

Хроничен хепатит В

Епидемиология и социална значимост на хепатит В

HBV е разпространен само сред хората и шимпанзетата. Инфекцията с HBV е една от най-честите в света. На планетата 2,5 милиарда души (1/3 от населението на Земята) са имали контакт с този вирус, а 350 млн. са инфектирани (вкл. и т. нар. „носители” на HBsAg) и са с риск да загинат от декомпенсирано хронично чернодробно заболяване, хепатоцелуларен карцином (НСС) и/или хепатит D вирусна (HDV) инфекция. Има съобщения, че броят на инфектираните с HBV е нараснал от 350 на 400 млн. души в света. Болшинството от тях се намират в Югоизточна Азия ($\approx 75\%$), като в този регион HBV е най-честата причина за остра чернодробна недостатъчност (80%); за хронични чернодробни заболявания (73-80%) и НСС ($\approx 80\%$). В САЩ 2 млн. души са с хроничен хепатит В.

Всяка година от 328 000 до 1 милион души в света умират от чернодробни заболявания причинени от хепатит В вирус. Ходът на HBV инфекцията е много вариабелен – от неактивно носителство до прогресивно хронично чернодробно заболяване, цироза и НСС. HBV е най-честата причина за НСС, въпреки че в някои развити страни с ниско разпространение на HBV инфекцията (Западна Европа, САЩ и Япония), хепатит С вирусът (HCV) вече има водеща роля.

Рискът от първичен чернодробен рак е поне 100 пъти по-голям при HBV инфектирани в сравнение с останалото население. Цената за диагноза и терапия на хроничните HBV-чернодробни заболявания е 3,3 пъти по-висока в сравнение със средната цена при другите заболявания. Изчислено е, че лечението на хроничния хепатит В е по-изгодно отколкото на цирозата (USD 19 000 - 22 000) и чернодробната трансплантация (US\$ 89 000).

Честотата на острия хепатит В в САЩ е намаляла с 80%, предимно при децата под 15 годишна възраст през 2004г. спрямо 1987г. (след въвеждане на програмата за ваксинация). Това намаление обаче не кореспондира с хроничния хепатит В. Цената за лечение на хроничната HBV инфекция се е повишила от US\$ 375 млн. през 1990г. на 1,5 млрд. USD през 2003г. Увеличените разходи най-вероятно се дължат предимно на използваните нови и скъпоструващи медикаменти за лечение на хроничния хепатит В, а не на значително увеличение броя на болните. Вирусните хепатити и техните усложнения представляват сериозен социално-икономически проблем и са в тежест за обществото.

Разпространение на хепатит В

Според разпространението на HBV инфекцията светът се разделя на 3 зони. В региона с висока ендемичност 8-20% от населението е положително за HBsAg, а 70-90% е с вирусни маркери за HBV (anti-HBc total).

В зоната със средна ендемичност 2-7% от популацията е позитивна за HBsAg и 20-55% е с маркери за HBV.

В региона с ниска ендемичност положителните за HBsAg са <2%, а <20% от лицата са с маркери за HBV.

Ако над 5% от населението е положително за HBsAg, се говори за ендемичност на инфекцията (т.е. включва се и част от зоната със средна ендемичност). В САЩ и Европа положителни за HBsAg са 0,3-0,4% от населението, но не всички инфектирани са регистрирани, а в някои имигрантски групи в САЩ тази честота достига 15%.

Американците с азиатски произход в 13,6% са с HBV инфекция, като 3,4% от тях са с отрицателен HBsAg, но с положителни anti-HBc и antiHBs (окултна В вирусна инфекция).

Във Великобритания (UK) между 185 000 и 325 000 души са инфектирани с HBV, като само 27% са от кавказката (бяла) раса, а 85% са родени извън UK.

С високо разпространение на HBV инфекцията (8-15%) са страните в Югоизточна Азия, Средния Изток и др.

В югоизточните райони на Румъния честотата на HBV инфекцията е 5,6% и не се различава съществено от тази на Балканския полуостров.

