή νοσούν από την πρώιμη παιδική ηλικία.

Ο Αμερικανικός Οργανισμός για τη Μελέτη των ασθενειών του ήπατος θέσπισε και εξέδωσε πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τις σημαντικές διαφορές κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε διαφορετικούς πληθυσμούς [182].

Στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο συνιστάται να τίθενται υπό παρακολούθηση και σε αυτούς περιλαμβάνονται και όλοι οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β που πάσχουν από κίρρωση καθώς και οι ακόλουθες κατηγορίες ανεξάρτητα από το αν έχουν κίρρωση: Οι Ασιάτες άρρενες ηλικίας 40 ετών και άνω, οι Ασιάτισσες ηλικίας 50 ετών και άνω, εκείνοι που έχουν οικογενειακό ιστορικό

ηπατοκυτταρικού καρκίνου, οι Αφρικανοί ηλικίας 20 ετών και άνω και πιθανώς εκείνοι που έχουν υψηλά επίπεδα HBV-DNA και συνεχιζόμενη φλεγμονώδη ηπατική δραστηριότητα. Οι στρατηγικές παρακολούθησης μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την κατά τόπους ειδίκευση στις απεικονιστικές μεθόδους.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν το υπερηχογράφημα ήπατος, καθώςσον προσφέρει αποδεκτή ευαισθησία με χαμηλότερο κόστος σε σχέση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Επίσης η μέτρηση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης προσφέρει σημαντικά στοιχεία αλλά είναι αποδεκτή μόνο σε συνδυασμό με τις απεικονιστικές μεθόδους. Η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται με μεσοδιαστήματα 6 έως 12 μηνών.

Συμπερασματικά λοιπόν, η δυναμική ισορροπία ανάμεσα στην αναπαραγωγή του HBV και στην απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην παθογένεια της ηπατίτιδας Β. Τις περισσότερες φορές η λοίμωξη στους ανοσολογικά ικανούς ενήλικες υποχωρεί από μόνη της, ενώ στα νεογνά και στα παιδιά συνήθως μεταπίπτει σε χρόνια ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β μπορεί να βρίσκονται σε 1 από τις 4 ακόλουθες καταστάσεις: (1) σε κατάσταση ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος τους έναντι του ιού, (2) να εμφανίζουν HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα Β (3) να είναι ανενεργοί φορείς ηπατίτιδας Β ή (4) να εμφανίζουν HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β. Από τις παραπάνω φάσεις, η HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα Β και η HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β, συνδέονται με μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση. Κάποιοι παράγοντες κινδύνου όπως είναι τα επίπεδα HBV-DNA, η ανίχνευση στον ορό των ασθενών του HBeAg και τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών της αλανίνης, έχει διαπιστωθεί ότι μπορούν να προγνώσουν την εξέλιξη της νόσου, είτε σε κίρρωση είτε σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν πόσο σημαντική είναι η παρακολούθηση όλων των ασθενών που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β έτσι ώστε να μπορούμε να προσδιορίσουμε τις πιθανές θεραπείες και να επιλέξουμε το κατάλληλο χρονικό σημείο εφαρμογής τους, να αναγνωρίσουμε τους ασθενείς που κινδυνεύουν να παρουσιάσουν επιπλοκές και να προσπαθήσουμε να αποτρέψουμε την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

5. ΑΡΧΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

5. ΑΡΧΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

5.1. Εμβολιασμός

Η εφαρμογή προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού αποτελεί την καλύτερη στρατηγική πρόληψης της λοίμωξης από τον HBV και δραματικής μείωσης των επιπλοκών της λοίμωξης αυτής. Τα εμβόλια είναι ιδιαίτερα ασφαλή και αποτελεσματικά και παράγονται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA.

Ομάδες υψηλού κινδύνου στις οποίες ο εμβολιασμός κρίνεται απαραίτητος, αποτελούν:

- Ομοφυλόφιλοι
- Ετεροφυλόφιλοι ερωτικοί σύντροφοι ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη [HBsAg(+)]
- Ετεροφυλόφιλοι με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών
- Αιμοκαθαιρόμενοι
- Εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας
- Τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων χρονίως πασχόντων πνευματικά καθυστερημένων
- Φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών
- Πολυμεταγγιζόμενοι και αιμορροφιλικοί

Σε υγιή άτομα το εμβόλιο χορηγούμενο σε 3 δόσεις των 10μg (0,1 και 6 μήνες) προκαλεί επαρκή απάντηση στο 94% των ατόμων. Δεν ενδείκνυται

εμβολιασμός σε άτομα με anti-HBc (+) και/ή anti-HBs (+), γι' αυτό και απαιτείται προέλεγχος για να μην γίνεται άσκοπος εμβολιασμός.

Τίτλος αντισωμάτων anti-HBs > 100 IU/L μετά από εμβολιασμό θεωρείται προστατευτικός έναντι του ιού της ηπατίτιδας B. Μετά από επιτυχή εμβολιασμό δε χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις εμβολίου. Εξαίρεση αποτελούν οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, στους οποίους συνιστάται έλεγχος του τίτλου των anti-HBs κάθε 6-12 μήνες και η χρήση επαναληπτικών δόσεων με στόχο τη διατήρηση σε επίπεδα > 100 IU/L.

Πρέπει να τονισθεί ότι η εγκυμοσύνη δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό κατά του HBV.

5.2. Έλεγχος της κάθετης μετάδοσης

Για τον έλεγχο της περιγεννητικής μετάδοσης του HBV χορηγείται σε όλα τα νεογνά που γεννιούνται από HBsAg(+) μητέρες, σχήμα ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης που περιλαμβάνει χορήγηση της ειδικής ανοσοσφαιρίνης (HBIG) εντός του πρώτου 24ώρου από τον τοκετό και έναρξη σχήματος εμβολιασμού που περιλαμβάνει 3 δόσεις όπως και στους ενήλικες (1^ο 24ωρο, 1^{ος} και 6^{ος} μήνας της ζωής τους).

6. ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

6. ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούν μείζων πρόβλημα δημόσιας υγείας δεδομένου του ότι οι χρόνιες μορφές τους αφορούν ποσοστό μεγαλύτερο του 4% του Ελληνικού πληθυσμού, σύμφωνα με παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, ενώ αυξημένα καταγράφονται και τα κρούσματα συγκεκριμένων μορφών οξείας ιογενούς ηπατίτιδος στην εφηβική ηλικία και την πρώιμη ενήλικη ζωή, ποσοστά τα οποία μεταβάλλονται καθημερινά με ταχείς ρυθμούς, ιδιαίτερα στη σημερινή εποχή των μαζικών μετακινήσεων πληθυσμών. Οι τρόποι διασποράς των ιογενών αυτών λοιμώξεων καθιστούν τα άτομα της αναπαραγωγικής ηλικίας ιδιαίτερα ευάλωτα ενώ και η πιθανότητα περιγεννητικής (κάθετης) μετάδοσης είναι ένα γεγονός που τρομοκρατεί και πανικοβάλλει τους μέλλοντες γονείς, καθιστώντας την σωστή ενημέρωση και την πρόληψη μεταξύ των βασικών όπλων στην φαρέτρα της καταπολέμησης του προβλήματος. Η σχέση της κυοφορούσας μητέρας με την ιογενή ηπατίτιδα μπορεί να απαντηθεί με δύο βασικές μορφές στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η πρώτη αφορά την έγκυο γυναίκα που προσβάλλεται και αναπτύσσει οξεία νόσο κατά την διάρκεια της κύησης και η δεύτερη αφορά τις γυναίκες εκείνες που πάσχουν από χρόνια ιογενή ηπατίτιδα και επιθυμούν να κυοφορήσουν ή βρίσκονται ήδη σε φάση εγκυμοσύνης, ανησυχώντας τόσο για την πορεία της νόσου τους αλλά πολύ περισσότερο για την επίδραση αυτής στο κύημα, εκφράζοντας μια πλειάδα προβληματισμών που απαιτούν σωστές και καλά τεκμηριωμένες απαντήσεις, προκειμένου να μην αναδυθούν σοβαρά οικογενειακά και κοινωνικά προβλήματα μελλοντικά. Παράλληλα με την όλο και αυξανόμενη εφαρμογή των σύγχρονων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι επαγγελματίες υγείας διαφόρων ειδικο-

τήτων (μαιευτήρες, μαίες, παθολόγοι, παιδίατροι, βιολόγοι, νοσηλευτές κ.α) καθίστανται δέκτες ερωτήματων που αφορούν τη συσχέτιση της μετάδοσης της λοίμωξης στον ένα εκ των δύο συντρόφων και το κύημα, υπό την προϋπόθεση ότι ο έτερος παρουσιάζει χρόνια λοίμωξη, καθώς και ερωτημάτων που αφορούν την ασφάλεια των συστημάτων εξωσωματικής αναπαραγωγής στη διασπορά της ιογενούς ηπατίτιδας. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια προσπάθεια παρουσίασης των κλινικών μορφών ιογενούς ηπατίτιδος που αφορούν την έγκυο γυναίκα, την επίδραση αυτών στην πορεία της κύησης και το κύημα και στις σύγχρονες απόψεις θεραπευτικής αντιμετώπισης και προφύλαξης που εκτίθενται στη διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης επιχειρείται μια σύντομη αναφορά στα σύγχρονα δεδομένα συσχέτισης της ιογενούς ηπατίτιδας με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

6.1. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα σε επίτοκο

Αποτελεί το συχνότερο αίτιο του ίκτερου της εγκυμοσύνης και απαιτεί διαφορική διάγνωση από το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης, την καλοήγη ενδοηπατική χολόσταση και τις μορφές ηπατικής δυσλειτουργίας που συσχετίζονται με προεκλαμψία / εκλαμψία καθώς και από άλλα σπανιότερα αίτια ίκτερου της κύησης (σύνδρομο HELLP, Budd – Chiari κ.α). Σε γενικές γραμμές τόσο η κλινική εικόνα όσο και η φυσική εξέλιξη της οξείας ιογενούς ηπατίτιδος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διαφέρουν σημαντικά από ότι αναφέρεται στον γενικό πληθυσμό (με εξαίρεση την οξεία ηπατίτιδα E), ενώ ανάλογες είναι και οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης η οποία είναι κατά κανόνα συντηρητική [184]. Βασική εξαίρεση αποτελεί η οξεία HCV λοίμωξη, της οποίας η πρόωγη αντιμετώπιση με χορήγηση α-ιντερφερόνης τροποποιεί σημαντικά την φυσική της εξέλιξη, παρέμβαση

η οποία αντενδείκνυται απόλυτα στην κατάσταση της κυοφορίας, στερώντας στην έγκυο γυναίκα τη δυνατότητα αναχαίτισης της χρόνιας λοίμωξης [185]. Τα δεδομένα αυτά πιθανά να τροποποιηθούν στο μέλλον με την λεπτομερέστερη μελέτη της επίδρασης της ιντερφερόνης στην κύηση και το κύημα, αφού επί του παρόντος αναφέρονται μόνο ατυχηματικές περιπτώσεις συλλήψεως κατά την διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής [186, 187], με θετική έκβαση.

Η κλινική εικόνα της οξείας ηπατίτιδος Α κατά την διάρκεια της κύησης καθώς και η πορεία και η πρόγνωση αυτής δεν διαφέρουν από τα στοιχεία που αναφέρονται στον ενήλικο γενικό πληθυσμό ενώ η λοίμωξη του κυήματος φαίνεται να συμβαίνει περιγεννητικά, παρά τις σπάνιες αναφορές που πιθανολογούν την ενδομήτρια (διαπλακουντιακή) μετάδοση. Αυξημένος παρουσιάζεται ο κίνδυνος μόλυνσης του κυήματος όταν η μητέρα εμφανίζει ιαιμία κατά την περιγεννητική περίοδο, και ιδίως κατά τον τοκετό, παρόλο που τα ειδικά προστατευτικά αντισώματα εμφανίζονται νωρίς κατά την διάρκεια της λοίμωξης και περνούν τον πλακούντα. Η χορήγηση ανοσοπροφύλαξης στο νεογνό μητέρας με οξεία ηπατίτιδα Α, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, είναι απαραίτητη (εμβόλιο και ανοσοσφαιρίνη) ενώ ασφαλής φαίνεται να είναι και η χορήγηση εμβολίου στις οροαρνητικές έγκυες γυναίκες, οι οποίες πρόκειται να ταξιδεύσουν σε ενδημικές περιοχές [188]. Η αμνιοκέντηση καλό είναι να αποφεύγεται κατά την κλινική διαδρομή της οξείας ιογενούς ηπατίτιδος, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, διότι μπορεί να αποτελέσει δυνητικώς την πηγή μόλυνσης του εμβρύου ενώ η γαλουχία δεν αντενδείκνυται όταν η μητέρα βρίσκεται μακριά από την πρώιμη ιαιμική φάση της λοίμωξης.

Η κύηση δεν επηρεάζει την κλινική εικόνα, την φυσική εξέλιξη και την πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β, ενώ ο χρόνος κατά τον οποίο εκδηλώνεται η λοίμωξη στην έγκυο γυναίκα, επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα της

περιγεννητικής (κάθετης) μετάδοσης αυτής στο κύημα. Έτσι η οξεία ηπατίτιδα Β που παρουσιάζεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης οδηγεί σε ποσοστά κάθετης μετάδοσης στο κύημα της τάξης του 70%, τα οποία μειώνονται σημαντικά σε ποσοστά μικρότερα του 10% όταν η λοίμωξη εμφανίζεται στο δεύτερο ή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης [189]. Συνιστάται να χορηγείται ειδική ανοσοσφαιρίνη (HBIG) και να γίνεται άμεση έναρξη σχήματος εμβολιασμού σε όλα τα νεογνά των οποίων οι μητέρες εμφάνισαν οξεία ηπατίτιδα Β κατά την διάρκεια της κύησης, ιδιαιτέρως δε κατά το τρίτο τρίμηνο αυτής ή την περιγεννητική περίοδο. Επισημαίνεται πως η πιθανότητα ενδομήτριας – διαπλακουντιακής οδού διασποράς της λοίμωξης, που αναφέρεται σε ποσοστά της τάξης του 3-8% σε διάφορες σειρές, καθιστά την οποιαδήποτε μορφή ανοσοπροφύλαξης του νεογνού αναποτελεσματική και αποτελεί την βασικότερη αιτία αποτυχίας των προφυλακτικών σχημάτων σε παγκόσμια κλίμακα.

Η οξεία ηπατίτιδα C διαδράμει υποκλινικά και αντικτερικά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ποσοστά υψηλότερα από αυτά που αναφέρονται στον γενικό πληθυσμό ενώ εξαιρετικά υψηλά εμφανίζονται τα ποσοστά εξέλιξης της λοίμωξης προς χρονιότητα (μεγαλύτερα του 90% σε μικρές σειρές ασθενών). Η αντένδειξη χορήγησης ιντερφερόνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης στερεί τη δυνατότητα τροποποίησης της δυσμενούς φυσικής εξέλιξης της λοίμωξης στην κυοφορούσα γυναίκα και επιπρόσθετα αυξάνει τα ποσοστά κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης στο κύημα, τα οποία όμως εξακολουθούν να παραμένουν χαμηλά παρά τους υψηλούς τίτλους ιαιμίας που εμφανίζονται. Αξιοσημείωτη είναι μάλιστα η αναφορά ατυχηματικής περίπτωσης ενδομήτριας μετάγγισης εμβρύου με anti-HCV (+) / HCV-RNA (+) αίμα, η οποία οδήγησε σε λοίμωξη της μητέρας αλλά όχι και του κυήματος,

επισφραγίζοντας την διαφορετική απάντηση στη λοίμωξη που παρουσιάζουν τα νεογνά, βρέφη και παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες [190].

