

دليل إرشادي وتثقيفي مخصص

التهاب الكبد الوبائي «ب» و «د» (HBV و HDV)

المراجعة العلمية بإشراف:

الدكتورة إيزابينا تيتي
المدير الطبي، وحدة الأمراض المعدية (UOC) في مؤسسة بوليكلينيكو تور فير غاتا (PTV)، روما

شارك في الإعداد:

إيفان غارديني، وماسيميليانو كونفورتي، وماركو بارتولي، وفرانشيسكو سيلفيا، وأنا كافالارو
جمعية إينيك – المؤسسة غير الربحية (EpaC - ETS)

التصميم الفني:

ميكايل أنتوتسي - Weblicity.net

حقوق الطبع والنشر والخصوصية

حقوق الطبع والنشر © 2025: جمعية إينيك – المؤسسة غير الربحية (EpaC - ETS) – www.epac.it
جميع الحقوق محفوظة وفقاً لأحكام القانون والاتفاقيات الدولية.
لا يجوز نسخ أي جزء من هذا الكتاب أو إعادة إنتاجه بأي وسيلة إلكترونية أو ميكانيكية أو غيرها دون إذن خطي من جمعية إينيك – المؤسسة غير الربحية (EpaC - ETS).

تم تنفيذ هذا المشروع بفضل منحة مجتمعية مقدمة من شركة «غيلباد ساينسز» (جائزة المجتمع لعام 2024)

أكتوبر 2025

ملخص المحتويات

المقدمة	4
فيروس التهاب الكبد ب و د: البصمة التعريفية للفيروسين	5
كيف تنتقل فيروسات التهاب الكبد ب و د؟	6
ما مدى انتشار فيروس التهاب الكبد ب و د وكيف ينتشران؟	7
حالات العدوى بفيروس HBV و HDV في إيطاليا	8
كيفية الوقاية من العدوى بفيروس HBV و HDV	9
كيفية تشخيص العدوى بفيروس HBV و HDV	10
عدوى فيروس HBV – الحادة والمزمنة	12
العدوى الحادة بفيروس HBV	12
العدوى المزمنة بفيروس HBV	12
عدوى فيروس HDV – الحادة والمزمنة	13
تطور العدوى ومضاعفاتها المحتملة الناجمة عن التهاب الكبد ب و د	14
كيفية متابعة العدوى بفيروس HBV و HDV	15
الفحوصات والمتابعة الدورية	15
مراقبة المريض المصاب بتليف الكبد	15
إدارة مخاطر العدوى	15
التطعيمات الموصى بها	15
توجيهات لأفراد العائلة والمقيمين مع المريض	15
كيفية إدارة المضاعفات المرتبطة بالعدوى بفيروس HBV و HDV والوقاية منها	16
علاج التهاب الكبد الوبائي ب	17
العدوى الحادة	17
العدوى المزمنة	17
من يجب علاجه	17
من تتم متابعته دون علاج	17
علاج التهاب الكبد دلتا	18
حقوقك كمريض مصاب بمرض كبدي مزمن	19
أسئلة شائعة	20
قائمة المراجع	21

تشكل العدوى الفيروسيّة للكبد موضوعًا حيويًا للصحة العامة. في السنوات الأخيرة، وبفضل التقدم المذهل في مجال البحث العلمي، أصبح التهاب الكبد ج مرضًا قابلاً للعلاج الكامل، إلى درجة دفعت منظمة الصحة العالمية (WHO) لوضع استراتيجية عالمية للقضاء عليه. إلى جانب فيروس التهاب الكبد الوبائي ج (HCV)، يُدرج التهاب الكبد الوبائي ب أيضًا ضمن استراتيجية منظمة الصحة العالمية لمكافحة التهابات الكبد الفيروسيّة [1].

في إيطاليا، يُعد التهاب الكبد الوبائي ب (HBV) مرضًا يصيب بشكل رئيسي فئات عمرية محددة ومجموعات معينة من السكان، وذلك بفضل إدخال التطعيم الإلزامي الذي جعل الغالبية العظمى من الأشخاص المولودين في إيطاليا منذ عام 1979 فصاعدًا محصنين [2][6].

ومع ذلك، لا يزال عدد الأشخاص المصابين بعدوى التهاب الكبد الوبائي ب (HBV) كبيرًا، خاصة بين كبار السن فوق 65 عامًا وبين الأفراد المهاجرين حديثًا أو منذ فترة طويلة من المناطق عالية الانتشار، مثل أوروبا الشرقية وأفريقيا [5].

وبالتالي، فإن التهاب الكبد الوبائي ب ليس مرضًا هامشيًا بأي حال من الأحوال. وتضاف إلى ذلك مشكلات أخرى:

- العديد من حالات العدوى لا يتم تشخيصها، حتى لو حدثت منذ عقود، مما يزيد من خطر حدوث مضاعفات في الكبد مثل تليف الكبد [3][5]؛
- هناك لبس كبير في مدى معرفة وتفسير الفحوصات التشخيصية لفيروس التهاب الكبد الوبائي ب (HBV) [3]؛
- غالبًا ما تكون المعلومات حول الخيارات العلاجية، ومراقبة الحالة، والحاجة للمتابعة المتخصصة ناقصة [3][4].

تضاف إلى هذه المشكلات قضايا عامة تخص جميع المرضى، مثل الإمكانيات العلاجية، والتجارب السريرية الجارية، وآفاق العلاج النهائي المستقبلي [7][8].