"Носители" на австралийски антиген

В България т.нар. "носители" на австралийски антиген в различни региони на страната са 3-5% до 6-8% от населението, **а в ромския етнос – 16%**. По-правилно е да се говори за „неактивни HBV инфектирани лица”, отколкото за т.нар. „зdravi носители на HBsAg” (виж по-долу).

Положителни серологични маркери за HBV инфекция (anti-HBc total) се установяват в 30% от българската популация (кръводарители и здрави доброволци), особено над 40 годишна възраст, като почти 1/3 от населението на страната е било инфектирано с HBV.

Около 10% от тези случаи (с негативен HBsAg и позитивен anti-HBc total) са с висока вирусемия (HBV DNA > 10 000 copies/ml) и са заразни. У нас HBV инфекция се установява в 7,9% от лицата употребяващи наркотици.

В сравнение с 1987г., през 2005г. в България значително е намаляла заболяемостта от остър вирусен хепатит В при децата между 8 и 14 години и почти е ликвидирана в по-малката възраст. Ваксинирането на населението дава своите резултати.

Източници на заразата и механизми на предаване

Източник на заразата е само човекът. Четири са пътищата за предаване на инфекцията – парентерален (кръвен), непарентерален (полов, перинатален), чрез игли и медицински инструментариум, хоризонтален (битов).

Междинно място между кръвния и непарантералния път за предаване на заразата е чрез слюнката. В ендемичните райони (Африка и Азия) се допуска като възможна трансмисия на инфекцията и чрез насекоми.

Според Б. Илиев, Г. Генов и П. Драганов механизмите и пътищата за предаване на вирусния хепатит В биват основно хоризонтален и вертикален.

Хоризонталният път се разделя на естествен (непарентерален) и артифициален. Естественият път бива полов, битов и при лица с постоянен контакт с кръв и кръвни продукти. Артифициалният (парентерален) път се наблюдава при кръвопреливане, стоматологични и кръвни манипулации, венозно приложение на наркотици, татуировка, обрязване и др.

Вертикалното предаване е трансплацентарно, перинатално и постнатално. Бременните жени във Франция се изследват за австралийски антиген (HBsAg) от 1992г., като средната честота на позитивните случаи е 1,8/‰, но се предполага че HBV инфекцията е по-честа. Плодът и новороденото най-често се заразява по време на раждането, но също така и интраутеринно, както и чрез кърмата или малки кожни ранички по ареолата и папилата на гърдата. HBsAg е установен в пъпната връв в 32% от инфектираните с вируса (HBV) майки и се допуска, че HBsAg преминава през плацентата, но вирусна репликация (HBV DNA) не се доказва в кръвта от пъпната връв. Поради това, интраутеринният път на инфекция се счита за несъществен.

Вертикалният (перинаталният) път за предаване на HBV през 2009г. представлява все още 35-40% от новозаразените случаи в света. Хепатитът у новороденото обикновено възниква около 3 месеца след раждането, протича леко, с минимално повишени стойности на ALT, но според V. Dusheiko почти винаги (в 90%) хронифицира. Честотата на перинаталната HBV инфекция зависи от разпространението на HBeAg-позитивни случаи в отделните региони и държави. В Китай то е 40%, докато в Африка – 15%. Вирусът се намира в кръвта, семенната течност, вагиналният секрет, слюнката, потта, сълзите, кърмата, урината. В слюнката се установява HBV DNA, дори при много ниска вирусемия. Мукусът съдържа освен лизозим (пречи на бактериалната адхезия предимно на стафилококите) и комплемент, също така и интерферон и вирусни инхибитори. Въпреки това, HBV е възможно да се предава в едно домакинство чрез слюнката при лоша хигиена, консумация на обща храна и т.н., дори и при ниска вирусемия и окултен хепатит В (негативен HBsAg).