Ο ιός της ηπατίτιδος Ε είναι ένας μη – φακελωμένος RNA ιός που ευθύνεται για μεγάλες επιδημίες υδατογενούς οξείας ηπατίτιδος και για μεγάλο αριθμό σποραδικών περιπτώσεων στην ΝΑ και Κεντρική Ασία, τη Μέση Ανατολή, σε περιοχές της Αφρικής και του Μεξικού ενώ αποτελεί σπάνιο αίτιο στις βιομηχανοποιημένες χώρες του Δυτικού κόσμου. Η λοίμωξη μεταδίδεται όπως και η ηπατίτιδα Α, δια της κοπρανοστοματικής οδού και στην πλειονότητα των περιπτώσεων χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτώματα και μέτριας βαρύτητας ίκτερο ενώ αποτελεί μία κατεξοχήν αυτοπεριοριζόμενη μορφή ιογενούς ηπατίτιδος με μηδενικά ποσοστά εξέλιξης προς χρονιότητα. Τα παιδιά και οι νεαροί ενήλικες αποτελούν τις συχνότερα προσβαλλόμενες ομάδες πληθυσμού στις οποίες τα αναφερόμενα ποσοστά θνησιμότητας σε διάφορες σειρές κυμαίνονται μεταξύ του 0,5 και του 3%. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές από μεγάλες επιδημίες σε χώρες της Μέσης Ανατολής, παραδόξως και χωρίς μέχρι σήμερα να έχει εξηγηθεί επαρκώς η θνητότητα της οξείας HEV λοίμωξης, κατά τη διάρκεια της κύησης ξεπερνά το 20% αγγίζοντας μέχρι και τα επίπεδα του 50% στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διαδρομή του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης [192]. Τα ανωτέρω καθιστούν την ηπατίτιδα Ε ως μία από τις πλέον επικίνδυνες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης τόσο για την μητέρα όσο και για το κύημα αφού συχνά εμφανίζονται αποβολές, πρόωρος τοκετός, ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου καθώς και περιγεννητική θνησιμότητα η οποία ξεπερνά τα συνήθη αναφερόμενα ποσοστά. Επί του παρόντος και έως την παρασκευή και διάθεση ανασυνδυασμένου και αποτελεσματικού εμβολίου που αναμένεται στο άμεσο μέλλον, προτείνεται στις εγκύους η αποφυγή ταξιδιών σε υπερενδημικές χώρες, ιδιαιτέρως δε κατά τα

τελευταία στάδια της κυήσεως όπου η κεραυνοβόλος εξέλιξη της λοίμωξης είναι ιδιαίτερος πιθανή [193].

6.2. Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα και κύηση

Πολύ συχνά, γυναίκες με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα οι οποίες βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και με εξαίρεση τις προχωρημένες μορφές χρόνιας ιογενούς ηπατοπάθειας (μή αντιροπούμενα στάδια κίρρωσης του ήπατος) όπου η ικανότητα σύλληψης μειώνεται σημαντικά, μπορούν ως επί το πλείστον να τεκνοποιήσουν και να φέρουν αποτελεσματικά εις πέρας την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Ερωτήματα τα οποία ανακύπτουν είναι το κατά πόσον η ηπατοπάθεια επηρεάζει τη διαδικασία της σύλληψης, της κύησης και του τοκετού, είτε άμεσα είτε μέσω της πιθανής θεραπευτικής αγωγής που ακολουθείται, ποια είναι η επίδραση της ιογενούς ηπατοπάθειας στο κύημα σε άμεσο ή σε αργότερο χρόνο και ασφαλώς ποια είναι η δυνητική επίδραση της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της οποίας συντελούνται μεγάλες ενδοκρινολογικές και ανοσολογικές μεταβολές στη χρόνια ηπατική νόσο.

Η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα δε φαίνεται να επηρεάζει τη σύλληψη και την έκβαση της κύησης. Τεκνοποίηση έχει επιτευχθεί ακόμη και σε προχωρημένα στάδια κίρρωσης του ήπατος παρά τα υψηλά αναφερόμενα ποσοστά μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας καθώς και τα αυξημένα ποσοστά ποωρότητας και εμβρυϊκής δυσπραγίας [194]. Η πορεία της εγκυμοσύνης σε ήπιες – μέτριες μορφές χρόνιας ηπατίτιδος δεν επηρεάζεται αν και έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά χολόστασης της κυήσεως σε γυναίκες με χρόνια ηπατίτιδα C, ιδιαίτερα εάν η χολόσταση αρχίζει νωρίς στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προτείνεται ο ορολογικός έλεγχος σε αυτήν την υποομάδα των εγκύων [195]. Η επίτευξη

εγκυμοσύνης βέβαια αντενδείκνυται σε γυναίκες που βρίσκονται υπό αγωγή με αντιερεθρόνη ή/και ριμπαβιρίνη τόσο κατά τη διάρκεια αυτής όσο και 6 μήνες μετά τη διακοπή της, διάστημα κατά το οποίο οφείλεται να εφαρμόζεται ασφαλής αντισυλληπτική μέριμνα προς αποφυγή ατυχηματικών συμβάντων. Επί του παρόντος τα ίδια μέτρα λαμβάνονται και κατά τη διάρκεια αγωγής με τα νεότερα νουκλεοσιδικά ανάλογα, αν και τα πρόσφατα δεδομένα από μελέτες σε HIV και HBV ασθενείς τείνουν να τροποποιήσουν κάπως τις παρελθούσες παγιωμένες τακτικές.

Η ενεργοποίηση του HBV σε γυναίκες με χρόνια ηπατίτιδα Β κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η πρόοδος της ηπατικής νόσου που τη συνοδεύει είναι εξαιρετικά σπάνια γεγονότα, λόγω της καταστολής της Τ-κυτταρικής ανοσοαπόκρισης που προκαλούν τα υψηλά επίπεδα προγεστερόνης στις έγκυες γυναίκες [196], γεγονός που τις καθιστά ευάλωτες σε συγκεκριμένες λοιμώξεις (ηπατίτιδα Ε, *Listeria*, *Toxoplasma*, *Coxiella burnetii* κα). Δυστυχώς η περιγεννητική μετάδοση της λοίμωξης, η οποία αφορά ποσοστό μεγαλύτερο του 45% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδος Β σε υπερενδημικές περιοχές του πλανήτη, είναι εξαιρετικά υψηλή ιδιαίτερα όταν οι μητέρες εμφανίζουν δείκτες ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού. Έτσι τα ποσοστά περιγεννητικής μετάδοσης στις HBeAg (+) μητέρες που παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους HBV-DNA στον ορό τους, είναι της τάξεως του 80-90% ενώ μειώνονται θεαματικά όταν η οροθετική μητέρα είναι HBeAg (-)/anti-HBe (+), όπως συμβαίνει με τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών στη χώρα μας [197, 198]. Επειδή ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των νεογνών που μολύνονται αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη και αποτελούν τη βασική δεξαμενή που συντηρεί τη λοίμωξη σε παγκόσμια κλίμακα, απαιτείται ταχεία ανοσοπροφύλαξη των νεογνών θετικών μητέρων, με χορήγηση της ειδικής ανοσοσφαιρίνης (HBIG) εντός του πρώτου 48ώρου από τον τοκετό και με έναρξη σχήματος εμβολιασμού (η

χορήγηση του εμβολίου πρέπει να γίνεται σε διαφορετική θέση από την ανοσοσφαιρίνη προς αποφυγή αλληλοεξουδετέρωσης), μεθοδολογία η οποία αποτρέπει τη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης. Λόγω του υψηλού κόστους της ανοσοσφαιρίνης, σε υπερενδημικές και χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού και βιοτικού επιπέδου περιοχές της λοίμωξης, έχει δοκιμασθεί και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μόνου του εμβολίου σε νεογνά θετικών μητέρων, η προστατευτική επίδραση του οποίου ήταν της τάξης του 85% για τις HBeAg (+) μητέρες και του 100% για τις HBeAg (-), ενώ υποστηρίζεται ότι και τα νεογνά τα οποία τελικώς μολύνθηκαν είχαν μολυνθεί ενδομητρίως [HBeAg (+)/HBsAg (+) από τον τοκετό] οπότε η κάθε μορφή ανοσοπροφύλαξης θα ήταν αναποτελεσματική [199]. Η παρουσία του HBeAg δεν επηρεάζει την πορεία της κύησης και του τοκετού [200] ενώ τελευταία, με την εμπειρία που έχει αποκτηθεί αναφορικά με τη θεραπεία της HIV λοίμωξης, δοκιμάσθηκε η χορήγηση λαμβουντίνης σε έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη και υψηλό ιϊκό φορτίο η οποία απεδείχθη ασφαλής και πολύ αποτελεσματική σε ό,τι αφορά την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης σε αυτήν την ομάδα γυναικών υψηλού κινδύνου [201]. Οι υψηλοί τίτλοι ιαιμίας της μητέρας, ο χαμηλός τίτλος anti-HBc αντισωμάτων στο ορό της και ο φυσιολογικός τοκετός σε σύγκριση με την καισαρική τομή φαίνεται να αποτελούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη κάθετης λοίμωξης ενώ για τις οροαρνητικές γυναίκες που έχουν ήδη συλλάβει, ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της κύησης υπήρξε ασφαλής και αποτελεσματικός με ανάπτυξη προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων (anti-HBs) τόσο στο αίμα της μητέρας όσο και σε αυτό του ομφάλιου λώρου κατά τη διάρκεια του τοκετού [202]. Ο κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης μετά από αμνιοκέντηση της θετικής μητέρας είναι εξαιρετικά χαμηλός και έτσι η μέθοδος πραγματοποιείται επί σοβαρών ενδείξεων [203].

Αντίθετα από την HBV λοίμωξη, τα ποσοστά κάθετης μετάδοσης της HCV λοίμωξης παρουσιάζονται εξαιρετικά χαμηλά, κυμαινόμενα σε διάφορες σειρές και σε διάφορες χώρες από 1,5% έως 11,9% και συσχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα ιαιμίας της μητέρας, γεγονός που καθιστά επιτακτική την από την πρώιμη φάση χορήγηση αγωγής στις θετικές γυναίκες, όποτε αυτό είναι εφικτό. Η παρουσία σύγχρονης HIV λοιμώξεως στη μητέρα φαίνεται να πολλαπλασιάζει (x 3-5 φορές) τα ποσοστά κάθετης μετάδοσης της HCV λοίμωξης η οποία συμβαίνει ως επί το πλείστον κατά την περιγεννητική περίοδο (βιβλιογραφικά υφίστανται και περιπτώσιολογικές αναφορές ενδομητρίου μόλυνσης) και είναι ανεξάρτητη από το είδος του τοκετού [204], αν και ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η καισαρική τομή πλεονεκτεί έναντι του κοιλιακού τοκετού [205]. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες συνυπάρχουν στη μητέρα η HIV και HCV λοίμωξη (αυτό εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των HIV (+) γυναικών) τα υψηλά ποσοστά κάθετης μετάδοσης περιορίζονται σημαντικά με τοκετό δια καισαρικής τομής και με αποφυγή του θηλασμού, κάτι που δε συμβαίνει στις γυναίκες που είναι μόνον HCV (+) [206]. Η ανίχνευση των πυρηνικών οξέων του ιού (HCV-RNA) με ευαίσθητες μεθόδους μοριακής βιολογίας, σε μικρό ποσοστό, τόσο στο αμνιακό υγρό [207] όσο και στο γάλα [208] των οροθετικών γυναικών με πολύ υψηλούς τίτλους ιαιμίας, δεν οδήγησε σε λοίμωξη των νεογνών τα οποία φαίνεται να απαντούν διαφορετικά στον ιό σε σχέση με τους ενήλικες, σε ό,τι αφορά τόσο τη εξέλιξη προς χρονιότητα όσο και τη φυσική εξέλιξη και την θεραπευτική ανταπόκριση της χρόνιας HCV λοίμωξης, όπως φαίνεται από σειρές χρονίως προσβεβλημένων παιδιών [209, 210]. Τα ανωτέρω αναφερόμενα αποτελέσματα των μελετών οδήγησαν στη συναινετική συμφωνία του Παρισίου, σύμφωνα με την οποία οι HCV (+) γυναίκες δεν αντενδείκνυται ούτε να συλλαμβάνουν και να κυοφορούν, ούτε πολύ περισσότερο να θηλάζουν τα βρέφη

τους, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για γυναίκες με ιδιάζοντα ψυχισμό (πρώην τοξικομανείς, ιερόδουλες κ.α). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι κατά την περίοδο μετά τον τοκετό όλα τα παιδιά των οροθετικών μητέρων είναι anti-HCV (+), λόγω των αντισωμάτων της μητέρας που διαπερνούν τον αιματοπλακουντιακό φραγμό, η κάθαρση των οποίων γίνεται μέσα στους πρώτους 12-18 μήνες της ζωής ή το αργότερο στους 24 μήνες, για γυναίκες με πολύ υψηλούς τίτλους ιαιμίας [211, 212]. Έτσι οι μητέρες πρέπει να ενημερώνονται σωστά ώστε να μην πανικοβάλλονται και να μην υποβάλλουν τα βρέφη τους σε συνεχείς ορολογικούς ελέγχους που δεν έχουν τίποτε απολύτως να προσφέρουν. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί και μάλιστα να τονιστεί ότι η οροθετική μητέρα η οποία μόλυνε το πρώτο της παιδί δεν παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και των μεγαλύτερων παιδιών της, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες οροθετικές μητέρες, γεγονός που δεν αποτρέπει την επίτευξη νέας συλλήψεως από αυτήν [213].

Η επίδραση της κύησης στη χρόνια HCV ηπατοπάθεια αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένου επιστημονικού ελέγχου και έχει επιφέρει πολλές διχογνωμίες μεταξύ των ερευνητών. Οι περισσότεροι συγκλίνουν στην άποψη ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών ομαλοποιούνται και τα επίπεδα της ιαιμίας μειώνονται σημαντικά, οδεύοντας από το πρώτο προς το τρίτο τρίμηνο της κύησης, ενώ υπάρχουν και συγγραφείς που αναφέρουν σημαντικότερη πτώση της ιαιμίας κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό, υποδεικνύοντας μάλιστα μία πολύ καλή περίοδο για την έναρξη θεραπευτικής αγωγής [214]. Επεισόδια οξείας βιοχημικής παρόξυνσης της νόσου κατά τη χρονική περίοδο μετά τον τοκετό έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά και έχουν συσχετισθεί τόσο με μία σημαντικού βαθμού αύξηση του τίτλου της ιαιμίας [215] όσο και με άλλους παράγοντες (ανοσολογικούς, ορμονικούς κ.α.) που τροποποιούνται μετά τον τοκετό, ανεξαρτήτως του επιπέδου της

ιαιμίας [216]. Σε γενικές γραμμές, η διεθνής βιβλιογραφία υποστηρίζει την άποψη ότι η κύηση δεν επηρεάζει την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C ενώ και η λοίμωξη δε φαίνεται να επηρεάζει την πορεία της εγκυμοσύνης και τον τοκετό, με εξαίρεση βεβαίως τις προχωρημένες μορφές χρόνιας ηπατοπάθειας. Υπάρχουν βεβαίως και μελέτες οι οποίες αποφαίνονται ότι η κύηση πιθανώς επιδεινώνει την ιστοπαθολογία του ήπατος επί εδάφους χρόνιας HCV ηπατοπάθειας, ανεξαρτήτως της βιοχημικής και ιολογικής ύφεσης που παρατηρείται και σε συνδυασμό με τα υψηλότερα ποσοστά περιγεννητικής μετάδοσης αυτής επί παρουσίας υψηλών επιπέδων ιαυμίας της μητέρας προτείνουν την έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής αγωγής πριν από την επίτευξη συλλήψεως [217]. Μάλιστα πολλοί υποστηρίζουν ότι η ανοσοανοχή κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε αυξημένο ιϊκό πολλαπλασιασμό και σε βιοχημική ύφεση η οποία τον συνοδεύει [218] και η οποία ακολουθείται από βιοχημική έξαρση και επιδείνωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και της ίνωσης σε ιστολογικό επίπεδο, με την αύξηση της δραστηριότητας των NK-κυττάρων αμέσως μετά τον τοκετό [219], δεδομένα τα οποία ναι μεν λαμβάνονται σοβαρά υπόψη, αναμένονται όμως εκτενέστερες μελέτες προκειμένου να ελεγχθούν τα οριστικά συμπεράσματα και να επιτευχθεί η σωστή καθοδήγηση του οικογενειακού προγραμματισμού των γυναικών αυτών. Σημαντική είναι και η παρατήρηση της δικής μας ομάδας σύμφωνα με την οποία η χορήγηση αγωγής, μετά την περίοδο της λοχείας, σε γυναίκες με χρόνια HCV λοίμωξη, οδηγεί σε καλύτερα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από λοίμωξη με το γονότυπο-1 του HCV [220].