ترتبط العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي ب (HBV) ارتباطًا وثيقًا بفيروس التهاب الكبد الوبائي د (HDV)، حيث يُعد فيروس التهاب الكبد دلتا (HDV) الشكل الأكثر خطورة للتهاب الكبدي الفيروسي.

فيما يتعلق بالعدوى الأحادية بفيروس HBV، فإن العدوى المزوجة HBV/HDV:

- تزيد من خطر الإصابة بتليف الكبد بمقدار 2-3 مرات؛
- تزيد من خطر الإصابة بسرطان الكبد بمقدار 3-6 مرات؛
- تضاعف خطر الوفاة.

علاوة على ذلك، يُصاب 30% من المرضى المصابين بـ HDV بتليف الكبد في غضون خمس سنوات [3][4].

في إيطاليا، لا توجد بيانات دقيقة عن عدد الأشخاص المصابين بـ HBV/HDV، ولا تقدير موثوق لعدد الذين لا يعرفون أنهم مصابون بالعدوى. ومع ذلك، هناك حقيقة واضحة: معدل الفحوصات منخفض، وعدم التشخيص يمثل مشكلة حقيقية.

تكمن أسباب ذلك بشكل أساسي في نقص المعرفة بالعدوى: ففيروس HDV غير معروف للكثيرين، حتى بين المصابين بـ HBV، الذين غالبًا ما يجهلون وجود هذا الفيروس، أو لديهم معرفة محدودة جدًا بالمخاطر، وبفرص إجراء الفحص، ومعرفة أقل من ذلك بالخيارات العلاجية.

ومن الواضح، استنادًا إلى ما سبق، أن هناك حاجة إلى بذل جهد كبير وعلى عدة أصعدة لتحسين وضع الأشخاص الذين يعيشون بعدوى الكبد الفيروسيّة، سواء من حيث المعرفة، أو الإمكانيات العلاجية، أو المراقبة والمتابعة [7][8].

تكمن الأسباب الرئيسية في ضعف المعرفة بالعدوى: ففيروس HDV غير معروف حتى بين مرضى HBV، الذين غالبًا ما يجهلون وجوده والمخاطر المرتبطة به، والفحوصات المتاحة، والخيارات العلاجية [3][4].

وبناءً على ما ورد، من الواضح أنه من الضروري التدخل على عدة مستويات لتحسين وضع الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي، سواء من حيث المعلومات، أو الوصول إلى العلاج، أو المراقبة والمتابعة السريرية [1][7][8].

فيروس التهاب الكبد ب و د: البصمة التعريفية للفيروسين

HBV فيروس

ينتمي فيروس التهاب الكبد الوبائي (HBV) إلى عائلة الفيروسات *Hepadnaviridae*، ويتميز بوجود الحمض النووي DNA. وقد تم تسجيل أول حالة لالتهاب كبد قابل للانتقال عبر الدم في عام 1883، لكن التعريف النهائي للفيروس تم فقط في أواخر الستينات. يعد فيروس التهاب الكبد الوبائي (HBV) فيروسًا خبيثًا بشكل خاص، حيث يمكنه الاندماج في الحمض النووي لخلايا الكبد (الخلايا الكبدية)، مما يغير عملية تكرارها. وقد تسهم هذه الآلية في تكوين خلايا متحورة، مع زيادة خطر الإصابة بالأورام. يتكون الفيروس من عدة هياكل تتجمع لتشكيل الجسيم الفيروسي الكامل:

- HBsAg (المستضد السطحي)، المعروف أيضًا باسم "بروتين إس"، يشكل الغلاف الخارجي للفيروس؛
- HBcAg (المستضد النووي)، وهو الغلاف الداخلي الذي يحيط بالحمض النووي الفيروسي وبالإنزيم البوليميراز المسؤول عن تخليق الحمض النووي للفيروس؛
- كما ينتج من النواة HBeAg، وهو بروتين يشير إلى درجة تكرار الفيروس وقابلية الشخص للعدوى [9][10].

HDV فيروس

تعتبر العدوى بفيروس التهاب الكبد دلتا (HDV) الشكل الأكثر خطورة بين التهابات الكبد الفيروسية، وتمثل مشكلة مهمة للصحة العامة بسبب طبيعتها العدوانية. تم اكتشاف HDV في السبعينات بفضل عمل البروفيسور ماريو ريزيتو من تورينو [11][12]. ومع ذلك، لم يتم تحديد هويته الكاملة إلا في أواخر التسعينات [12].

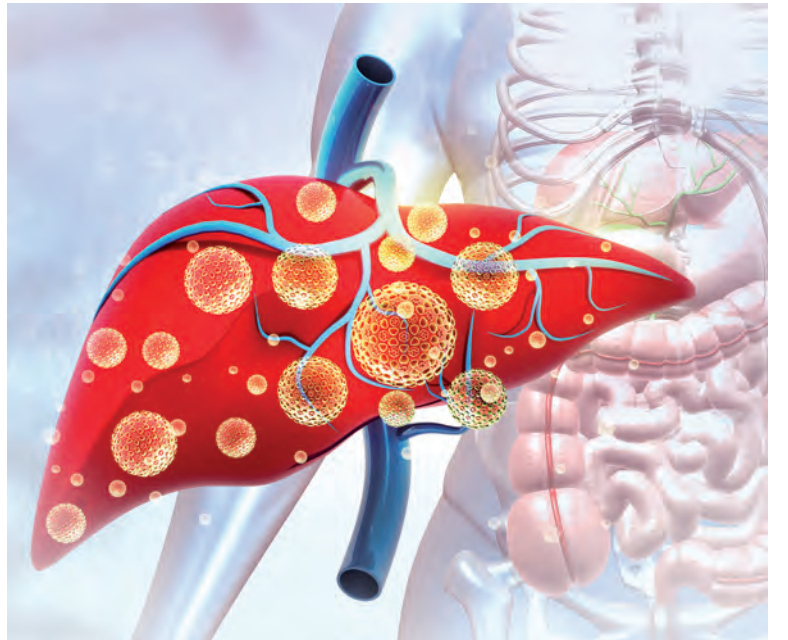
يُعد التهاب الكبد دلتا الأقل شهرة بين التهابات الكبد الفيروسية، ولكنه الأكثر شدة وخطورة: حيث يمكن أن تتطور العدوى أسرع بما يصل إلى 10 مرات مقارنة بالأشكال الأخرى من التهابات الكبد [12][13].