Разпространението на HBV в семейството е израз на ниска здравна култура. Няма корелация между вирусемията и нивото на HBV в слюнката, поради което пациентите провеждащи антивирусно лечение също са контагиозни, въпреки добрия начален терапевтичен „отговор“ (спад на HBV DNA в серума). Носните

секрети, слююнката, хрaчките, потта, сълзите, урината и фекалиите не представляват сериозна опасност за медицинския персонал, ако не са контаминирани с кръв.

Основните фактори за предаване на заразата са кръвта и кръвните продукти, нестерилните медицински инструменти, предметите на бита (самобръсначки, ножички, четки за зъби и др.). Рискът от заразяване с HBV при хемотрансфузия е по-голям в сравнение с HCV и HIV. Окултна хепатит В инфекция (OBI) (негативен HBsAg, отрицателен или положителен anti-HBs, позитивен anti-HBc total и положителна HBV DNA) е установен в 4,2% от кръводарителите в Испания. Кръвните донори с т. нар. “прозорец” на остър хепатит В (виж по-долу) и кръводарителите с OBI са рядко в Испания (Мадрид). Рискът от трансмисия на HBV, HCV и HIV в субсахарна Африка е съответно 4,3; 2,5 и 1,0 на 1000 банки кръв, като всяка година се заразяват 28 600 души с хепатит В чрез хемотрансфузии. В западна Африка (Гана) 13,8% от кръводарителите са положителни за HBsAg.

Според някои автори честотата на OBI сред населението е между 18 и 24%, а у нас - 19%. Инфекциозността на болния корелира с вiremията, а малка част от случаите с OBI са с относително висока репликация (>10 000 copies/ml).

HBV инфекцията е честа в хемодиализните центрове и при хемофилии, лекувани с антихемофилни фактори преди 1986г. у нас. Маркери за HCV и HBV коинфекция се установяват в 10% от болните с хемофилия А и В. В хемодиализните центрове в Гърция HBsAg положителни са 5,5% от пациентите; HBV DNA се установява в 4,1%, а OBI – в 0,9%.

„Невинни” манипулации, като татуировка, пиърсинг, маникюр, акупунктура, поставяне на обеци, circumcisio и др. също могат да станат причина за заразяване. HBV е 100 пъти по-контагиозен от HIV. Достатъчен понякога е само един вирус (вирион) за възникване на заболяване, въпреки че инфекциозността корелира със степента на вiremията и позитивния HBsAg.

HBV инфекцията не е така честа (7,9%) сред лицата употребяващи интравенозно наркотици, за разлика от HCV. HBV инфекцията, макар и не в такава степен както HCV, също е по-честа сред затворниците в САЩ.

В около 30% от заразените начинът на инфектиране остава неизвестен.

Лишените от свобода у нас в 59% са с положителен маркер за контакт с HBV (anti-HBc total), което е 2 пъти повече в сравнение с останалото население.

В миналото хепатит В се наричаше “шприц” хепатит. Установено е, че някои медицински сестри в САЩ предават HBV инфекцията от пациент на пациент по време на вземане на кръв за изследване на серумна глюкоза. Кръвният път за предаване на заразата е значително намален с използването на индивидуални спринцовки и инструменти, както и след изследване на кръвните донори за HBV.

При HBV инфекция, за която няма данни за кръвен път на предаване на заразата, половият е твърде вероятен. Сексуалният път на инфектиране с HBV в САЩ

при 18-19 годишни „тиинейджъри“ е чест, както и на хламидиалната инфекция и гонореята. За промискуитет се говори при двама сексуални партньори за 6 месеца, без това да означава, че трима партньори за 1 година не е промискуитет. Инфекцията се предава от мъж на жена и обратно, за разлика от HIV инфекцията, при която рискът е по-голям за приемащия. Еднакво опасни са хомо- и хетеросексуалните контакти. Около 10% от инфектираните с HIV са заразени и с HBV, което представлява около 4 милиона болни в света.

В САЩ честотата на HBV/HIV коинфекцията е 14% от заразените с хепатит В, а във Франция – между 7 и 10%. HBV/HIV коинфекцията е важна, тъй като тези болни загиват или от усложнения свързани със СПИН, или от краен стадий на HBV-чернодробно заболяване. Рискът от заразяване с HBV нараства при HIV и CD4 между 200 и 500 клетки/microL.