Παρόλο που το γονιδίωμα του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) έχει ανιχνευθεί με τη χρήση ευαίσθητων μεθόδων PCR στο σπέρμα ενός σημαντικού ποσοστού ανδρών (14%) με χρόνια HCV λοίμωξη, βεβαίως σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα του ορού, εντούτοις κατά τη διαδικασία της

υπερφυγοκέντρωσης τα λαμβανόμενα κλάσματα σπέρματος ήταν HCV-RNA(-) και δεν οδήγησαν ούτε τις γυναίκες αλλά ούτε και τα νεογνά τους σε λοίμωξη, δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν την ασφάλεια του σπέρματος ανδρός με χρόνια HCV λοίμωξη σε ό,τι αφορά τη διασπορά της λοίμωξης στη σύντροφο και το κύημα [221]. Επίσης, ενώ το HCV-RNA είναι ανιχνεύσιμο στο ωοθυλακικό υγρό στη συντριπτική πλειονότητα (89%) των γυναικών με χρόνια HCV λοίμωξη, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες [222, 223], το ποσοστό αυτό μειώνεται σημαντικά (25%) στο υγρό γονιμοποίησης που λαμβάνεται κατά τη διακολπική ωοθηκική παρακέντηση για τη λήψη ωοκυττάρων, ενώ όλα τα δείγματα από το υλικό της εμβρυομεταφοράς που εξετάσθηκαν ήταν HCV-RNA (-), υποδηλώνοντας τα εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης από HCV οροθετικές μητέρες κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, συμπεράσματα τα οποία μέχρι σήμερα δεν έχουν πλήρως τεκμηριωθεί και τα οποία χρήζουν περαιτέρω ελέγχου. Επιπροσθέτως, στη βιβλιογραφία αναφέρονται ατυχηματικές περιπτώσεις μόλυνσης του καλλιεργητικού μέσου της εξωσωματικής γονιμοποίησης, όπου χρησιμοποιήθηκε πλάσμα HBV οροθετικού ασθενούς που οδήγησε σε λοίμωξη των μητέρων αλλά όχι και των νεογνών τους, η ανοσοπροφύλαξη των οποίων ήταν εξαιρετικά επιτυχής [223, 224] επισημαίνοντας με αυτόν τον τρόπο τη σημασία της αυστηρής τήρησης των κανόνων πρόληψης των λοιμώξεων στα συστήματα εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Φαίνεται λοιπόν ότι η επίτευξη σύλληψης και η ολοκλήρωση της κύησης και του τοκετού δεν αποτελούν ανέφικτα ή επικίνδυνα γεγονότα στη ζωή της γυναίκας με χρόνια ιογενή ηπατοπάθεια, αρκεί να υπάρχει η σωστή ενημέρωση του οικογενειακού περιβάλλοντος, η έγκαιρη και αποτελεσματική πρόληψη και προφύλαξη, όπου είναι εφικτή και η τακτική παρακολούθηση της γυναίκας σε οργανωμένο κέντρο με την αρμονική συνεργασία εξειδικευμένου προσωπικού διαφορετικών ειδικοτήτων. Μόνο

με αυτόν τον τρόπο θα αποφύγουμε την διάχυτη παραπληροφόρηση που πολλές φορές επικρατεί και πανικοβάλλει τον πληθυσμό, θα αντιμετωπίσουμε σωστά τις μέλλουσες μητέρες με ιογενή ηπατοπάθεια και θα αποτρέψουμε τη μάστιγα της περιγεννητικής μετάδοσης των λοιμώξεων αυτών, συμβάλλοντας με τον καλύτερο δυνατό τρόπο στους μελλοντικούς στόχους εκρίζωσης αυτών τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

7. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε ο βασικός τρόπος μετάδοσης της HBV λοίμωξης από τις οροθετικές μητέρες στα νεογνά τους, είναι η μετάδοση κατά την περιγεννητική περίοδο. Επιπρόσθετα σε ένα μικρό ποσοστό νεογνών που γεννιούνται από μητέρες με υψηλή μολυσματικότητα, ελλοχεύει ο κίνδυνος της ενδομήτριας-διαπλακουντιακής διασποράς της λοίμωξης, η οποία και καθιστά κάθε μορφή ανοσοπροφύλαξης μετά τον τοκετό, αναποτελεσματική. Η μορφή αυτή διασποράς αφορά κυρίως τα νεογνά που γεννιούνται από HBsAg (+)/HBeAg (+) μητέρες με πολύ υψηλά επίπεδα ιαμίας (HBV-DNA) στον ορό τους κατά την περιγεννητική περίοδο και συσχετίζεται με την λοίμωξη των ενδοθηλιακών και τροφοβλαστικών κυττάρων του πλακούντα και την παρουσία του HBV-DNA στο αίμα του ομφαλίου λώρου.

Με τη μελέτη αυτή αναμένεται να καθορισθούν:

1. Τα ποσοστά περιγεννητικής ή/και διαπλακουντιακής μετάδοσης του ιού σε νεογνά μητέρων με χρόνια HBV λοίμωξη στη χώρα μας, τα οποία υφίστανται την κλασσική μέθοδο ανοσοπροφύλαξης (ενεργητική και παθητική).
2. Η πιθανή επίδραση του είδους του τοκέτου (φυσιολογικός/ δια καισαρικής τομής) στην κάθετη μετάδοση της λοίμωξης.
3. Τα επίπεδα ιαμίας (HBV-DNA) των εγκύων γυναικών με HBeAg (-) χρόνια HBV λοίμωξη στη χώρα μας κατά την περιγεννητική περίοδο.
4. Η πιθανή συσχέτιση του HBV-DNA των επιτόκων κατά την περιγεννητική περίοδο με την κάθετη μετάδοση του HBV.

5. Η σημασία του ορολογικού και ιολογικού προφίλ του ομφαλοπλακουντιακού αίματος των HBsAg (+)/HBeAg (-) επιτόκων, της προσβολής του πλακουντιακού ιστού τους από τον HBV και η πιθανή συσχέτισή τους με την περιγεννητική μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B και την πιθανή αποτυχία του σχήματος της ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης των νεογνών τους.

8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το πρωτόκολλο της παρούσης μελέτης είναι σύμφωνο με τους κανόνες που θέσπισε η Διακήρυξη Ηθικής και Δεοντολογίας του Ελσίνκι. Επίσης, η Επιστημονική Επιτροπή και η Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» ενέκρινε την πραγματοποίηση της. Όλες οι υποψήφιες επίτοκες για να λάβουν μέρος στην μελέτη, ενημερώθηκαν ενδελεχώς και συμφώνησαν για πιθανή εισαγωγή τους σε αυτήν.

Στο χρονικό διάστημα από το Σεπτέμβριο του 2005 έως και το Σεπτέμβριο του 2007 στην Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Παν/μίου Αθηνών, στο Μαιευτήριο του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» προσήλθαν και γέννησαν 102 επίτοκες με χρόνια HBV λοίμωξη.

Οι επίτοκες για να εισαχθούν στην μελέτη δεν έπρεπε να έχουν καμία άλλη γνωστή νόσο, δεν έπρεπε να λαμβάνουν άλλα φάρμακα (εκτός φυλλικού, ασβεστίου, σιδήρου και άλλων συμπληρωμάτων) και δεν έπρεπε να λαμβάνουν ή να έχουν λάβει στο παρελθόν αγωγή για ηπατίτιδα Β.

Πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, οι επίτοκες ελέγχθηκαν κλινικά και υποβλήθηκαν σε πλήρη αιματολογικό (γενική αίματος, δικτυοερυθροκύτταρα), βιοχημικό (τρανσαμινάσες-SGOT/SGPT, GGT, ALP, χολερυθρίνη, ολικά λευκώματα, αλβουμίνη, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό, σάκχαρο, ηλεκτρολύτες, αμυλάση), αιμορραγικό (PT, PTT, ινωδογόνο), ορολογικό (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV) και ιολογικό έλεγχο (HBV-DNA, ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό με ευαίσθητη μέθοδο PCR). Γυναίκες με οποιαδήποτε συλλοίμωξη (HBV/HCV, HBV/HDV, HBV/HIV) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Στη συνέχεια παρακολουθούνταν κλινικά ανά 2 εβδομάδες μέχρι τον τοκετό κατά τη διάρκεια του οποίου επαναπροσδιορίστηκαν όλες οι παράμετροι που

αναφέρθηκαν στο βασικό έλεγχο, τόσο στο αίμα της επιτόκου όσο και σε αυτό του ομφάλιου λώρου. Ανάλογος έλεγχος διενεργήθηκε στο αίμα των νεογνών εντός του πρώτου και του τρίτου 24ωρου της ζωής τους καθώς και σε ηλικία 6,12 και 24 μηνών (σε όποια κρίθηκε αναγκαίο). Σημειώνεται ότι όλα τα νεογνά των οροθετικών μητέρων υποβλήθηκαν στην κλασσική ενεργητική (εμβόλιο) και παθητική (ανοσοσφαιρίνη) ανοσοπροφύλαξη εντός του πρώτου 24ωρου της ζωής τους, πρακτική η οποία ήδη εφαρμόζεται σε όλα τα νεογνά που οι μετέρες τους έχουν χρόνια HBV λοίμωξη.

Ελήφθησαν τμήματα του πλακούντα από όλες τις επίτοκες που συμμετείχαν στη μελέτη, παρασκευάστηκαν με φορμόλη, εμβαπτίστηκαν σε παραφίνη και τεμαχίστηκαν σε κομμάτια των 3-μm που ακολούθως μελετήθηκαν ανοσοϊστοχημικά για την παρουσία των αντιγόνων HBsAg και HBcAg του ιού της ηπατίτιδας B και έγινε έλεγχος για την παρουσία των πυρηνικών οξέων αυτού (HBV-DNA), με ευαίσθητη μέθοδο μοριακής ιολογίας (PCR).

Οι ορολογικοί δείκτες εξετάστηκαν με τις συνήθεις, εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους ενζυμικής ανοσομέτρησης (COBAS Amplicor II, Roche).

Το HBV-DNA του ορού μετρήθηκε με την χρησιμοποίηση μιας ευαίσθητης, εμπορικά διαθέσιμης μεθόδου ποσοτικού PCR μεγάλης ακρίβειας (Amplicor/Roche). Η ανίχνευση του HBV-DNA στον πλακουντιακό ιστό έγινε με real time PCR μέθοδο. Η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση των HBsAg και HBcAg έγινε με την εφαρμογή της Envision HRP μεθόδου. Το anti-HBs αντίσωμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού (Κλώνος 3E7) σε αραίωση 1:50, ενώ το anti-HBcAg ήταν πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού σε αραίωση 1:500.

Σαν θετικό control δείγμα ιστού χρησιμοποιήθηκε τμήμα ηπατικού ιστού ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα B που είχε ληφθεί με ηπατική βιοψία, ενώ σαν

αρνητικό control δείγμα ιστού χρησιμοποιήθηκε πλακουντιακός ιστός επιτόκου που δεν είχε μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBsAg οροαρνητική, HBeAg οροαρνητική, anti-HBe οροαρνητική, anti-HBc οροαρνητική, anti-HBs οροαρνητική).

Τελικά 50 επίτοκες και τα νεογνά τους κρίθηκε ότι πληρούσαν τα κριτήρια για να εισαχθούν στη μελέτη και υπεβλήθησαν στον προκαθορισμένο κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο.

Η στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με την βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS V11 (Chicago ILL). Η επί τοις εκατό συχνότητα υπολογίστηκε για όλες της μεταβλητές της μελέτης. Η σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών μεταξύ των επιτόκων με χρόνια ηπατίτιδα B και των υγιών μαρτύρων έγινε με την δοκιμασία Student's t-test για τις ποσοτικές παραμέτρους και με τη δοκιμασία χ^2 test για τις ποιοτικές. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση θεωρήθηκε όταν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p ήταν μικρότερο του 0.05 ($p < 0.05$).

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1. Αποτελέσματα από τη μελέτη νεογνών-βρεφών

Δεν ανιχνεύθηκε HBsAg, HBeAg, anti-HBs και HBV-DNA στον ορό κανενός από τα 50 νεογνά κατά το πρώτο 24ωρο της ζωής τους (πριν από το σχήμα της ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης) ενώ ανιχνεύθηκαν anti-HBe και anti-HBc στον ορό και των 50.

Τελικώς σε κανένα από τα 50 νεογνά δεν είχαμε αποτυχία του σχήματος ανοσοπροφύλαξης αφού και τα 50 σε κάποιο χρονικό σημείο έως τα 2 χρόνια της ζωής τους ήταν HBsAg(-), HBeAg (-), anti-HBe (-), anti-HBc (-), anti-HBs (+) και ταυτόχρονα HBV-DNA (-).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, στα 2 από τα 4 νεογνά (50%) που γεννήθηκαν από HBsAg (+)/HBeAg (+) μητέρες (οι οποίες τελικά εξαιρέθηκαν από τη μελέτη), παρατηρήθηκε αποτυχία του σχήματος ανοσοπροφύλαξης (HBsAg (+) και HBV-DNA (+) στον ορό τους στην ηλικία των 12 μηνών).

9.2. Τρόπος διεκπεραίωσης τοκετού

Οι 22 από τις 50 επίτοκες (44%) γέννησαν με καισαρική τομή και οι 28 (56%) δια της φυσιολογικής οδού.

9.3. Αποτελέσματα από τη μελέτη του ορού των επίτοκων

Κατά την περιγεννητική περίοδο δεν ανιχνεύτηκε στον ορό καμιάς επιτόκου το HBeAg. Και οι 50 επίτοκες δηλαδή, ήταν HBsAg (+)/HBeAg (-).

Στις 22 από τις 50 (44%) ανιχνεύτηκε ιικό φορτίο, ενώ στις υπόλοιπες 28 το HBV-DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο (<400 copies/ml, Amplicor/ Roche).

Τέσσερις από τις 22 είχαν υψηλό ιικό φορτίο (>10000 copies/ml).

9.4. Αποτελέσματα από τη μελέτη του ομφαλοπλακουντιακού αίματος

Το HBsAg ανιχνεύθηκε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα των 16 από τις 50 επιτόκους (32%), ενώ δεν ανιχνεύτηκε στις υπόλοιπες 34 (68%).

Καμία από τις 50 επιτόκους δεν εμφάνισε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα της τα HBeAg και το anti-HBs (0%), ενώ τα anti-HBe και anti-HBc ανιχνεύθηκαν στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα και των 50 επιτόκων (100%).

Καμία από τις 50 επιτόκους δεν εμφάνισε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα αναπαραγωγή του HBV [HBV-DNA (-)].

Από τη στατιστική ανάλυση αυτών των δεδομένων δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ιαιμίας των επιτόκων και της παρουσίας του αυστραλιανού αντιγόνου στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα τους ($p=0.761$).

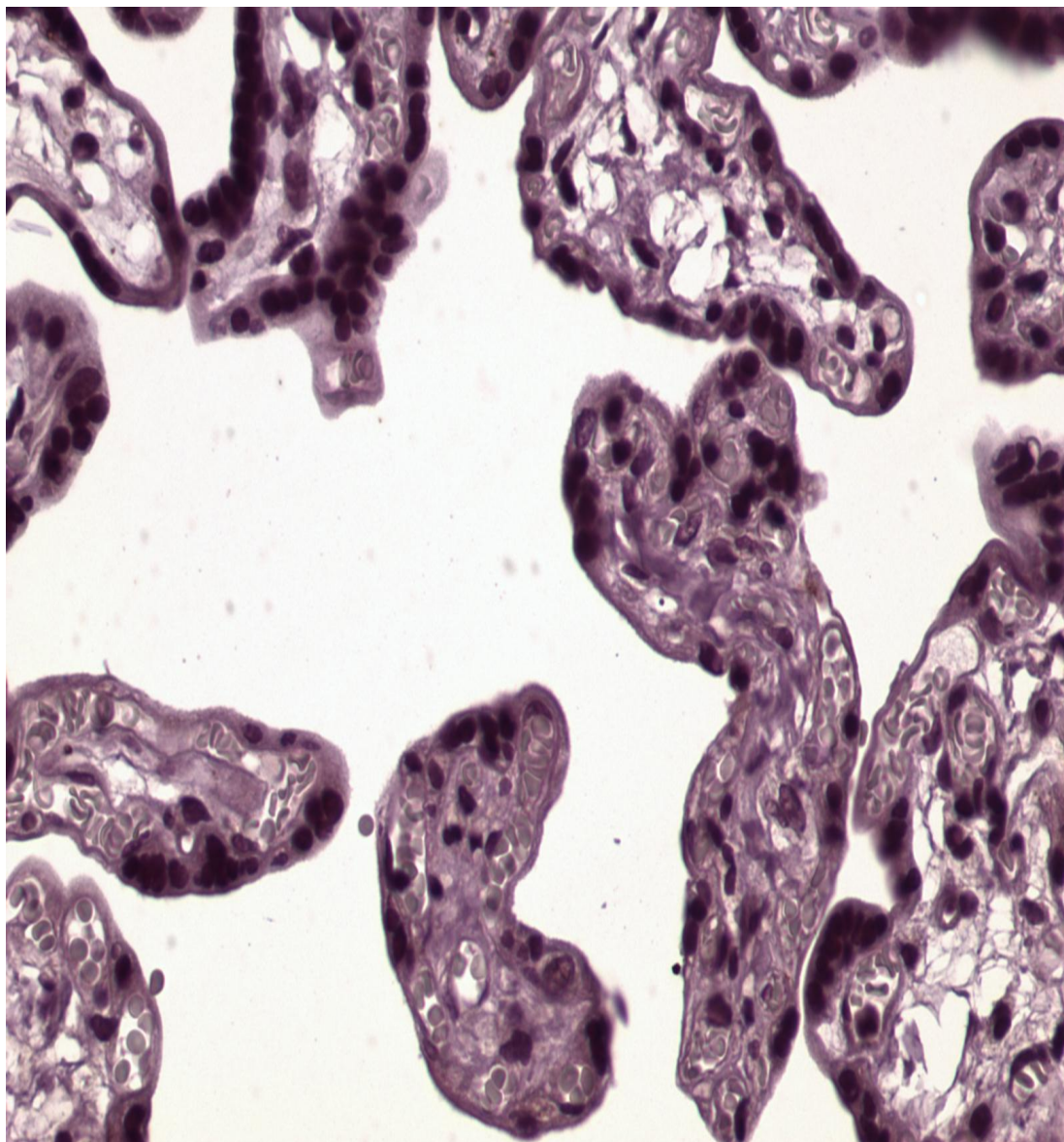
9.5. Αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημικής μελέτης του πλακουντιακού ιστού

Το αυστραλιανό αντιγόνο (HBsAg) δεν ανιχνεύθηκε στον πλακούντα καμίας επιτόκου ενώ το HBcAg ανιχνεύθηκε στον πλακούντα 16 επιτόκων (32%).