ينتج التهاب الكبد دلتا عن فيروس RNA يُسمى "ناقص" أو "تابع" لأنه غير قادر على التكاثر بشكل مستقل. لإكمال دورة حياته ولإصابة خلايا الكبد، يحتاج فيروس التهاب الكبد الوبائي (HDV) إلى وجود فيروس التهاب الكبد الوبائي ب (HBV). وبالتالي، يمكن أن يصاب الأشخاص غير المطعمين ضد فيروس HBV بالعدوى بشكل متزامن مع فيروس HBV، أو المصابون مسبقًا بفيروس التهاب الكبد ب. أما من اكتسبوا المناعة ضد فيروس HBV فهم محميون أيضًا من فيروس HDV.

يتكون فيروس HDV من جزيء RNA دائري صغير، يبلغ طوله حوالي 1700 نيوكليوتيد، مغلف بالمستضد السطحي لـ HBV (HBsAg). ويحتوي جينومه على تسلسل يشفر بروتينًا يسمى المستضد دلتا (HDAg)، وهو أساسي لكل من تكاثر الفيروس وتنظيم العدوى.

نظرًا لصغر حجم الحمض النووي الريبوزي (RNA) للفيروس، لا يمكنه تشفير جميع الآليات اللازمة للتكاثر، لذا يستعين بالإنزيمات التكرارية لخلايا الكبد المضيف. كما أنه لا يستطيع إنتاج بروتينات سطحية بمفرده، فيستخدم HBsAg الذي يوفره HBV لتغليف الجسيمات الفيروسية الجديدة واختراق خلايا كبدية أخرى.

ينقسم فيروس HDV إلى ثمانية أنماط جينية، وفي إيطاليا النمط الجيني السائد هو الرقم 1 [12][14].



كيف تنتقل فيروسات التهاب الكبد ب و د؟

ينتقل فيروس التهاب الكبد ب (HBV) بشكل رئيسي من خلال:

- ملامسة الدم أو المشتقات المصابة (عمليات نقل الدم، وزرع الأعضاء، والأدوات الطبية غير المعقمة، والإبر والمحاقن المشتركة)؛
- الممارسات الجنسية بدون استخدام الواقي؛
- انتقال العدوى من الأم إلى الطفل عند الولادة، خاصة إذا كانت الأم ذات تكرار فيروسي مرتفع (HBV-DNA مرتفع، HBsAg كمي مرتفع، وHBeAg إيجابي)؛
- الاستخدام المشترك للأدوات الشخصية التي يمكن أن تسبب إصابات دقيقة (مثل شفرات الحلاقة، وفرش الأسنان، ومقصات الأظافر).

تشمل سياقات الخطر الأخرى الغسيل الكلوي، والوشم، والثقب، والوخز بالإبر، وعلاجات الأسنان غير الآمنة. يستخدم فيروس التهاب الكبد دلتا (HDV) نفس طرق انتقال HBV، لأنه يحتاج إلى وجود HBsAg للتكاثر. لذلك، فإن الوقاية من فيروس HBV (بما في ذلك التطعيم) تحمي أيضًا من فيروس HDV.

طرق العدوى بفي المزدوجة روس HDV

- العدوى: العدوى المتزامنة بفيروس HBV و HDV. تظهر على شكل التهاب كبد حاد غالبًا بأعراض أشد (إرهاق، وحمى، وغثيان، وآلام بالبطن، ویرقان). تتراوح فترة الحضانة بين 45 و 160 يومًا.
- العدوى الإضافية: العدوى بفيروس HDV لدى أشخاص إيجابيين لـ HBsAg مسبقًا. في هذه الحالة تظهر الأعراض خلال 2-8 أسابيع، وقد يكون مسار المرض أكثر شدة، مع ارتفاع خطر تطوره إلى تليف الكبد.

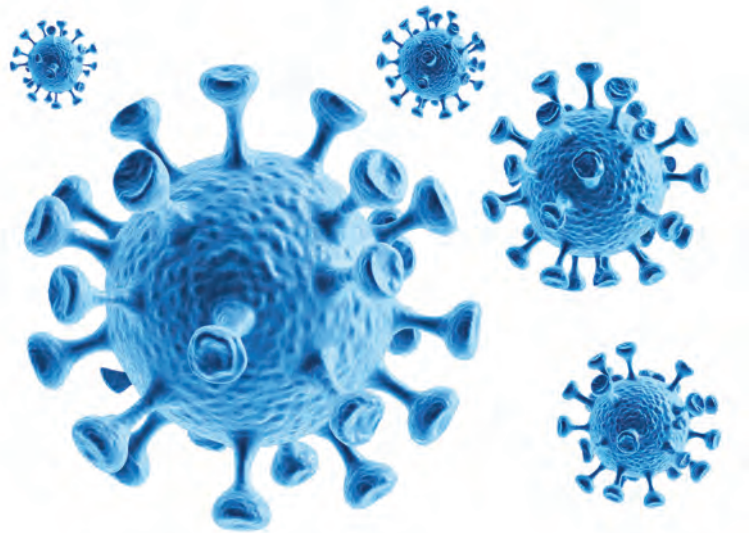
الأشخاص الأكثر عرضة للعدوى:

- الأشخاص غير المطعمين ضد HBV
- الأطفال حديثو الولادة من أمهات مصابات بـ HBV أو HDV
- الأشخاص الذين يشاركون الإبر أو المحاقن
- الأشخاص الذين يمارسون الجنس بدون استخدام الواقيات مع آخرين مصابين بـ HBV أو HDV
- المشتغلون بالجنس
- الأشخاص المصابون بعدوى مشتركة بفيروس HIV أو HCV
- العاملون في مجال الرعاية الصحية والسلامة العامة المعرضون للدم والمواد البيولوجية
- الأشخاص الذين يخضعون لغسيل الكلى
- بعض الشعوب الأصلية في أمريكا اللاتينية وآسيا ومناطق معينة من أوروبا
- الأشخاص المصابون بعدوى فيروس HBV المزمنة

الوقاية

يحمي التطعيم ضد HBV أيضًا من العدوى بفيروس HDV. وقد أدى التوسع في برامج تطعيم الأطفال إلى الحد من انتقال و حدوث التهاب الكبد دلتا على مستوى العالم.

ومع ذلك، يظل HDV متوطنًا في مناطق عدة حول العالم (حوض البحر الأبيض المتوسط، والشرق الأوسط، وأفريقيا الوسطى، وأمريكا الجنوبية)، ولا يزال يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية في أوروبا الوسطى، خاصة بسبب وجود أشخاص قادمين من مناطق ذات معدل انتشار أعلى [15] [16].



ما مدى انتشار فيروسَي التهاب الكبد ب و د وكيف ينتشران؟

يعيش حوالي 257 مليون شخص حول العالم مصابين بعدوى مزمنة بفيروس التهاب الكبد الوبائي (HBV)، وفقاً لبيانات منظمة الصحة العالمية [17]؛ ومن بين هؤلاء، تشير التقديرات إلى أن 10% فقط على دراية بحالتهم.

شوهدت أعلى معدلات لانتشار العدوى المزمنة بفيروس HBV في منطقة غرب المحيط الهادئ والمنطقة الأفريقية، حيث أصيب 6.2% و 6.1% من السكان البالغين، على التوالي. أما المعدلات المتوسطة فتُسجَل في إقليم شرق المتوسط (3.3%)، وجنوب شرق آسيا (2.0%)، وأوروبا (1.6%)، في حين تم تسجيل أدنى معدل انتشار في الأمريكتين (0.7%) [18].

في المناطق ذات الانتشار العالي، تتم غالبية حالات انتقال العدوى عند الولادة (الانتقال الرأسي) أو خلال السنوات الأولى من الحياة، غالبًا من خلال الاتصال الوثيق داخل الأسرة. أما في المناطق منخفضة الانتشار، كما هو الحال في معظم البلدان الغربية، فإن العدوى تُكتسب عادة في مرحلة المراهقة أو البلوغ، خاصة عبر العلاقات الجنسية غير المحمية أو مشاركة الإبر الملوثة [19].



بالنسبة لفيروس التهاب الكبد دلتا (HDV)، تشير التقديرات إلى أن ما بين 9 و 60 مليون شخص مصاب عالميًا، مع تفاوت كبير بين الدول والمناطق [20]. ومع ذلك، فإن الانتشار الحقيقي لا يزال غير محدد بدقة بسبب:

- محدودية البيانات الوبائية؛
- نقص التشخيص؛
- اختلاف ممارسات الفحص، وغالبًا ما تكون غير موحدة؛
- صعوبة الوصول إلى اختبارات تشخيصية مناسبة [21].

حتى في إيطاليا، العدد الفعلي للأشخاص المصابين بـ HDV غير معروف، بسبب نقص التشخيص والمعلومات المحدودة عن هذه العدوى [22]. ونظرًا لأن HDV هو فيروس ناقص يحتاج إلى وجود HBV، فإن انتشاره يتبع انتشار التهاب الكبد ب [23]. في السنوات الأخيرة، كان التطعيم ضد HBV له تأثير أساسي، حيث قلل عدد الأشخاص الإيجابيين لـ HBsAg، ويُعد الاستراتيجية الأكثر فعالية للسيطرة على عدوى (HDV) [24].

حالات العدوى بفيروسَي HBV و HDV في إيطاليا

في إيطاليا، لا تزال البيانات المحدثة حول الانتشار الفعلي للعدوى بفيروس التهاب الكبد ب (HBV) وفيروس التهاب الكبد دلتا (HDV) محدودة. تتوفر بعض التقديرات، لكن العدد الفعلي للأشخاص غير المدركين لحالتهم لا يزال غير مؤكد [25].

في ثمانينات القرن الماضي، كانت العدوى بـ HBV و HDV تعتبر متوطنة، حيث بلغت نسبة HDV حوالي 40% بين المرضى الذين يعانون من تليف الكبد [26]. ومنذ ذلك الحين تغير علم الأوبئة بشكل ملحوظ، لا سيما بفضل إدخال القانون 165 لسنة 1991، الذي جعل التطعيم ضد التهاب الكبد ب إلزاميًا لجميع المولودين ابتداءً من عام 1979 [27]. وقد أدى هذا الإجراء إلى انخفاض ملحوظ في معدل الإصابات الجديدة [28].