Ранното започване на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART) повишава защитата срещу инфекция с хепатит В.

Протичане на вирусния хепатит В

Острата инфекция протича незабелязано в 70% от инфектираните. Инкубационният период е от 60 до 180 дни.

Фулминантен остър хепатит В се развива в 2% от случаите с риск от фатален изход, като половината от тях се дължат на суперинфекция или коинфекция с HDV.

Ако имунната система не успее да „изчисти“ вируса в рамките на 6 месеца, хепатитът хронифицира – т.е. ако антивирусният цитотоксичен Т-клетъчен имунен отговор е много силен, болният „очиства“ вируса, но може и да загине, а когато е много слаб – хронифицира.

Такова хронифициране на HBV инфекцията се наблюдава в около 10% (5-12%) от възрастното население у нас и в 1-5% в Европа; в 50% при децата и в 90-95% при новородените от майки с активна HBV инфекция.

Затова се провежда ваксиниране на новороденото.

Около 20-30% от хронично инфектираните лица развиват чернодробно заболяване, което може да еволюира до цироза и първичен хепатоцелуларен карцином.

Между 15 и 40% от хронично заразените с HBV загиват от чернодробно заболяване.

Развитието на цироза зависи не толкова от HBe статуса (HBeAg-позитивен или HBeAg-негативен) и стойностите на серумната ALT, колкото от високата HBV DNA, независимо че моментната вирусемия не корелира с хистологичните промени и че след HBe-сероконверсията в около 80% от случаите заболяването добива бенигнен ход.

Съществува строга зависимост между степента на вiremията и прогресията до цироза. При висок вирусен „товар” такава развиват 20% от инфектираните. След диагностицирането на хроничния хепатит В, чернодробна цироза възниква в 8-20% от случаите след 5 години, а декомпенсация се наблюдава в 20% от тези болни след още 5 години.

Около 80-86% от пациентите с компенсирана цироза преживяват 5 г., докато само 14-35% от болните с декомпенсирани цирози надживяват този срок.

Хепатоцелуларен карцином (HCC) се развива средно в 2-5% от болните с HBV-цироза годишно. Високата вiremия увеличава риска не само от цироза, но и от HCC. HBV DNA >10 000 copies/ml са имали 66% от болните с HCC и 21% от контролите. HCC може да възникне при хроничен хепатит В и без цироза, за разлика от HCV инфекцията, при която HCC почти винаги (>90%) се наблюдава при цироза.

Въпреки че HCC представлява 5% от всички карциноми в много региони, той е петият по честота рак в света и третата причина за смърт сред карциномите.

Вирусология

Фамилията на Hepadnaviride се подразделя на 2 вида – при птици и при бозайници. HBV принадлежи към фамилията “HEPADNA” (DNA), което означава, че е ДНК вирус.

HBV е единственият вирус от семейството на Hepadnaviride, който причинява заболяване при хората. Въпреки че се допуска репликация на HBV в панкреаса и костния мозък, почти всичко което се знае за този вирус е върху проучвания на хепатоцити. HBV не показва растеж в тъканни култури.

Тропизмът на вируса към черния дроб се дължи на специфични, неизвестни рецептори за HBsAg по повърхността на хепатоцитната мембрана. В другите тъкани такива рецептори са малко или липсват. HBV се инактивира от хлорни съединения за 10 минути; от спирт (70-80%) – за 2 минути и от нагряване на 98° - за 1 минута.

Вирусът остава жизнеспособен за 6 месеца при температура от 30°C и 15 години при минус 20°C.

Автор:

Доц. Николай Кръстев, дм

Рецензенти:

Проф. д-р Марияна Стойчева, дмн

Проф. д-р Генчо Генев, дмн

Медицинско издателство ЛАКС БУК ЕООД

гр. Пловдив,

тел.: 0899/ 190 200