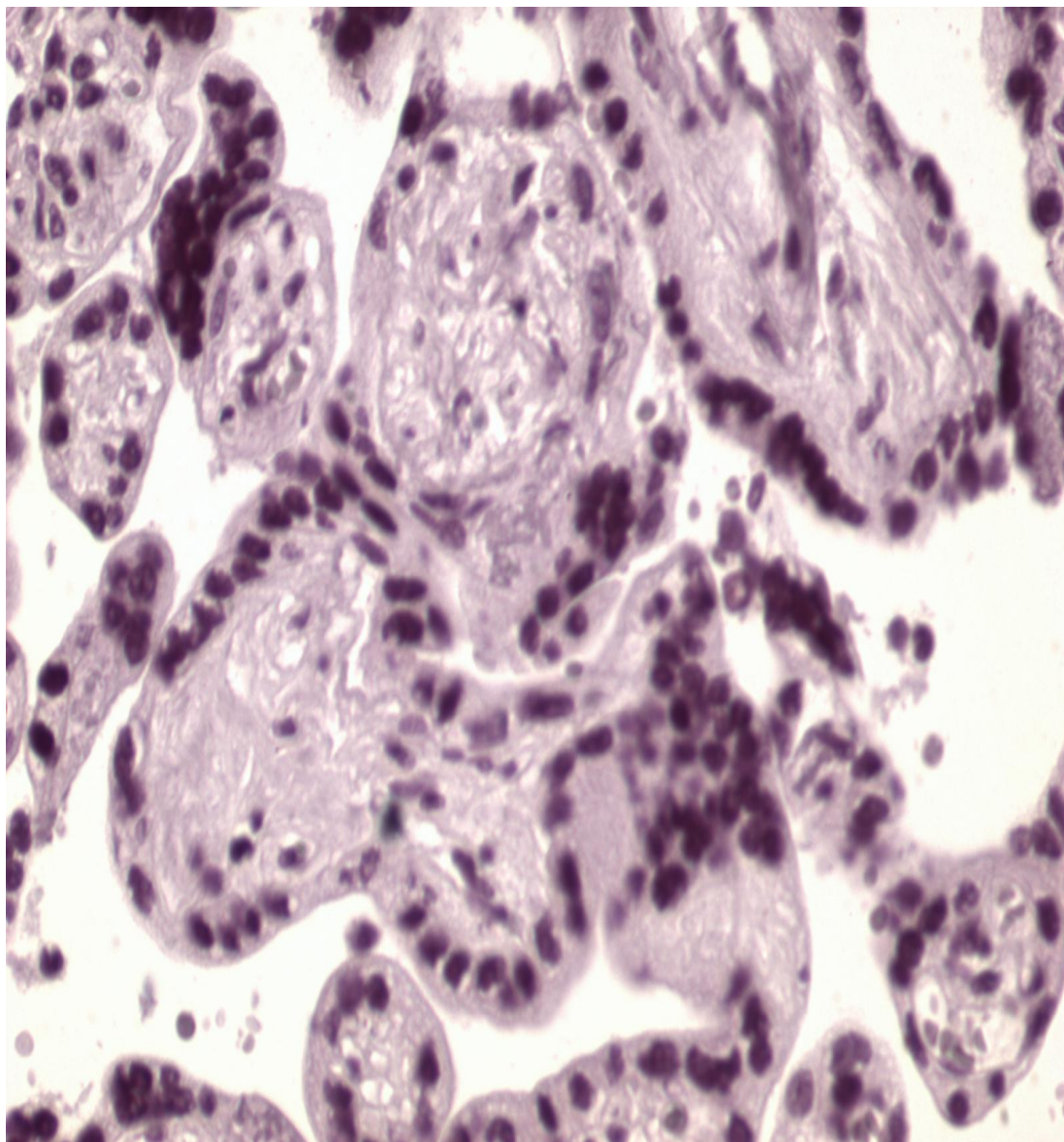
Η παρουσία του HBcAg στον πλακούντα δεν συσχετίστηκε με την ανίχνευση HBV-DNA στον ορό των επιτόκων [Πίνακας 1 και Εικόνες 8-16].

Πίνακας 1: Ιολογικά και ορολογικά δεδομένα που προκύπτουν από τη μελέτη του ορού των επιτόκων, του ομφαλοπλακουντιακού αίματος και την ανοσοϊστοχημική μελέτη των πλακουντιακών ιστών.

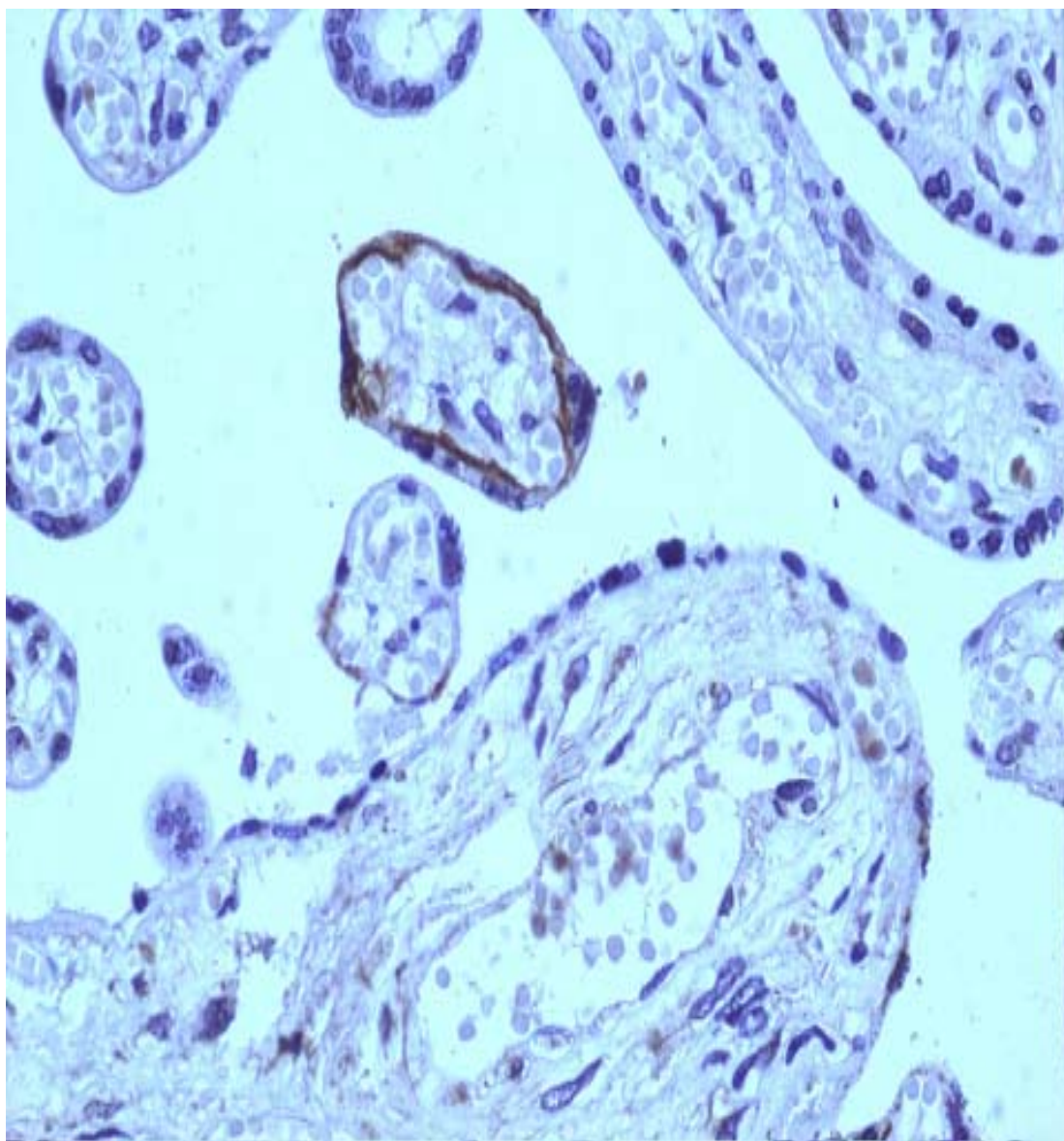
Δείγματα ορού επιτόκων (n = 50)	
HBV-DNA οροθετικό	22/50 (44%)
HBV-DNA οροαρνητικό	28/50 (56%)
Δείγματα ομφαλοπλακουντιακού αίματος (n = 50)	
HBsAg θετικά	16/50 (32%)
Anti-HBc θετικά	50/50 (100%)
Anti-HBe θετικά	50/50 (100%)
HBV-DNA θετικά	0/50 (0%)
Δείγματα πλακουντιακού ιστού (n = 50)	
HBsAg θετικά	0/50 (0%)
HBcAg θετικά	16/50 (32%)



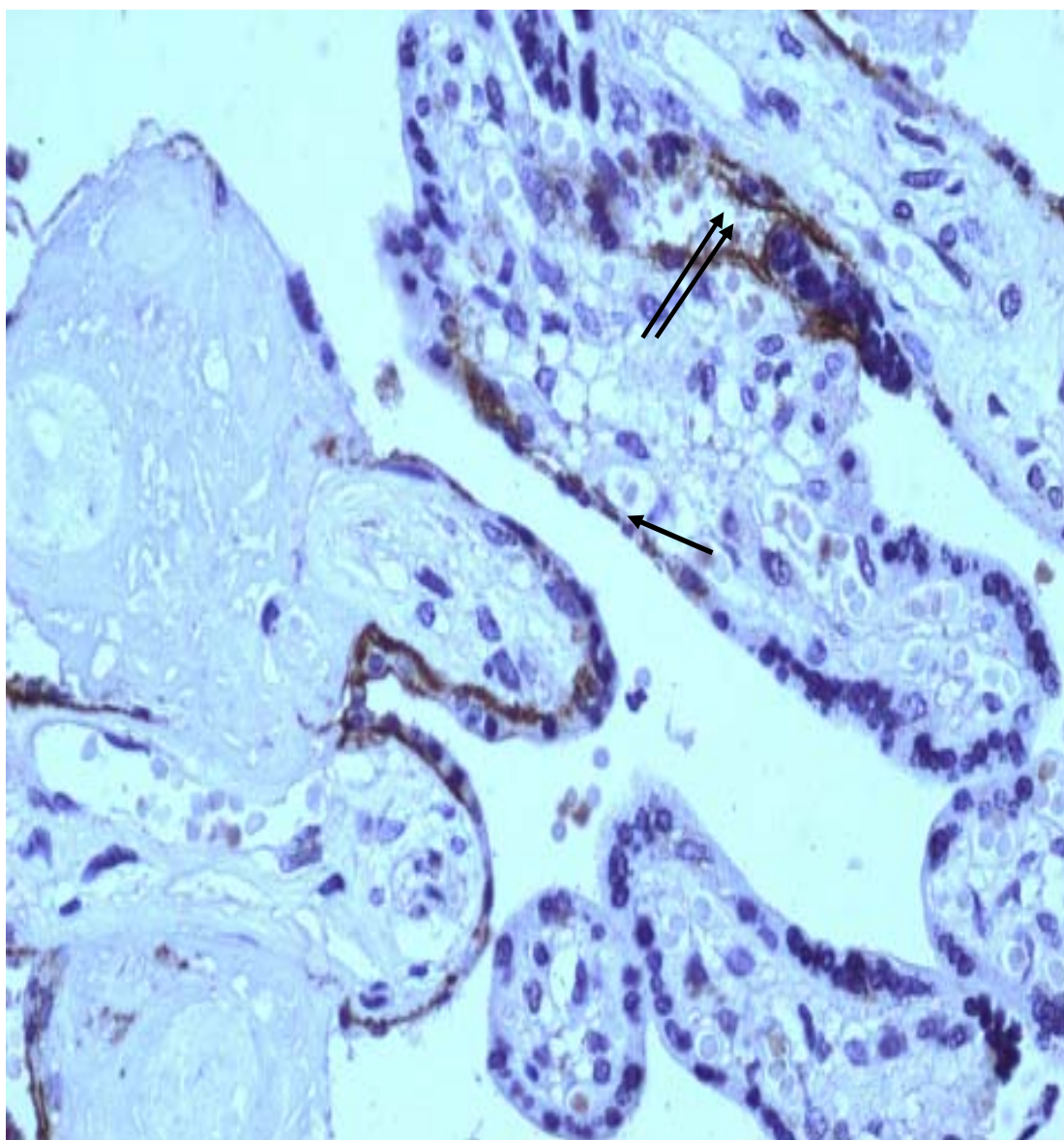
Εικόνα 8: Ανοσοϊστοχημική εικόνα τμήματος πλακουντιακού ιστού στο οποίο δεν ανιχνεύεται το HBsAg. Ο πλακούντας ανήκει σε HBsAg ορο-αρνητική/ HBcAg ορο-αρνητική επίτοκο (control group) [Envision HRP μέθοδος].



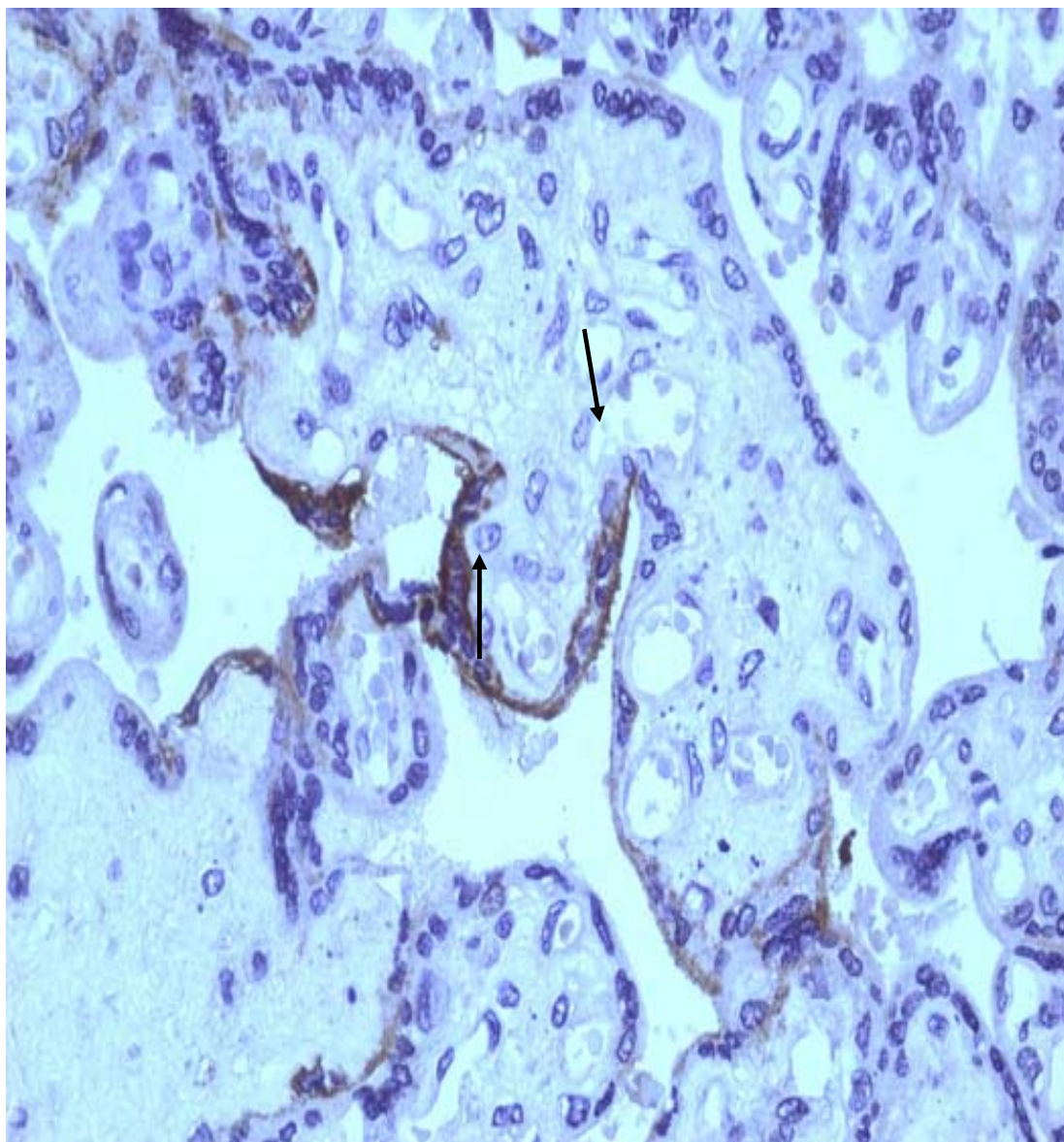
Εικόνα 9: Ανοσοϊστοχημική εικόνα τμήματος πλακουντιακού ιστού στο οποίο δεν ανιχνεύεται το HBcAg. Ο πλακούντας ανήκει σε HBsAg ορο-αρνητική/HBcAg ορο-αρνητική επίτοκο (control group), [Envision HRP μέθοδος].