من المهم أن نتذكر أن التطعيم يحمي من العدوى الأولية بفيروس HBV، وبشكل غير مباشر من الإصابة بـ HDV. وبالطبع، لا يمكن إعطاء اللقاح للأشخاص المصابين بعدوى مزمنة من HBV، وبالتالي لا يمنع العدوى الإضافية بـ (HDV) [29]. في إيطاليا اليوم، يمكن التمييز بين مجموعتين ذات خصائص وبائية مختلفة:

- **السكان الإيطاليون:** انخفض معدل العدوى النشطة بـ HDV تدريجيًا، من 24% في التسعينات إلى حوالي 8% في الفترة 2012-2015 (دراسة MASTER) [30]. وتتكون هذه المجموعة بشكل رئيسي من كبار السن، الذين يعانون من تليف كبدي متقدم، ويمثلون المرحلة النهائية لتطور العدوى المزمنة HBV/HDV؛
- **الأشخاص القادمون من دول ذات انتشار مرتفع:** في السنوات الأخيرة، تتعلق معظم التشخيصات الجديدة بأفراد ولدوا في مناطق جغرافية ذات معدل انتشار مرتفع لـ HBV/HDV. في هذه الفئة، التي تتسم بصغر السن وغالبًا بوجود مرض كبدي نشط أو تليف، تتراوح نسبة انتشار فيروس HDV بين 11% و 26% [31].



كيفية الوقاية من العدوى بفيروسَي HBV و HDV

نظرًا لأن فيروس التهاب الكبد دلتا (HDV) لا يمكنه التكاثر بدون وجود فيروس التهاب الكبد ب (HBV)، فإن الوقاية من HDV تتطابق في الأساس مع الوقاية من (HBV)[32]. وتتمثل الاستراتيجيات الرئيسية في ثلاث نقاط:

1. التدابير السلوكية

- استخدام الواقي الذكري في العلاقات الجنسية ذات الخطر؛
- استخدام الإبر والمحاقن المعقمة فقط؛
- فحص متبرعي الدم ومشتقات الدم بشكل مناسب؛
- تطبيق قواعد السلامة بشكل صحيح في الإجراءات الطبية والسياقات المعرضة للخطر [33].

2. الوقاية المناعية السلبية

وتتمثل في إعطاء غلوبولينات مناعية محددة ضد HBs. وتُستخدم فقط في حالات خاصة، دائمًا بالتزامن مع التطعيم:

- الأطفال حديثو الولادة من أمهات HBsAg إيجابية: خلال 12 ساعة من الولادة مع الجرعة الأولى من اللقاح (حماية >90%) [34].
- التعرض العرضي للدم الملوث (مثل الوخز بالإبر الملوثة).
- العلاقات الجنسية المحفوفة بالمخاطر مع أشخاص إيجابيين ب HBsAg.
- بعد زراعة الكبد لأشخاص إيجابيين ب HBsAg.

3. التحصين النشط (التطعيم)

- إلزامي في إيطاليا منذ عام 1991:
 - لجميع الأطفال حديثي الولادة (خلال السنة الأولى من العمر)؛
 - لجميع المراهقين عند بلوغ سن 12 عامًا (للمولودين قبل عام 1991) [37].
 - موصى به في الفئات الأكثر عرضة للخطر، بما في ذلك:
 - الأشخاص القادمون من دول ذات معدل انتشار متوسط أو مرتفع لـ HBV؛
 - شركاء وأفراد العائلة القاطنين مع الأشخاص الإيجابيين لـ HBsAg؛
 - أخصائيو الرعاية الصحية أو الأشخاص المعرضون لأسباب مهنية؛
 - الأشخاص الذين يعانون من سلوكيات معرضة لخطر العدوى عن طريق الحقن أو الاتصال الجنسي [38].
- ويعد التطعيم المستهدف للمجموعات عالية الانتشار أمرًا أساسيًا لتقليل تداول الفيروس والوقاية من عدوى HDV أيضًا.

أين يتم إعطاء اللقاح ومتى؟

يتم إعطاء لقاح التهاب الكبد الوبائي ب عن طريق الحقن العضلي. بالنسبة للأطفال حديثي الولادة، يُفضل إعطاؤه في الفخذ، أما لدى المراهقين والبالغين فيعطى في العضلة الدالية، أي في الذراع.

فيما يتعلق بأوقات الجرعات:

- يتلقى الأطفال الذين يولدون لأمهات HBsAg إيجابية جرعة لقاح واحدة مع غلوبولين مناعي مباشرة بعد الولادة، تليها ثلاث جرعات من اللقاح يتم إعطاؤها في عمر 1 و 2 و 11 شهرًا [39]؛
- يتلقى أطفال الأمهات غير المصابات ثلاث جرعات من اللقاح في عمر 3 و 5 و 11 شهرًا [40]؛
- بالنسبة للأطفال بعمر اثني عشر عامًا والبالغين، تتضمن دورة التطعيم ثلاث جرعات على فترات 0 و 1 و 6 أشهر [41].

يعتبر اللقاح آمنًا جدًا بشكل عام. وعند حدوث آثار جانبية، فهي عادة خفيفة وتزول بسرعة. قد تظهر تفاعلات موضعية مثل الألم أو التورم أو الحكة في مكان الحقن، أو أعراض عامة مثل الحمى، والشعور بالتوعك، والغثيان، والصداع أو الآم المفاصل [42]. ويُمنع التطعيم فقط في حالة وجود حساسية معروفة لأي من مكونات اللقاح.

تستمر الحماية الناتجة عن اللقاح عادة بين 10 و 15 عامًا. ولمعرفة ما إذا كانت الحماية لا تزال فعالة، يكفي فحص وجود ومستوى الأجسام المضادة لـ HBs، والتي تدل على درجة المناعة المكتسبة [43].

كيفية تشخيص العدوى بفيروس HBV و HDV

فيروس HBV

لا يمكن التعرف على التهاب الكبد ب بناءً على الأعراض فقط، لأنها غير محددة وقد تتشابه مع أعراض أشكال أخرى من التهاب الكبد الفيروسي. لذلك، يُعد التأكيد التشخيصي المختبري أمرًا أساسيًا.

هناك العديد من اختبارات الدم التي تسمح لك بما يلي:

- تشخيص العدوى؛
- التمييز بين العدوى الحادة والمزمنة؛
- متابعة شدة مرض الكبد [44].

بالإضافة إلى التحاليل المخبرية، يمكن استخدام فحوصات مثل الفحص السريري، والأشعة فوق الصوتية، وتصوير مرونة الكبد (مثل FibroScan) لتقييم درجة التليف وتندب الكبد، وكذلك لمتابعة تطور المرض [45]. عادةً ما يكون التهاب الكبد المزمن بدون أعراض، أي أنه لا يسبب علامات واضحة في معظم الحالات. وعند ظهورها، تشمل الأعراض الشائعة:

- التعب؛
- الغثيان والقيء وفقدان الشهية؛
- الألم أو الانزعاج في منطقة الكبد؛
- اليرقان (اصفرار الجلد والعينين)؛
- البول الداكن؛
- آلام المفاصل [44].

في كثير من الحالات، تظهر الأعراض فقط عندما تتضرر وظائف الكبد بشكل كبير. يعتمد التشخيص على قياس المؤشرات الفيروسية المحددة، أي المستضدات والأجسام المضادة الموجودة في دم الأشخاص المصابين.

إن تفسير هذه التحاليل معقد ويتطلب تقييم عدة معايير في الوقت نفسه:

- المؤشرات المصلية (HBsAg و anti-HBs و anti-HBc IgG و anti-HBe و IgM و anti-HBe)؛
- الحمض النووي لـ HBV و HBsAg الكمي؛
- إنزيمات الكبد (ALT و AST).

يسمح التحليل المشترك لهذه البيانات بتحديد:

- مرحلة العدوى؛
- وجود عدوى حادة أو مزمنة؛
- شدة وخطورة تطور مرض الكبد [46].

فيروس HDV

عادةً ما يتم التعرف على التهاب الكبد المزمن الناتج عن فيروس د (HDV) في مرحلة متقدمة، عندما يكون تلف الكبد كبيرًا بالفعل. وقد يؤدي هذا، مع انخفاض معدلات الفحص لدى المرضى الإيجابيين لـ HBsAg، إلى تقليل نسبة التشخيص المبكر.

في الآونة الأخيرة، تم إدخال التحليل الجزيئي للكشف عن HDV-RNA، لكن هذا الفحص متاح حاليًا بشكل رئيسي في المراكز المتخصصة. وبالتالي يتم اختبار جزء فقط من المرضى المصابين بـ HBV للكشف عن العدوى المزروعة لـ HDV.

يعتمد تشخيص عدوى فيروس دلتا على البحث عن علامات HDV لدى الأشخاص الإيجابيين لـ HBsAg. لذلك، قبل تأكيد التهاب الكبد دلتا، يجب تشخيص التهاب الكبد الوبائي ب أولاً.

في حالة الاشتباه في التهاب الكبد الفيروسي الحاد، يقوم الطبيب بإجراء تحاليل فحص للأصناف الأكثر شيوعًا من التهاب الكبد الفيروسي عن طريق أخذ عينات من الدم:

- IgM مضاد لالتهاب الكبد الوبائي أ للكشف عن التهاب الكبد أ؛
- HBsAg و IgM anti-HBc للكشف عن التهاب الكبد الوبائي ب؛
- Anti-HCV و HCV RNA للكشف عن التهاب الكبد ج.

إذا أكدت التحاليل الإصابة بـ HBV وظهرت أعراض سريرية أشد من المتوقع، أو لوحظ تفاقم ضمن التهاب الكبد ب المزمن، يتم البحث عن الأجسام المضادة لـ HDV.

يمكن دعم التشخيص المحدد بفحوصات جزيئية ومصلية:

- HDV-RNA للكشف عن الجينوم الفيروسي؛
- HDVAg لتقييم التعبير المستضدي؛
- Anti-HDV للكشف عن الاستجابة المناعية للمضيف.

نظرًا لأن تحديد المستضد والجينوم يتطلب إجراءات معقدة ومتاحة أساسًا في مختبرات البحث، فإن هذه الطرق محدودة في الفحص الروتيني، بينما يعتمد التشخيص بشكل رئيسي على الكشف عن الأجسام المضادة لـ HDV. من المهم التأكيد على أن طريقة وكفاءة الاستجابة المناعية ضد HDV قد تختلف حسب ما إذا كانت العدوى مزدوجة أو إضافية.

بعد التحاليل المخبرية، التي يصفها عادة طبيب الرعاية الأولية، يخضع المريض لأول زيارة طبية تخصصية. يعتمد الأخصائي (عادةً أخصائي أمراض معدية أو كبد) على النتائج لتأكيد التشخيص أو طلب فحوصات إضافية. كما يقوم بإصدار شهادة مرضية للاعتراف بالإعفاء الطبي (الرمز 016) من قبل الهيئة الصحية المختصة.