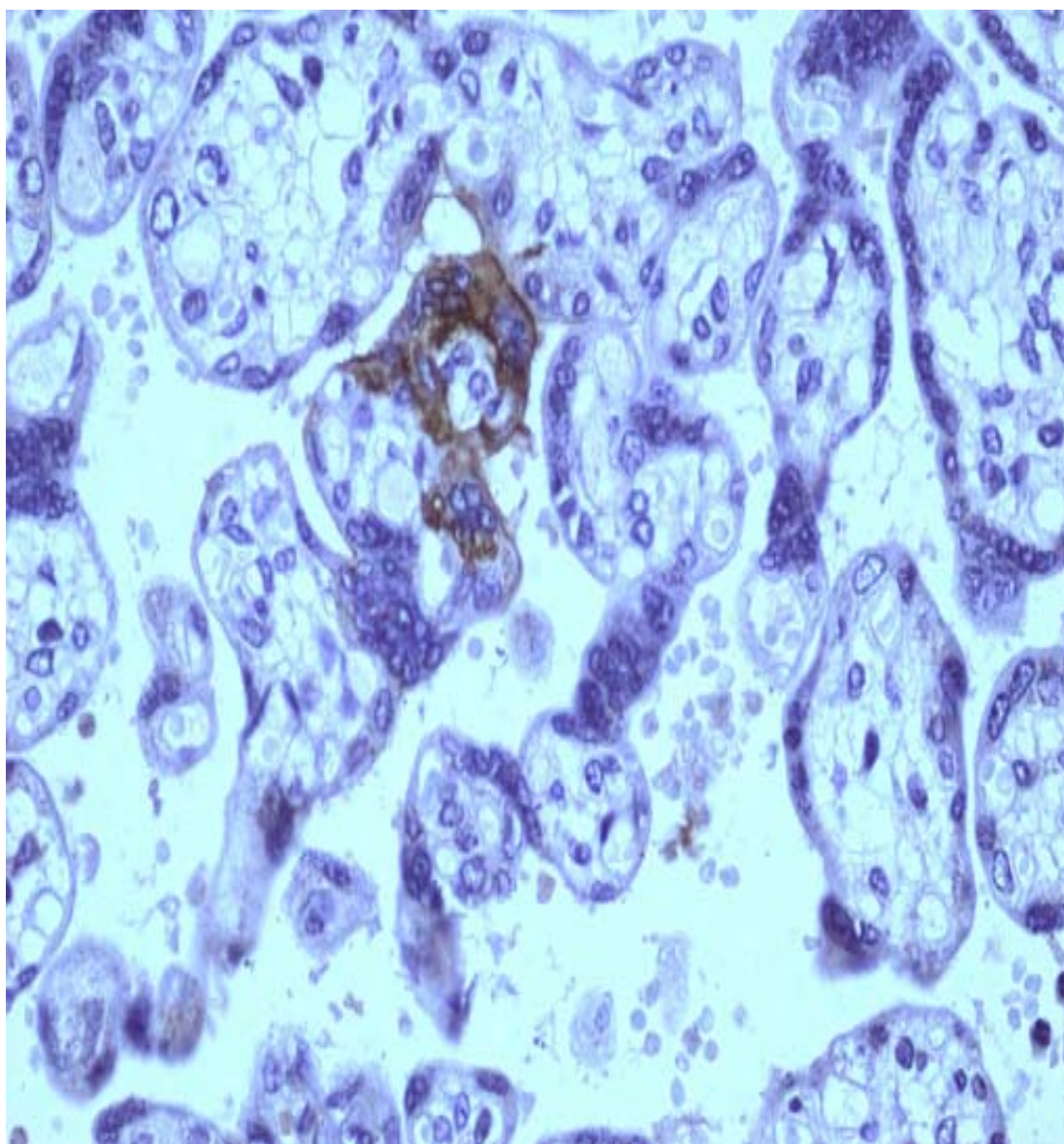
Εικόνα 10: Ανοσοϊστοχημική εικόνα υπομεμβρανικής HBc θετικότητας σε πλακουντιακό ιστό επιτόκου της μελέτης μας, [Envision HRP μέθοδος].



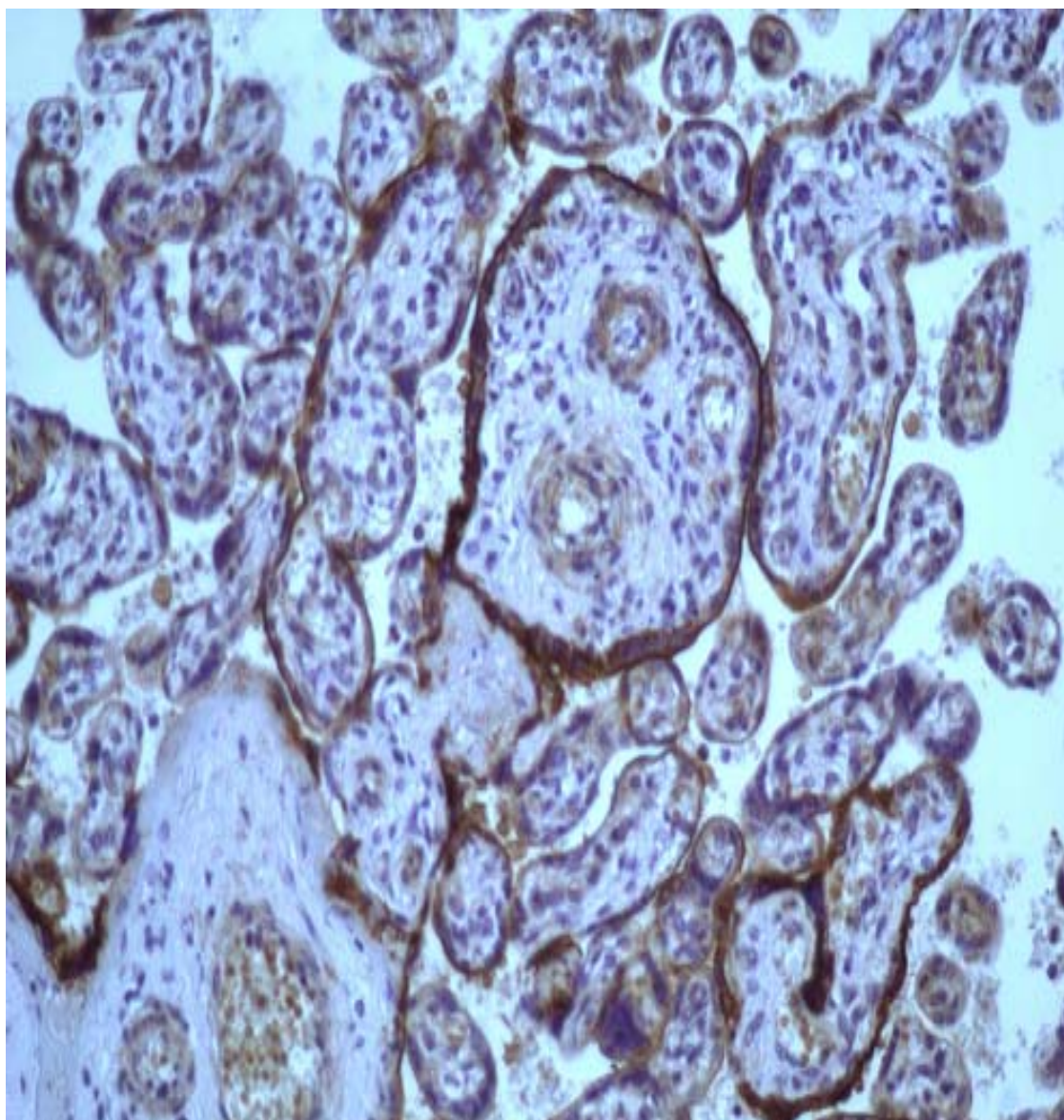
Εικόνα 11: Ανοσοϊστοχημική εικόνα HBc υποπυρηνικής θετικότητας κυτταροτροφοβλάστης (βέλος) και HBc θετικής συγκυτιοτροφοβλάστης (διπλό βέλος) πλακουντιακού ιστού επιτόκου της μελέτης μας [Envision HRP μέθοδος].



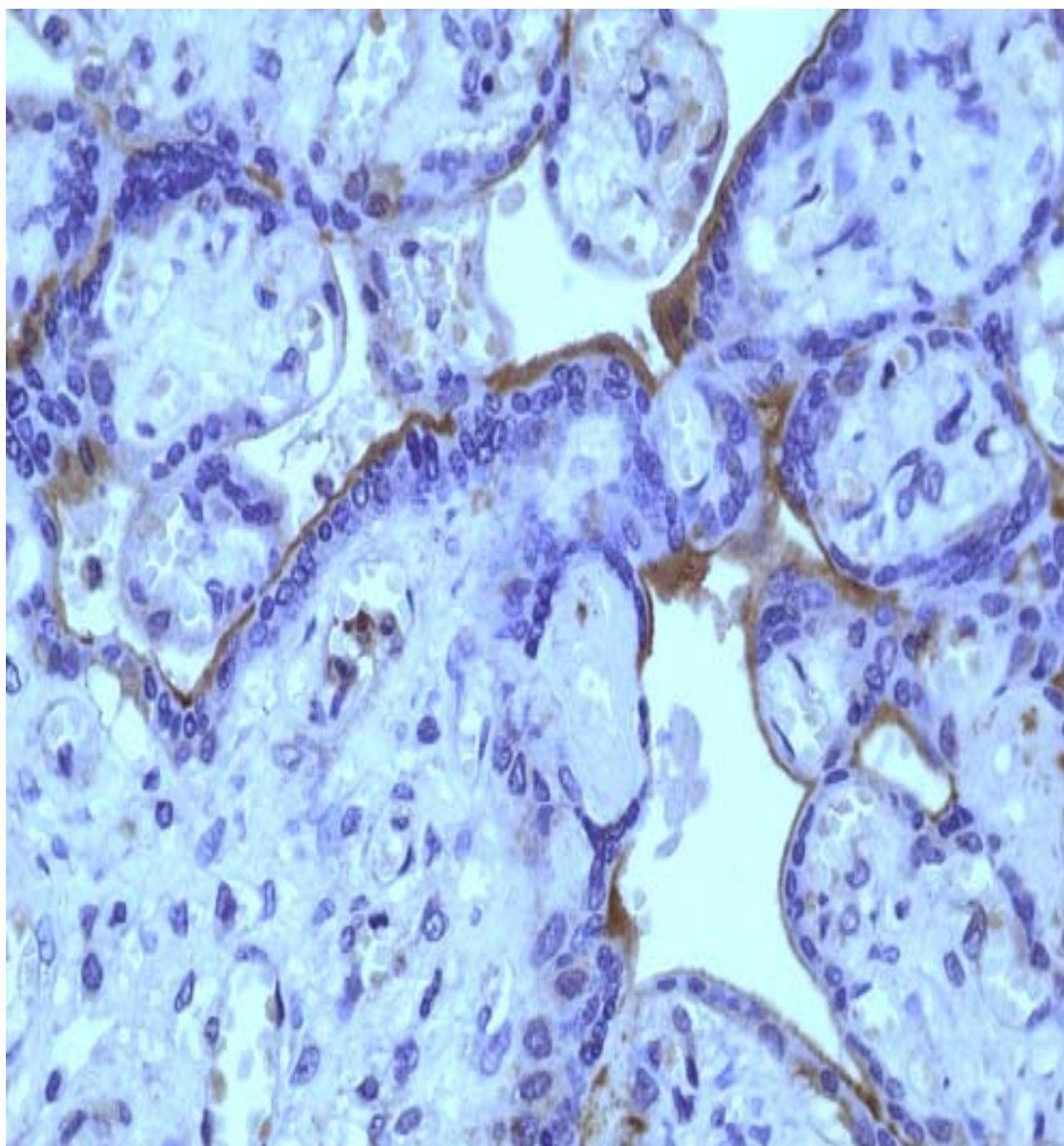
Εικόνα 12: Ανοσοϊστοχημική εικόνα HBe θετικότητας παρυφής και υποπυρηνικής κυτταροτροφοβλάστης πλακουντιακού ιστού επιτόκου της μελέτης μας [Envision HRP μέθοδος].



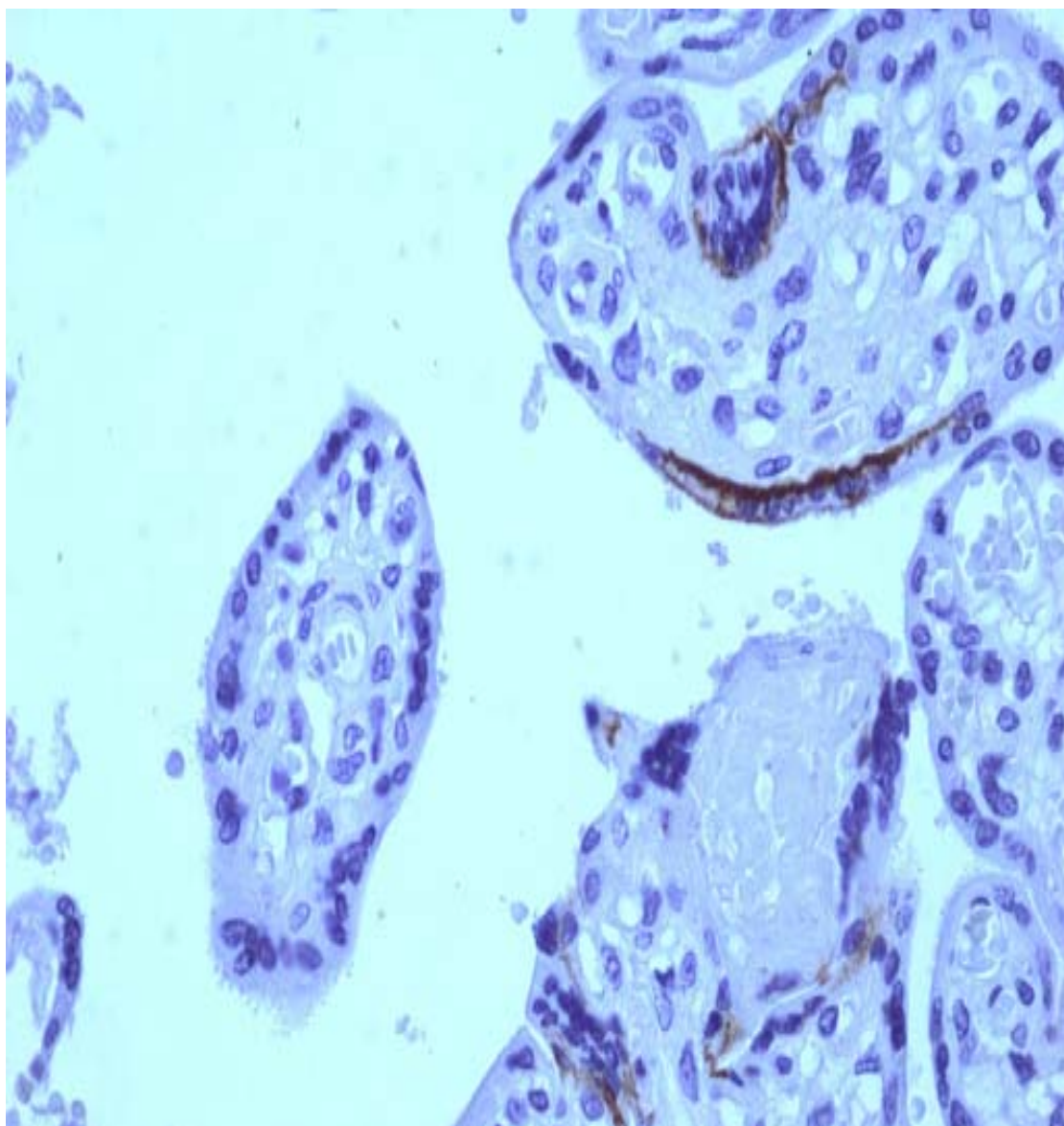
Εικόνα 13: Ανοσοϊστοχημική εικόνα HBe θετικής συγκυτιοτροφobλάστης πλακουντιακού ιστού επιτόκου της μελέτης μας [Envision HRP μέθοδος].



Εικόνα 14: Ανοσοϊστοχημική εικόνα έντονης έκφρασης HBe στην κυτταροτροφοβλάστη πολλών λαχνών του πλακουντιακού ιστού επιτόκου της μελέτης μας [Envision HRP μέθοδος].



Εικόνα 15: Ανοσοϊστοχημική εικόνα έντονης HBe έκφρασης στην παρυφή της κυτταροτροφοβλάστης του πλακουντιακού ιστού επιτόκου της μελέτης μας [Envision HRP μέθοδος].



Εικόνα 16: Ανοσοϊστοχημική εικόνα HBe θετικότητας υποπυρηνικά και στην παρυφή της κυτταροτροφοβλάστης πλακουντιακού ιστού επιτόκου της μελέτης μας [Envision HRP μέθοδος].

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κάθετη μετάδοση του HBV (από τη μητέρα στο έμβρυο) κατά την περιγεννητική περίοδο είναι ο κύριος τρόπος διασποράς του στα μέρη όπου ο ιός ενδημεί. Στα μέρη αυτά, η ενδομήτρια-διαπλακουντιακή μετάδοσή του είναι συχνή και έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία του εφαρμοζόμενου σχήματος ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης στα νεογνά και την εξάπλωση της HBV λοίμωξης [55, 56]. Στην Ελλάδα, η επίπτωση του HBV στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι σχετικά μικρή, αλλά εμφανίζεται αυξημένη στις μετανάστριες που ζουν και εργάζονται στη χώρα μας [21]. Η μεγάλη πλειοψηφία (>95%) των HBsAg οροθετικών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στη χώρα μας είναι HBeAg οροαρνητικές. Παρόλα αυτά, γύρω στο 1/3 των γυναικών αυτών εμφανίζουν υψηλή ή και πολύ υψηλή ιαιμία στον ορό τους κατά την περιγεννητική περίοδο [23], λόγω της προπυρηνικής μετάλλαξης (G1896A) στο γένωμα του HBV.

Τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το ιολογικό και το ορολογικό προφίλ του ομφαλοπλακουντιακού αίματος καθώς και την προσβολή του πλακούντα από τα αντιγόνα του HBV στις HBeAg οροαρνητικές επίτοκες που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β, είναι ανεπαρκή.

Από την ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι σε κανένα από τα 50 νεογνά δεν απέτυχε το σχήμα ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης και δε μεταδόθηκε περιγεννητικά ο HBV. Το ως άνω στοιχείο τεκμηριώθηκε αφού και τα 50 νεογνά, άλλα με τη συμπλήρωση του 2^{ου} έτους της ζωής τους άλλα νωρίτερα, εμφάνισαν το ακόλουθο ορολογικό και ιολογικό προφίλ: HBsAg (-), HBeAg (-), anti-HBe (-), anti-HBc (-), anti-HBs (+) και ταυτόχρονα HBV-DNA (-).

Επίσης, κανένα ρόλο στην πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης του HBV δεν έπαιξε στην παρούσα μελέτη, ο τρόπος διεκπεραίωσης του τοκετού (καισαρική τομή ή τοκετός δια της φυσιολογικής οδού).

Η ενδομήτρια μετάδοση του HBV είναι στενά συνδεδεμένη με την HBeAg οροθετικότητα των επιτόκων, με τα υψηλά επίπεδα ιαιμίας τους καθώς και με την προσβολή του πλακουντιακού ιστού τους από τον ιό της ηπατίτιδας B κυρίως μέσω της λοίμωξης των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών των λαχνών του πλακούντα [55, 56]. Είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι το HBeAg μπορεί να περάσει στον πλακούντα είτε μέσω πλακουντιακής διαφυγής, είτε μέσω της μεταφοράς του από <<κύτταρο σε κύτταρο>> του πλακούντα [55, 56]. Πιθανολογείται ότι η προσβολή του πλακούντα από το HBeAg παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην διαπλακουντιακή μετάδοση του HBV [55]. Αντίστοιχα, η απουσία της έκφρασης του HBeAg συσχετίζεται με σαφώς μικρότερο κίνδυνο για ενδομήτρια/διαπλακουντιακή μετάδοση του HBV και αυτό πιθανώς οφείλεται είτε στο χαμηλότερο τίτλο αναπαραγωγής του HBV (HBV-DNA) που συνήθως παρατηρείται συχνότερα στις HBeAg οροαρνητικές επίτοκες με χρόνια ηπατίτιδα B σε σχέση με τις HBeAg οροθετικές, είτε σε ανοσολογικές παραμέτρους που σχετίζονται με την απουσία του HBeAg.

Αναφορικά με τις 50 επίτοκες της παρούσας μελέτης ήταν όλες HBeAg οροαρνητικές χρόνιες φορείς του ιού της ηπατίτιδας B. Στον ορό 22 επιτόκων (44%) ανιχνεύθηκε ιϊκό φορτίο ενώ στον ορό 28 εξ αυτών (56%) το HBV-DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο (<400 copies/ml, Amplicor/Roche) κατά την περιγεννητική περίοδο. Τέσσερις από τις 22 HBV-DNA οροθετικές επίτοκες, είχαν υψηλό ιϊκό φορτίο (>10000 copies/ml). Ο τίτλος του HBV-DNA στον ορό των επιτόκων δε συσχετίστηκε με ενδομήτρια/διαπλακουντιακή μετάδοση του ιού ανεξάρτητα από την

παρουσία προπυρηνικής μετάλλαξης (G1896A) στο γένωμα του HBV, στο 44% των επιτόκων της μελέτης.

Δεκαέξι επίτοκες (32%), εμφάνισαν HBsAg(+) στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα τους ενώ τα HBeAg και anti-HBs δεν ανιχνεύτηκαν στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα καμιάς εξ αυτών. Στο σύνολο του ομφαλοπλακουντιακού αίματος των επιτόκων ανιχνεύτηκαν anti-HBe και anti-HBc. Από τη στατιστική ανάλυση αυτών των δεδομένων δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ιαιμίας των επιτόκων και της παρουσίας του αυστραλιανού αντιγόνου στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα τους ($p=0.761$). HBV-DNA δεν ανιχνεύτηκε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα καμιάς από τις 50 επιτόκους.

Ο πλακούντας των 50 επιτόκων εξετάστηκε για την ανίχνευση των HBsAg και HBcAg. Και οι 50 ήταν HBsAg (-) ενώ οι 16 (32%) ήταν HBcAg (+) ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ιαιμίας στον ορό των επιτόκων.

Η παρουσία του HBsAg στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα δεν συσχετίστηκε με το είδος του τοκετού ($p=0.559$) ή με τον υψηλό τίτλο HBV-DNA στον ορό των επιτόκων ($p=0.675$). Επίσης, ο τρόπος τοκετού δεν φαίνεται να σχετίζεται με τα αντισώματα του HBV στον πλακούντα.

Αξίζει να τονισθεί ότι στα δύο από τα τέσσερα νεογνά που γεννήθηκαν από HBsAg (+)/HBeAg (+) επίτοκες οι οποίες εξαιρέθηκαν από την μελέτη, επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά περιγεννητική μετάδοση του HBV [HBsAg (+)/HBV-DNA (+) στον 12^ο μήνα της ζωής τους].

Το HBsAg λοιπόν, μπορεί να περάσει τον πλακουντιακό φραγμό όπως συνέβη στο ένα τρίτο (1/3) περίπου των HBsAg (+)/HBeAg (-) επιτόκων της παρούσης μελέτης ανεξάρτητα από τον τίτλο του HBV-DNA στον ορό τους, τον τρόπο του τοκετού ή την ανίχνευση του HBV στον πλακούντα τους. Η κλινική συσχέτιση αυτού

του γεγονότος με την ενδομήτρια/διαπλακουντιακή μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β και την αποτυχία του σχήματος της ενεργητικής και παθητικής ανοσοπροφύλαξης των νεογνών δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική.

Συνοψίζοντας, από τη διεθνή βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι στις περιπτώσεις κατά τις οποίες ανιχνεύονται τα HBsAg και HBV-DNA στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα, ο πλακούντας μολύνεται από τα αντισώματα του HBV και ταυτόχρονα ανιχνεύεται σε αυτόν αναπαραγωγή του ιού [HBV-DNA (+)], αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα αποτυχίας του εφαρμοζόμενου σχήματος ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης στα νεογνά. Στον αντίποδα, στην παρούσα μελέτη παρά το γεγονός ότι στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα περίπου του ενός τρίτου των επιτόκων ανιχνεύτηκε το HBsAg δεν ανιχνεύτηκε HBV-DNA, ούτε τα HBsAg και HBV-DNA στον πλακουντιακό ιστό τους και έτσι τελικά δεν συνέβη ενδομήτρια ή διαπλακουντιακή μετάδοση του HBV σε κανένα νεογνό.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1) Σε κανένα από τα νεογνά που γεννήθηκαν από τις HBsAg (+)/HBeAg (-) μητέρες που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε αποτυχία του σχήματος ενεργητικής και παθητικής ανοσοπροφύλαξης, δεν πραγματοποιήθηκε δηλαδή περιγεννητική μετάδοση του HBV. Επίσης, σε καμία από τις επιτόκους που συμμετείχαν στη μελέτη δεν διαπιστώθηκε διαπλακουντιακή μετάδοση του HBV.

2) Ο τρόπος περάτωσης του τοκετού (καισαρική τομή ή τοκετός δια της φυσιολογικής οδού) δε φαίνεται να έχει καμία επίδραση στην περιγεννητική μετάδοση του HBV.

3) Στον ορό 22 επιτόκων (44%) ανιχνεύθηκε ιικό φορτίο ενώ στον ορό των υπολοίπων 28 (56%), το HBV-DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο (<400 copies/ml, Amplicor/Roche) κατά την περιγεννητική περίοδο. Τέσσερις από τις 22 είχαν υψηλό ιικό φορτίο (>10000 copies/ml).

4) Ο τίτλος του HBV-DNA στον ορό των HBsAg (+)/HBeAg (-) επιτόκων κατά την περιγεννητική περίοδο δε φαίνεται να σχετίζεται με την κάθετη μετάδοση του HBV. Μόνο στην περίπτωση που ο υψηλός τίτλος HBV-DNA συνοδεύεται από HBeAg οροθετικότητα της επιτόκου, αυξάνεται η πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης αυτού.

5) Δεν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ της ιαιμίας των επιτόκων και της παρουσίας του αυστραλιανού αντιγόνου στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα τους

($p=0.761$). Η παρουσία του HBsAg στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα δε συσχετίστηκε με το είδος του τοκετού ($p=0.559$) ή με τον υψηλό τίτλο HBV-DNA στον ορό των επιτόκων ($p=0.675$). Μόνο όταν η παρουσία του αυστραλιανού αντιγόνου στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα συνοδεύεται από HBV-DNA (+) φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης του HBV. Στην παρούσα μελέτη, HBV-DNA δεν ανιχνεύτηκε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα καμιάς από τις επιτόκους. Το HBsAg μπορεί να περάσει τον πλακουντιακό φραγμό και να ανιχνευτεί στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα, περίπου στο ένα τρίτο των HBsAg (+)/HBeAg (-) επιτόκων ανεξάρτητα από τον τίτλο του HBV-DNA στον ορό τους, τον τρόπο του τοκετού ή την ανίχνευση του HBV στον πλακούντα τους. Τα HBsAg και HBV-DNA δεν πέρασαν στον πλακούντα καμιάς από τις HBsAg (+)/HBeAg (-) επιτόκους της μελέτης αυτής. Το HBcAg ανιχνεύτηκε ανοσοϊστοχημικά στον πλακουντιακό ιστό 16 επιτόκων. Η κλινική συσχέτιση της προσβολής του πλακούντα μόνο από το HBcAg και όχι από τα HBsAg και HBV-DNA, με την ενδομήτρια/διαπλακουντιακή μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β και την αποτυχία του σχήματος της ενεργητικής και παθητικής ανοσοπροφύλαξης των νεογνών, δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική.

12.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κάθετη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β κατά την περιγεννητική περίοδο αποτελεί την κύρια αιτία μετάδοσης του HBV σε ενδημικές περιοχές. Σε χώρες με μεγάλη επίπτωση της ηπατίτιδας Β, η ενδομήτρια/διαπλακουντιακή μετάδοση πραγματοποιείται σε ένα σημαντικό ποσοστό και είναι η κύρια αιτία αποτυχίας του σχήματος ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης και εξάπλωσης της λοίμωξης.

Στη χώρα μας, η επίπτωση του αυστραλιανού αντιγόνου στις Ελληνίδες γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία είναι πολύ χαμηλή, εμφανίζεται όμως σημαντικά υψηλότερη στις αλλοδαπές που ζουν και εργάζονται στη χώρα μας. Η μεγάλη πλειοψηφία των HBsAg οροθετικών γυναικών στη χώρα μας (>95%) είναι HBeAg οροαρνητικές. Ωστόσο, το ένα τρίτο από αυτές εμφανίζει στον ορό του υψηλό τίτλο HBV-DNA γεγονός που ερμηνεύεται από την ύπαρξη προ-πυρηνικής μετάλλαξης (G1896A) στο γένωμα του HBV.

Σκοπός της μελέτης:

Με την παρούσα μελέτη, αναμένετο να καθοριστούν:

α) Τα ποσοστά περιγεννητικής ή/και διαπλακουντιακής μετάδοσης του ιού σε νεογνά οι μητέρες των οποίων πάσχουν από χρόνια HBV λοίμωξη στη χώρα μας, τα οποία υφίστανται την κλασική μέθοδο ανοσοπροφύλαξης (ενεργητική και παθητική).

β) Η πιθανή επίδραση του τρόπου μαιεύσης στην κάθετη μετάδοση της λοίμωξης.

γ) Τα επίπεδα ιαμίας (HBV-DNA) των εγκύων γυναικών με HBeAg οροαρνητική χρόνια HBV λοίμωξη στη χώρα μας κατά την περιγεννητική περίοδο και η πιθανή συσχέτισή τους με την κάθετη μετάδοση του HBV.

δ) Η σημασία του ορολογικού και ιολογικού προφίλ του ομφαλοπλακουντιακού αίματος των HBsAg οροθετικών/HBeAg οροαρνητικών επιτόκων, της προσβολής του πλακουντιακού ιστού τους από τον HBV και η πιθανή συσχέτισή τους με την περιγεννητική μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B και την πιθανή αποτυχία του σχήματος της ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης των νεογνών.

Ασθενείς και μέθοδος:

Μελετήθηκαν ορολογικά και ιολογικά πενήντα HBsAg οροθετικές/ HBeAg οροαρνητικές επίτοκες και τα νεογνά τους.

Ελήφθη δείγμα ομφαλοπλακουντιακού αίματος κατά τη διάρκεια του τοκετού από όλες τις επίτοκες και μελετήθηκε ορολογικά και ιολογικά για τον HBV.

Επίσης ελήφθη δείγμα αίματος από τα νεογνά το 1^ο και 3^ο 24ωρο της ζωής τους και εξετάστηκε ιολογικώς.

Τέλος, ελήφθη τμήμα του πλακούντα μετά το πέρας του τοκετού και εξετάστηκε για την παρουσία του HBsAg και HBcAg με την Envision HRP ανοσοϊστοχημική μέθοδο.

Έγινε επανεκτίμηση του ιολογικού προφίλ του ορού των νεογνών στην ηλικία των 6, των 12 και των 24 μηνών (σε όσα κρίθηκε αναγκαίο). Για την τεκμηρίωση πιθανής περιγεννητικής μετάδοσης του HBV εξετάστηκε δείγμα αίματος των νεογνών σε ηλικία 6, 12 και 24 μηνών για την ανίχνευση ιικού φορτίου (HBV-DNA).

Αποτελέσματα:

Και τα 50 νεογνά που εξετάστηκαν το 1^ο και το 3^ο 24ωρο της ζωής τους ήταν HBV-DNA (-) και σε κανένα από αυτά δεν μεταδόθηκε ο HBV.

Εικοσιδύο από τις 50 επίτοκες (44%) γέννησαν με Καισαρική τομή και 28 (56%) δια της φυσιολογικής οδού.

Στον ορό 22 επιτόκων (44%) ανιχνεύθηκε ιικό φορτίο, ενώ στον ορό 28 από αυτές (56%) το HBV-DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο (<400 copies/ml, Amplicor/Roche) κατά την περιγεννητική περίοδο. Τέσσερις από τις 22 είχαν υψηλό ιικό φορτίο (>10000 copies/ml).