بعد ذلك، يحدد الأخصائي تحاليل إضافية وزيارات للكشف عن أي مضاعفات أو أمراض مصاحبة، ويُجري تقييمات بالأجهزة للحصول على صورة سريرية كاملة، ويضع خطة علاجية، يتم مشاركتها مع طبيب الرعاية الأولية. هذا التقييم يحدد ما إذا كان المريض يحتاج إلى متابعة رئيسية من قبل الأخصائي أو إدارة طبيب الأسرة بشكل روتيني.

أخيرًا، تُجرى زيارات متابعة دورية (متابعة الكبد/العدوى) لإعادة تقييم الحالة السريرية وفقًا لخطة العلاج الشخصية [47] [48].



عدوى فيروس HBV – الحادة والمزمنة

يُعدّ التهاب الكبد الوبائي ب، الذي يسببه فيروس HBV، مرضًا فيروسيًا يمكن أن يتخذ أشكالًا متعددة، بدءًا من العدوى الصامتة أو غير المصحوبة بأعراض، وصولًا إلى الحالات السريرية الحادة أو المزمنة ذات المضاعفات المحتملة على المدى الطويل. تعتمد الصورة السريرية، وتطور المرض، واحتمال تحوّلته إلى حالة مزمنة على عدة عوامل، من بينها عمر المريض عند الإصابة وحالة جهازه المناعي. ويُعدّ فهم المؤشرات المصلية والبيانات المخبرية أمرًا أساسيًا للتشخيص والإدارة السريرية والمتابعة الدورية للمريض [49].

العدوى الحادة بفيروس HBV

تتراوح فترة الحضانة، أي المدة بين التعرّض للفيروس وظهور الأعراض، عادةً بين شهر وستة أشهر. يمكن أن تظهر العدوى دون أعراض واضحة (صامتة)، أو قد تكون مصحوبة بأعراض مثل التعب، والغثيان، والقيء، وآلام العضلات أو المفاصل، والحمى. في بعض الحالات قد يظهر نمط من التهاب الكبد الوبائي مع اليرقان (اصفرار الجلد والأغشية المخاطية). تميل الأعراض إلى أن تكون أشدّ لدى المراهقين والبالغين مقارنةً بالأطفال الصغار، حيث تمر العدوى لديهم غالبًا دون ملاحظة.

من الناحية المخبرية، تتميز العدوى الحادة بظهور مبكر للمؤشرين HBsAg وHBeAg، وهما دليلان على التكاثر الفيروسي النشط، بالإضافة إلى وجود HBV-DNA الذي يمكن كشفه حتى قبل ظهور الأعراض. ومع بداية المرض، تظهر الأجسام المضادة من نوع IgM anti-HBc، التي تدلّ على عدوى حديثة وقد تستمر لعدة أشهر. أما الأجسام المضادة من نوع IgG anti-HBc فتبقى موجودة لسنوات أو مدى الحياة، ويظهر المؤشر anti-HBs أخيرًا ليشير إلى بدء شفاء العدوى عندما يصبح HBsAg سلبياً.

خلال التهاب الكبد الحاد، تُظهر الفحوصات المخبرية زيادة في إنزيمات الكبد (ALT وAST)، وغالبًا ما تكون ALT أعلى من AST، في حين قد ترتفع مستويات البيليروبين بدرجة معتدلة. أخطر مضاعفات العدوى، وإن كانت نادرة، هي التهاب الكبد الخاطف (الحاد جدًا)، وهي حالة تتطلب تدخلًا فوريًا، وقد تستلزم الحالات الأشدّ خطورة زراعة كبد [50].

العدوى المزمنة بفيروس HBV

يُقال إن العدوى أصبحت مزمنة عندما يستمر وجود المستضد HBsAg لأكثر من 6 أشهر. يعتمد خطر تحوّل العدوى إلى مزمنة بشكل أساسي على عمر المريض عند الإصابة وحالته المناعية. ففي الأطفال حديثي الولادة، يمكن أن تصبح العدوى مزمنة في نحو 90% من الحالات، بينما يُقدّر الخطر بين 30% و 40% لدى الأطفال الصغار. أما في البالغين ذوي المناعة السليمة، فإن معظم الإصابات تشفى تلقائيًا، ويكون خطر التحول إلى مزمنة أقل من 5%. في المقابل، يكون الخطر أعلى لدى المرضى ضعيفي المناعة، مثل من خضعوا للعلاج الكيميائي أو لزراعة أعضاء.

في العدوى المزمنة، توفّر المؤشرات المصلية معلومات مهمة عن حالة المرض: فاستمرار وجود HBsAg يدل على عدوى نشطة، بينما يشير وجود HBeAg إلى تكاثر فيروسي مرتفع وزيادة العدوى. أما ظهور anti-HBe فيُشير إلى انخفاض في التكاثر الفيروسي وتحسّن السيطرة المناعية. وتسمح قياسات HBV-DNA بتقييم الحمل الفيروسي وتوجيه القرارات العلاجية. وأخيرًا، تساعد إنزيمات الكبد (ALT وAST) والبيليروبين في تقييم النشاط الالتهابي وتقدير تلف الكبد.

يمكن أن تختلف مسارات العدوى المزمنة اختلافًا كبيرًا: فبعض المرضى يعيشون لسنوات دون أعراض تُذكر، بينما قد يُصاب آخرون بتليف الكبد أو تشمّعه أو بسرطان الكبد الأولي. لذا، يُعدّ الرصد الدوري المنتظم أمرًا ضروريًا لاكتشاف المضاعفات مبكرًا وتخطيط التدخلات العلاجية المستهدفة.