Δεκαέξι επίτοκες (32%) εμφάνισαν το HBsAg στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα τους, ενώ το HBeAg και το anti-HBs δεν ανιχνεύτηκε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα καμιάς επιτόκου. Στο σύνολο του ομφαλοπλακουντιακού αίματος των επιτόκων αναχνεύτηκαν τα anti-HBe και anti-HBc.

HBV-DNA δεν ανιχνεύτηκε στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα καμιάς από τις 50 επιτόκους.

Στον πλακούντα καμιάς επιτόκου δεν ανιχνεύτηκε το HBsAg, ενώ σε 16 πλακούντες (32%) ανιχνεύτηκε το HBeAg, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι ιαιμίας στον ορό τους.

Συμπεράσματα:

α) Σε κανένα νεογνό δεν παρατηρήθηκε περιγεννητική ή διαπλακουντιακή μετάδοση του HBV.

β) Καμία επίδραση δε φάνηκε να έχει ο τρόπος περάτωσης του τοκετού (καισαρική τομή ή τοκετός δια της φυσιολογικής οδού) στην περιγεννητική μετάδοση του HBV.

γ) Ο τίτλος του HBV-DNA στον ορό των HBsAg οροθετικών/HBeAg οροαρνητικών επιτόκων κατά την περιγεννητική περίοδο δε φαίνεται να σχετίζεται με την κάθετη μετάδοση του HBV. Μόνο στην περίπτωση που ο υψηλός τίτλος HBV-DNA συνοδεύεται από HBeAg οροθετικότητα της επιτόκου αυξάνεται η πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης αυτού.

δ) Δεν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ της ιαιμίας των επιτόκων και της παρουσίας του αυστραλιανού αντιγόνου στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα τους. Επίσης, η κλινική συσχέτιση της προσβολής του πλακούντα μόνο από το HBcAg και όχι από τα HBsAg και HBV-DNA με την ενδομήτρια/διαπλακουντιακή μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β και την αποτυχία του σχήματος της ενεργητικής και παθητικής ανοσοπροφύλαξης των νεογνών δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική.

13. SUMMARY

SUMMARY

Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) infection during the perinatal period is the major cause of HBV transmission in endemic countries. In countries with high HBV prevalence, intrauterine/transplacental transmission is observed in a significant proportion of pregnancies, resulting in passive-active immunoprophylaxis failure and dissemination of the HBV infection. In Greece, the overall seroprevalence of HBsAg positivity among women of reproductive age is relatively low, but is higher among immigrants who live and work in our country. A vast majority of HBsAg-positive women in our country (95%) are HBeAg negative. Despite that, about a third of them exhibits high or even extremely high viral load during the perinatal period, mainly due to a precore mutation (G1896A) of the HBV genome.

Aim of thesis:

- to investigate the possibility of intrauterine-transplacental transmission of HBV from viremic, HBeAg-negative chronic HBV infected pregnant women, to their infants, in our country.

- to investigate the correlation of the mode of delivery with the intrauterine-transplacental transmission of HBV.

- to investigate the correlation between the levels of serum HBV-DNA of HBsAg (+)/HBeAg (-) mothers during the perinatal period and the possibility of intrauterine-transplacental transmission of HBV.

- to evaluate the serological and virological profiles of HBV infection in cord blood samples obtained from HBeAg-negative chronic HBV-infected women, at

delivery and to investigate their relationship with the clinical outcome (possible transmission of HBV) in neonates receiving the currently approved passive-active immunoprophylaxis schedule.

Materials and methods:

Fifty HBsAg (+)/HBcAg (-) pregnant and their neonates were evaluated for HBV serologically and virologically.

Cord blood was obtained at the time of delivery and was evaluated serologically and virologically.

Serum samples were collected from all the neonates (at the first day of life, before the initiation of the immunoprophylaxis schedule, and at the third day of life) for virological evaluation.

Moreover, immunohistochemical staining of the placental tissues, obtained after the delivery, for HBsAg and HBcAg was performed using the Envision HRP immunohistochemical method.

Serological re-evaluation of the infants was performed at the age of 6,12 and 24 months (when was necessary). Transmission of HBV infection to neonates was confirmed by detectable HBV-DNA in their serum and/or serum HBsAg positivity at the age of 6,12 and 24 months.

Results:

All 50 neonates evaluated at days 1 and 3 after birth were HBV-DNA negative, and HBV transmission was not observed in any of them.

Twenty-two women (44%) had caesarean sections and 28 (56%) had natural deliveries.

Twenty-two women (44%) exhibited detectable serum HBV-DNA, while in 28 (56%), serum HBV-DNA was undetectable (< 400 copies/ml, Amplicor/Roche) at the perinatal period. Four of 22 (18.2%) HBV-DNA-positive women had high viral load, defined as HBV-DNA $> 10,000$ copies/ml.

Sixteen women (32%) exhibited HBsAg positivity in the cord blood, whereas all the cord blood samples evaluated were HBeAg negative, anti-HBe positive, anti-HBc positive and anti-HBs negative.

In all of them, staining for HBsAg was negative, whereas 16 (32%) were weakly positive for HBcAg, irrespective of the presence or absence of viremia or the maternal viral load.

Conclusion:

Transplacental transmission of HBV infection from viremic HBeAg-negative chronic HBV-infected pregnant women to their infants seems to be an infrequent phenomenon and this probably results in the extremely low rates of passive-active immunoprophylaxis failure and breakthrough HBV infections, observed in our country.

The mode of delivery seems to be incorrelacted with the vertical transmission of HBV.

The correlation between the levels of serum HBV-DNA of HBsAg (+)/HBeAg (-) mothers during the perinatal period and the possibility of intrauterine-transplacental transmission of HBV seems not to exist.

HBsAg can be transferred through the placental barrier, as with other proteins, in about one third of HBeAg-negative chronic HBV-infected pregnant women, irrespective of the maternal viral load, the mode of delivery or the placenta HBV pathology. The clinical impact of this phenomenon on the intrauterine-transplacental or perinatal transmission of HBV infection and/or passive-active immunoprophylaxis failure does not seem to be important.

14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κοσκίνας Ι.Σ. *Χρόνια Ηπατίτιδα Β*. Ιατρικό Βήμα: Νοέμβριος, Δεκέμβριος, Ιανουάριος 2007.
2. Lok AS. *Chronic hepatitis B*. N Engl J Med. 2002 May 30;346(22):1682-3.
3. Gust ID. *Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia*. Gut. 1996;38 Suppl 2:S18-23. Review
4. Chen CJ, Wang LY, Yu MW. *Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region*. J Gastroenterol Hepatol. 2000 May;15 Suppl:E3-6.
5. WHO Global *Tuberculosis Control* WHO Report 2000, Geneva, Switzerland.
6. Lavanchy D. *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures*. J Viral Hepat. 2004 Mar;11(2):97-107. Review.
7. Steinke DT, Weston TL, Morris AD et al: *Epidemiology and economic burden of viral hepatitis: an observational population based study*. Gut. 2002 Jan;50(1):100-5.
8. Butler JR, Pianko S, Korda RJ et al: *The direct cost of managing patients with chronic hepatitis B infection in Australia*. J Clin Gastroenterol. 2004 Nov-Dec;38(10 Suppl 3):S187-92.
9. Papaevangelou G. *Current combined vaccines with hepatitis B*. Vaccine. 1998 Nov;16 Suppl:S69-72. Review
10. Stamouli M, Gizaris V, Totos G, Papaevangelou G. *Decline of hepatitis B infection in Greece*. Eur J Epidemiol. 1999 May;15(5):447-9.
11. Kyriakis KP, Foudoulaki LE, Papoulia EI, Sofroniadou KE. *Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996*. Transfus Med. 2000 Sep;10(3):175-80.
12. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E et al: *Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5- year study*. J Viral Hepat. 1999 May;6(3):243-8.
13. Lionis C, Frangoulis E, Koulentakis M, Biziagos E, Kouroumalis E. *Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of a rural area of Crete, Greece*. Eur J Epidemiol. 1997 Jun;13(4):417-20.
14. Koulentaki M, Ergazaki M, Moschandrea J et al: *Prevalence of hepatitis B and C markers in high-risk hospitalised patients in Crete: a five-year observational study*. BMC Public Health. 2001;1:17. Epub 2001 Dec 21.

15. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G et al: ***Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece.*** Eur J Epidemiol. 2003;18(6):551-7.
16. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV: ***Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece.*** Transfusion. 2001 May;41(5):652-8.
17. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. ***Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses.*** Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 Jun;7(6):553-8.
18. Roussos A, Goritsas C, Pappas T, Spanaki M, Papadaki P, Ferti A. ***Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens.*** World J Gastroenterol. 2003 May;9(5):993-5
19. Skliros E, Lionis C, Foudoulaki L, Sotiropoulos A, Kouroumalis E, Spandidos D. ***Hepatitis B and C markers in a Kurdish refugee camp in Greece.*** J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jul;16(7):839-40.
20. Papoutselis K et al: ***Epidemiology of hepatitis B and C in Greece.***World J. GE 2003
21. Elefsiniotis IS, Glynou I, Zorou I et al: ***Surveillance for hepatitis B virus infection in pregnant women in Greece shows high rates of chronic infection among immigrants and low vaccination-induced protection rates: preliminary results of a single center study.*** Euro Surveill. 2009 Mar 5;14(9):5-7.
22. Malamitsi A et al: ***Epidemiology of hepatitis B and C in Greece.*** Eur. J. Epidemiol 1996
23. Elefsiniotis IS, Glynou I, Magaziotou I et al: ***HBeAg negative serological status and low viral replication levels characterize chronic hepatitis B virus-infected women at reproductive age in Greece: a one-year prospective single center study.*** World J Gastroenterol. 2005 Aug 21;11(31):4879-82.
24. Malliori M, Sypsa V, Psychogiou M et al: ***A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons.*** Addiction. 1998 Feb;93(2):243-51.
25. Giotakos O, Bourtsoukli P, Paraskeyopoulou T et al: ***Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B and hepatitis C in a forensic population of rapists and child molesters.*** Epidemiol Infect. 2003 Jun;130(3):497-500.
26. Papaevangelou G, Róumeliotou A, Chatziminias M et al: ***Epidemiological characteristics of hepatitis B virus infection in Cyprus.*** Eur J Epidemiol. 1988 Jun;4(2):150-3.

27. Elefsiniotis IS, Hero B, Mariolis A et al: ***Serological profile of HBV infection and liver histopathology among injecting drug users with chronic HCV infection in Greece.*** Eur J Intern Med. 2005 Nov;16(7):496-500.
28. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. ***Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours.*** Br J Cancer. 1999 Sep;81(1):69-74.
29. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos EV. ***Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: low incidence of HCV infection.*** Eur J Epidemiol. 1996 Feb;12(1):21-5.
30. Soriano V et al: ***Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations.*** J Viral Hepat. 2004 Jan;11(1):2-17. Review.
31. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangelis S, Gialeraki A, Kordossis T. ***The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients.*** J Infect. 2000 Mar;40(2):127-31.
32. Elefsiniotis IS, Mpotsi C, Paparizos V, Pantazis KD. ***Long-term follow-up of HIV/HBV coinfecting patients from a Greek center.*** J Clin Virol. 2004 Jul;30(3):280-1.
33. Kaklamani E, Kyriakidou A, Trichopoulos D, Papoutsakis G, Koumandaki I, Karalis D. ***Hepatitis B serology in Greek prostitutes: significance of the different serum markers.*** J Hyg (Lond). 1980 Apr;84(2):257-61.
34. Tsakris A, Kyriakis KP, Chryssou S, Papoutsakis G. ***Seroprevalence of hepatitis B markers among female and transsexual sex workers in Athens, Greece.*** Genitourin Med. 1997 Jun;73(3):223-4.
35. Βυσσούλης Χ, ***Νοσοκομειακά Χρονικά 1972***
36. Δημοπούλου Μ, ***Πανελλ. Ιατρικό Συνέδριο 2004***
37. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et al: ***The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies.*** JAMA 1990 Mar 2;263(9):1218-22.
38. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC; Leu ML et al: ***Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan.*** J Infect Dis 1982 Aug;146(2):198-204.

39. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. ***Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load.*** J Infect Dis 1994 Dec;170(6):1418-23.
40. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. ***Guidelines for Perinatal Care, 4th edition.*** Washington, DC 1997. p. 286.
41. Goh KT. ***Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore.*** Ann Acad Med Singapore 1997 Sep;26(5):671-81.
42. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. ***Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006.*** MMWR Surveill Summ. 2008 Mar 21;57(2):1-24.
43. Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER. ***Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses.*** Am J Epidemiol. 1999 Feb 1;149(3):203-13.
44. Des Jarlais DC, Diaz T, Perlis T et al: ***Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City.*** Am J Epidemiol. 2003 Mar 1;157(5):467-71.
45. Bialek SR, Bower WA, Mottram K et al: ***Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users.*** J Urban Health. 2005 Sep;82(3):468-78. Epub 2005 Jul 27.
46. OSHA. ***Occupational exposure to bloodborne pathogens Final rule.*** Fed Regist 1991; 56:64004.
47. Purnima Bhat and David A. Anderson. ***Hepatitis B Virus Translocates across a Trophoblastic Barrier.*** Journal of Virology, July 2007, p. 7200–7207 Vol. 81, No. 13
48. Ellinger, I., A. Rothe, M. Grill, and R. Fuchs. ***Apical to basolateral transcytosis and apical recycling of immunoglobulin G in trophoblast-derived BeWo cells: effects of low temperature, nocodazole, and cytochalasin D.*** Exp. Cell Res. 2001. 269:322–331.
49. Ellinger, I., M. Schwab, A. Stefanescu, W. Hunziker, and R. Fuchs. ***IgG transport across trophoblast-derived BeWo cells: a model system to study IgG transport in the placenta.*** Eur. J. Immunol. 1999 . 29:733–744.
50. Chang, M. H., H. Y. Hsu, L. M. Huang, P. I. Lee, H. H. Lin, and C. Y. Lee. ***The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother-to-infant transmission of hepatitis B virus.*** J. Hepatol. 1996 . 24:674–679.
51. Moore, K., and T. Persaud. ***The developing human: clinically oriented embryology.*** 7th ed. 2003. W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA.

52. Marion SA, Tomm Pastore M, Pi DW, Mathias RG. ***Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers.*** Am J Epidemiol 1994. 140:734–746.
53. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS. ***Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection.*** United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. J Infect Dis 1995. 171:54–60.
54. Friedt M, Gerner P, Lausch E, Trubel H, Zabel B, Wirth S. ***Mutations in the basic core promotor and the precore region of hepatitis B virus and their selection in children with fulminant and chronic hepatitis B.*** Hepatology 1999;29(4):1252–8.
55. Xu DZ, Yan YP, Choi BC et al: ***Risk factor and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study.*** J Med Virol 2002;67(May (1)):20–6.
56. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. ***Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus.*** World J Gastroenterol 2004;10(February (3)):437–8.
57. Han Bai, Lin Zhang, Li Ma, Xiao-Guang Dou, Guo-He Feng, Gui-Zhen Zhao. ***Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism.*** World J Gastroenterol 2007 July 14; 13(26): 3625-3630
58. Ocama P, Opio CK, Lee WM. ***Hepatitis B virus infection:current status.*** Am J Med. 2005;118:1413.e15-1413.e22.
59. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. ***Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States.*** Vaccine. 1998;16(suppl):S48-S51.
60. Alter MJ. ***Community acquired viral hepatitis B and C in the United States.*** Gut. 1993;34(2 suppl):S17-S19.
61. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al: ***Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs.*** J Infect Dis. 2002 Mar 15;185:713-719. Epub 2002 Feb 28.
62. Mast EE, Williams IT, Alter MJ, Margolis HS. ***Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States.*** Vaccine.1998;16(suppl):S27-S29.
63. Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Torgerson HA, Yawn BP, Melton LJ III. ***Changing epidemiology of hepatitis B in a US community.*** Hepatology. 2004;39:811-816.

64. Kim WR, Ishitani MB, Dickson ER. ***Rising burden of hepatitis B in the United States: should the other virus be forgotten?*** Hepatology. 2002;36:222A.
65. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al: ***The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers.*** Ann Intern Med. 1993;118: 191-194.
66. Ganem D, Prince AM. ***Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences [published correction appears in N Engl J Med. 2004; 351:351].*** N Engl J Med. 2004;350:1118-1129.
67. Villeneuve JP. ***The natural history of chronic hepatitis B virus infection.*** J Clin Virol. 2005;34(suppl 1):S139-S142.
68. Eddleston AL, Mondelli M. ***Immunopathological mechanisms of liver cell injury in chronic hepatitis B virus infection.*** J Hepatol. 1986;3(suppl 2):S17-S23.
69. Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. ***Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection.*** J Med Virol. 2002;67:454-457.
70. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. ***Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy— a prospective case series.*** Am J Hematol. 2005;80:197-203.
71. Idilman R. ***Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy.*** J Antimicrob Chemother. 2005 Jun;55:828-831. Epub 2005 Apr 22.
72. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. ***Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell trans.*** Int J Hematol. 2005;81:349-351
73. Meuleman P, Libbrecht L, Wieland S, et al: ***Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus.*** J Virol. 2006;80:2797-2807.
74. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al: ***Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B.*** Hepatology. 2003;37: 1172-1179.
75. Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. ***The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response.*** Nat Med. 1996;2:1104-1108.
76. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al: ***Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B.*** Hepatology. 1998;27:1377-1382.

77. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al: ***Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen.*** Hepatology. 2000;31:488-495.
78. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, et al: ***Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature.*** Transplantation. 1998;66:883-886.
79. Coiffier B. ***Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis.*** Cancer Invest. 2006;24:548-552.
80. Hoofnagle JH. ***Serologic markers of hepatitis B virus infection.*** Annu Rev Med. 1981;32:1-11.
81. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. ***Dynamics of hepatitis B virus infection.*** Microbes Infect. 2002;4:829-835.
82. Koff RS, Slavin MM, Connelly JD, Rosen DR. ***Contagiousness of acute hepatitis B: secondary attack rates in household contacts.*** Gastroenterology. 1977;72:297-300.
83. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. ***Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte.*** J Virol. 1994;68:5792-5803.
84. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al: ***Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state.*** J Infect Dis. 1985;151:599-603.
85. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. ***The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen.*** Am J Epidemiol. 1977;105: 94-98.
86. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH et al: ***Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults.*** Gastroenterology. 1987;92: 1844-1850.
87. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al: ***Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan.*** J Infect Dis. 1982;146:198-204.
88. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al: ***Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis.*** Lancet. 1992;339:952-955.
89. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. ***Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis.*** Gastroenterology. 1983;84:216-219.

90. Liaw YF, Yang SS, Chen TJ, Chu CM. *Acute exacerbation in hepatitis B e antigen positive chronic type B hepatitis: a clinicopathological study.* J Hepatol. 1985;1:227-233.
91. Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, Sheen IS, Yang CY, Lin DY. *Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis.* Liver. 1984;4:301-306.
92. Lok AS, Lai CL. *alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma.* Hepatology. 1989;9:110-115.
93. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. *Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum.* Hepatology. 1985;5:431-434.
94. Yim HJ, Lok AS. *Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005.* Hepatology. 2006;43(2 suppl 1):S173-S181.
95. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, et al: *Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus.* Hepatology. 1992;15:770-776.
96. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. *Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero?* Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87:6599-6603.
97. Chen M, Sallberg M, Hughes J, et al: *Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins.* J Virol. 2005;79:3016-3027.
98. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. *Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies.* Hepatology. 1988;8:374-377.
99. Lok AS, Lai CL. *A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children.* Hepatology. 1988;8:1130-1133.
100. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, et al: *Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion.* J Clin Invest. 1992;89:87-96.
101. Chu CM, Liaw YF. *Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection: hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis.* Gastroenterology. 1987;92:220-225.

102. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N, et al: *Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers*. J Med Virol. 2002;68:505-512.
103. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC, Chen TJ. *Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients*. Hepatology. 1987;7:20-23.
104. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. *Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis*. Hepatology. 1987;7:1-3.
105. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. *Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study*. Gastroenterology. 1991;100:182-188.
106. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. *Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection*. Gastroenterology. 1984;86:230-235.
107. Suracit Pungpapong, W. Ray Kim, John J. Poterucha. *Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians*. Mayo Clin Proc. • August 2007;82(8):967-975
108. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. *Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis*. Gastroenterology. 1985;89:732-735.
109. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. *Agespecific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma*. J Med Virol. 1984;13:385-391.
110. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. *Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection*. Gastroenterology. 1987;92:1839-1843.
111. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. *Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis*. Ann Intern Med. 1981;94:744-748.
112. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al: *Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection*. Gastroenterology. 1980;79:195-199.
113. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. *Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus*. Ann Intern Med. 2001;135:759-768.

114. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, et al: *A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy*. Gut. 2003;52:416-419.
115. Liaw YF. *Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy*. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18: 246-252.
116. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. *Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers*. J Med Virol. 2004;72:363-369.
117. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. *Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C*. Gastroenterology. 2002;122:1756-1762.
118. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al: *Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B*. Gut. 1991;32:294-298.
119. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al: *Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B: the EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis*. Hepatology. 1995;21:77-82.
120. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. *The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study*. Hepatology. 1988;8: 493-496.
121. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. *Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study*. Liver. 1989;9:235-241.
122. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. *Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Hepatology. 1999;29:971-975.
123. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al: *Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study*. Gastroenterology. 1986;90:263-267.
124. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. *Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop*. Gastroenterology. 2001;120:1828-1853.
125. Manno M, Camma C, Schepis F, et al: *Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years*. Gastroenterology. 2004;127:756-763.
126. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al: *Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B*. Hepatology. 2002;35:1522-1527.

127. McMahon BJ. *The natural history of chronic hepatitis B virus infection*. Semin Liver Dis. 2004;24(suppl 1):17-21
128. Perrillo RP. *Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease*. Gastroenterology. 2001;120:1009-1022.
129. Lok AS, Lai CL. *Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection: incidence, predisposing factors and etiology*. J Hepatol. 1990;10:29-34.
130. Alward WL, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender TR. *The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma*. J Infect Dis. 1985;151:604-609.
131. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. *Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study*. Hepatology. 1991;13:627-631.
132. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. *Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection*. Gastroenterology. 2002;123:1084-1089.
133. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al: *HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects [published correction appears in Hepatology 2004;40:767]*. Hepatology. 2004;39: 1694-1701.
134. Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al: *Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis*. Hepatology. 1998;28:231-236.
135. Chung HT, Lai CL, Lok AS. *Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis*. Hepatology. 1995;22:25-29.
136. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, et al: *Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients*. J Viral Hepat. 2002;9:229- 234.
137. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. *World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants*. J Viral Hepat. 2002;9:52-61.
138. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al: *Wild-type and e antigenminus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:4186-4190.

139. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al: ***US HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States.*** Hepatology. 2003;38:619-628.
140. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al: ***Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection.*** Lancet. 1989;2:588-591
141. Lok AS, Akarca U, Greene S. ***Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal.*** Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:4077-4081.
142. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al: ***Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen.*** J Virol. 1994;68:8102-8110.
143. Hadziyannis S, Papatheodoridis G. ***Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: natural history and treatment.*** Semin Liver Dis 2006;26(2):130-41.
144. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. ***Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.*** Hepatology. 2001;34(4 pt 1):617-624.
145. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al: ***Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study.*** J Hepatol. 2002;36:263-270.
146. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. ***Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection.*** Hepatology. 2002;36: 1408-1415.
147. Lai ME, Solinas A, Mazzoleni AP, et al: ***The role of pre-core hepatitis B virus mutants on the long-term outcome of chronic hepatitis B virus hepatitis: a longitudinal study.*** J Hepatol. 1994;20:773-781.
148. Naoumov NV, Schneider R, Grotzinger T, et al: ***Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease.*** Gastroenterology. 1992;102:538-543.
149. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al: ***The long-term course of chronic hepatitis B.*** Hepatology. 1999;30:257-264.
150. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, et al: ***Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France.*** J Hepatol. 1994;20:636-640.
151. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al: ***Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine.*** Hepatology. 2005;42:121-129.

152. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. *The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. J Hepatol. 2001;34:306-313.
153. Fattovich G. *Natural history of hepatitis B*. J Hepatol. 2003;39(suppl 1): S50-S58.
154. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. *Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B*. Hepatology. 1988;8:1651-1654.
155. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al: *Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen*. Hepatology. 1989;10:198-202.
156. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. *The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load*. Gastroenterology. 2006;130: 678-686.
157. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. *Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology. 2000;118:554-559.
158. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. *Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease*. Hepatology. 2003;37:19-26.
159. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al, Japan HBV Genotype Research Group. *A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C*. Hepatology. 2001; 33:218-223.
160. Fung SK, Lok AS. *Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? [editorial]*. Hepatology. 2004;40:790-792.
161. Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al: *The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage*. Cancer. 1982;49:672- 677.
162. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. *Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Gastroenterology. 2004;126:1024-1029.
163. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al, Multicenter AIDS Cohort Study. *HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)*. Lancet. 2002;360:1921-1926.

164. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al, Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). ***Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study.*** J Hepatol. 1994;21:656-666.
165. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. ***Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver.*** Gastroenterology. 1992;103:1630-1635.
166. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). ***Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients.*** Am J Gastroenterol. 2002;97:2886-2895.
167. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al, Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. ***Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.*** N Engl J Med. 2004;351:1521-1531.
168. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al: ***Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B.*** Hepatology. 2000;31:207-210.
169. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al, Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. ***Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients.*** Hepatology. 2003;38:1419-1427.
170. Beasley RP. ***Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma.*** Cancer. 1988;61:1942-1956.
171. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al, REVEAL-HBV Study Group. ***Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.*** JAMA. 2006;295:65-73.
172. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. ***Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw.*** J Med Virol. 2001;65:257-265.
173. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al, Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. ***Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.*** N Engl J Med. 2002;347:168-174.
174. Tang B, Kruger WD, Chen G, et al: ***Hepatitis B viremia is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers.*** J Med Virol. 2004;72:35-40.

175. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al: ***Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men.*** J Natl Cancer Inst. 2005;97:265-272.
176. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. ***Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications.*** Gut. 2004;53:744-749.
177. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al: ***Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives.*** J Natl Cancer Inst. 2000;92:1159-1164.
178. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al: ***Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women.*** Am J Epidemiol. 2002;155:323-331.
179. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. ***Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US.*** Cancer. 2004;101:1009-1017.
180. Baptista M, Kramvis A, Kew MC. ***High prevalence of 1762(T) 1764(A) mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers.*** Hepatology. 1999;29:946-953.
181. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. ***Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers.*** Gastroenterology. 2003;124:327-334.
182. Bruix J, Sherman M. ***Management of hepatocellular carcinoma.*** Hepatology. 2005;42:1208-1236.
183. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB, et al: ***A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update.*** Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:936-962.
184. AASLD 2000, Dallas – Texas. ***Postgraduate course : “Update on viral hepatitis”***
185. Watanabe M et al: ***Congenital anomalies in a child born from a mother with interferon treated chronic hepatitis B.*** Am. J. Gastroenterol. 2001 ; 96(5) : 1668-1669
186. Trotter JF et al: ***Conception and pregnancy during interferon – alpha therapy.*** J. Clin. Gastroenterol 2001 ; 32(1) : 76-78
187. Hiratsuka M et al: ***Administration of interferon – alpha during pregnancy.*** J. Perinat Med 2000 ; 28(5) : 372-376

188. Magriples U: *Hepatitis in pregnancy*. Sem. Perinatol 1998 ; 22 : 112-117
189. Αλεξοπούλου Α: *Ίκτερος στην εγκυμοσύνη*. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ 2001 ; 67(1) : 63-69
190. Geulen. O et al: *Maternal and fetal hepatitis C virus exposure by intrauterine transfusion*. Lancet 2000 ; 355(9218) : 1887-1888
191. Smith JL: *A review of hepatitis E virus*. J. Food. Prot 2001 ; 64(4) : 572-586
192. Jaiswal SP et al: *Viral hepatitis during pregnancy*. Int. J. Gyn. Obst 2001 ; 72(2) : 103-108
193. Aggarwal R et al: *Hepatitis E an overview and recent advances in clinical and laboratory research*. J. Gastr. Hepatol 2000 ; 15(1) : 9-20
194. Aggarwal N et al: *Pregnancy and cirrhosis of the liver*. Aust.N.Z.J Obstet Gyn 1999 ; 39(4) : 503-506
195. Locatelli A et al: *Hepatitis C virus is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy*. Br.J. Obstet Gyn 1999 ; 106 (5) : 498-500
196. Smith JL: *Foodborne infections during pregnancy*. J. Food. Prot 1999 ; 62(7) : 818-829
197. Shiraki. K. *Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention*. J. Gastr.Hepatol 2000 ; 15(suppl) : E.11-5
198. Elefsiniotis I. et al: *Prevalence of chronic HBV infection among 13581 women at reproductive age in Greece. A prospective single-center study*. J.Clin.Virol 2005;32(2):179-180
199. Vranckx.R et al: *Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates*. J.Viral. Hepat 1999 ; 6(2) : 135-139
200. Wong S et al: *Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy*. Am.J. Perinatol 1999 ; 16(9) : 485-488
201. Van Nunen AB et al: *Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients*. J.Hepatol 2000 ; 32(6) : 1040-1041
202. Ingardia CJ et al: *Correlation of maternal and fetal hepatitis B antibody titers following maternal vaccination in pregnancy*. Am.J. Perinatol 1999 ; 16(3) : 129-132
203. Alexander JM et al: *Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers*. Infect.Dis.Obstet.Gyn 1999 ; 7(6) : 283-286

204. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. ***Mother to infant transmission.*** J.Hepatol 1999 ; 31 (suppl.1)
205. Okamoto M et al: ***Prospective reevaluation of risk factors in mother to child transmission of HCV : high viral load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody.*** J.Infect Dis 2000 ; 182(5) : 1511-1514
206. European Pediatric HCV Network: ***Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother to child transmission of HCV.*** BJOG 2001 ; 108(4) : 371-377
207. Delamare C et al: ***Detection of HCV-RNA in amniotic fluid : a prospective study.*** J.Hepatol 1999 ; 31(3) : 416-420
208. Ruiz.A et al: ***Follow-up of transmission of HCV to babies of HIV-negative women : the role of breast-feeding in transmission.*** Pediatr. Inf. Dis. J. 2000; 19(6) : 511-516
209. Schwimmer JB: ***Transmission natural history and treatment of HCV infection in the pediatric population.*** Seminar. Liv. Dis. 2000 ; 20(1) : 37-46
210. Jonas. MM: ***Hepatitis C infection in children.*** NEJM 1999 ; 341(12) : 912-913
211. Hillemanns P. et al: ***Obstetric risks and vertical transmission of HCV infection in pregnancy.*** Acta Obstet Gyn Scand 2000 : 79(7) : 543-547
212. Pollati. F et a : ***Vertical transmission of HCV and follow-up of newborns from infected mothers.*** Minerva Gyn 2000 ; 52(3) : 59-62
213. Resti.M et al: ***Transmission of hepatitis C virus from infected mother to offspring during subsequent pregnancies.*** J.Pediatr. Gastr. Nutr. 2000 ; 30(5) : 491
214. Lin HH et al: ***Hepatitis C virus load during pregnancy and puerperium.*** BJOG 2000 ; 107(12) : 1503-1506
215. Chen JD et al: ***Postpartum acute exacerbation of chronic hepatitis in a hepatitis C – carrier mother.*** J.Gastr. Hepatol 2001 ; 16(6) : 705-708
216. Latt NC et al: ***Hepatitis C in injecting drug using women during and after pregnancy.*** J.Gastr. Hepatol 2000 ; 15(2) : 175-181
217. Fontaine H et al: ***Effect of pregnancy on chronic hepatitis C : a case-control study.*** Lancet 2000 ; 356(9238) : 1328-1329
218. Gervais A et al: ***Decrease in serum ALT and increase in serum HCV-RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C.*** J. Hepatol 2000 ; 32 : 293-299

-
219. Fontaine H et al: *Effects of pregnancy on chronic hepatitis C*. Lancet 2001 ; 357 : 389
220. Elefsiniotis IS et al: *Virological response in post-partum treated chronic hepatitis C women with pegylated interferon-alpha plus ribavirin. A case-control study*. J. Clin.Virol 2004;31(4):314-315
221. Levy.R et al: *Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA- positive sperm*. Hum.Reprod 2002;17(10):2650-53
222. Devaux.A et al: *Hepatitis C virus detection in follicular fluid and culture media from HCV+ women, and viral risk during IVF procedures*. Hum.Reprod 2003;18(11):2342-49
223. Englert.Y et al: *Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases*. Hum.Reprod 2004;10(2):149-162
224. Grosheide PM et al: *Immunoprophylaxis to limit a hepatitis B epidemic among women undergoing in vitro fertilization*. Vaccine 1991;9(9):682-7

***15. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
(Ιούλιος 2009)***

15. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

(Ιούνιος 2009)

-Intrauterine-transplacental transmission of hepatitis B virus (HBV) from hepatitis B e antigen negative (precore mutant, G1896A) chronic HBV infected mothers to their infants. Preliminary results of a prospective study.

Papadakis MA, Elefsiniotis IS, Vlahos G, Daskalakis G, Barbatis C, Antsaklis A.

J Clin Virol. 2007 Feb;38(2):181-3. Epub 2006 Dec 4.

-Passive-active immunoprophylaxis for all infants born from HBeAG-negative chronic HBV-infected mothers: Is it a cost-effective strategy?

Elefsiniotis IS, Papadakis MA, Vlahos G, Antsaklis A.

Hepatol Res. 2007 Jul;37(7):577-8.

-Clinical Significance of Hepatitis B Surface Antigen in Cord Blood of Hepatitis B e-Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Virus-Infected Mothers.

I.S.Elefsiniotis, M.Papadakis, G.Vlahos, G.Daskalakis, G.Saroglou, A.Antsaklis

Intervirology 25; 52 (3) : 132-134