تتطلب إدارة عدوى HBV نهجًا متكاملًا يأخذ في الاعتبار الصورة السريرية، والمؤشرات المصلية والجزيئية، والمعطيات المخبرية. ويساعد ذلك على التمييز الصحيح بين العدوى الحادة والمزمنة أو الشفاء التام، وعلى تحديد المرضى الأكثر عرضة للمضاعفات ووضع خطط علاجية مخصصة لهم. وتُعدّ المتابعة المنتظمة الدقيقة والمبنية على الحالة السريرية للمريض حجر الزاوية في الإدارة الفعّالة والأمنة لعدوى فيروس التهاب الكبد ب [51].

عدوى فيروس HDV – الحادة والمزمنة

يعتمد المسار السريري لالتهاب الكبد الناتج عن فيروس دلتا (HDV) اعتماداً كبيراً على نوع العدوى وعلى حالة المريض الصحية. في حالة العدوى المزمنة بـ HBV/HDV، حيث يُصاب المريض بالفيروسين معاً في الوقت نفسه، يكون مسار المرض في الغالب حاداً. وفي معظم الحالات (90-95%) تُشفى العدوى تلقائياً مع تخلص الجسم من كلا الفيروسين، غير أنّ حوالي 5% من المرضى قد يُصابون بالتهاب كبد حادٍ وخيم، مع احتمال تطوره إلى حالة مزمنة أو إلى التهاب كبدٍ خاطف (بنسبة تقلّ عن 2% لدى البالغين) [52]. في هذه الحالة، تكون الأعراض السريرية في الغالب ناجمة عن التهاب الكبد، بينما قد تظهر المؤشرات الخاصة بفيروس HDV بدرجات متفاوتة [53]. إذا كانت درجة نشاط فيروس التهاب الكبد HDV محدودة، فإن شدة المرض تعتمد بشكل أساسي على فيروس التهاب الكبد HBV. في هذه الحالات، تكون فترة وجود فيروس التهاب الكبد HDV في الدم قصيرة، وقد تمرّ العدوى المزمنة دون تشخيص، كما قد تكون الاستجابة المناعية بالأجسام المضادة غائبة أو جزئية [54]. وعلى العكس، إذا كانت درجة نشاط فيروس التهاب الكبد HDV مرتفعة، فقد يكون المرض شديداً أو أحياناً خاطفاً، مع استجابة مناعية كاملة بالأجسام المضادة [55]. وفي أغلب الحالات التي تظهر فيها الأعراض، يكون التهاب الكبد ذا شدة متوسطة إلى شديدة [56].

في الحالات السريرية المتوسطة، قد تتطور الاستجابة المناعية ببطء؛ إذ تظهر الأجسام المضادة من نوع IgM anti-HDV بعد أيام أو أسابيع من بدء الأعراض، بينما تتطور الأجسام المضادة من نوع IgG anti-HDV أثناء فترة النقاهة. ولهذا السبب، في حالة مريض مصاب بالتهاب كبد إيجابي للمؤشر HBsAg، غالباً ما يلزم إعادة اختبار الأجسام المضادة anti-HDV لتأكيد أو نفي العدوى المزمنة [52] [57]. أما في حالة العدوى الإضافية بفيروس HDV، حيث يُصاب شخص بفيروس دلتا بينما يعاني أصلاً من التهاب كبد مزمن ناتج عن فيروس HBV، فإن العدوى تتحول إلى مزمنة فيما لا يقل عن 90% من الحالات [52]. وتُعرّف العدوى بأنها مزمنة عندما يبقى اختبار الحمض النووي الريبي للفيروس (HDV-RNA) إيجابياً لمدة تزيد عن ستة أشهر [53]. وفي هذه الحالات قد تختلف الأعراض السريرية اختلافاً كبيراً بحسب حالة الكبد قبل العدوى. وإذا لم يكن قد تمّ تشخيص عدوى HBV مسبقاً، فقد يتم الخلط بين العدوى الإضافية أو المزمنة مع التهاب الكبد الحاد [54].

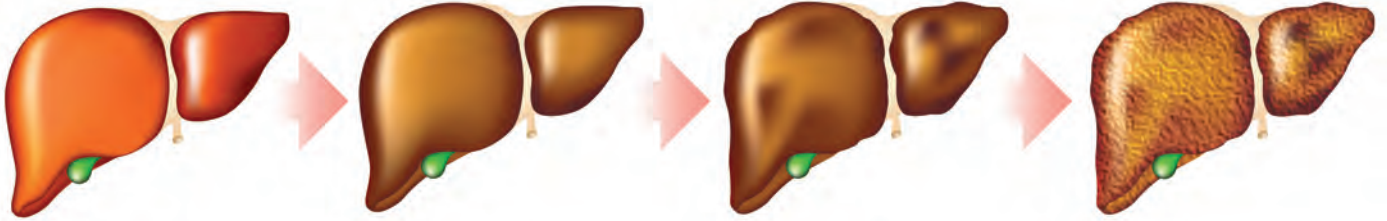
عندما تتحول العدوى إلى مزمنة — سواء في حالات العدوى الإضافية أو في نسبة صغيرة من حالات العدوى المزمنة الشديدة (حوالي 5-10%) — فقد يكون المرضى بدون أعراض أو تظهر عليهم أعراض غير محددة مثل التعب، والشعور بالوهن، وفقدان الشهية [55]. ومع ذلك، فإن العدوى المزمنة المزمنة بـ HBV/HDV ترتبط عادةً بتدهور سريري أوضح مقارنةً بالعدوى المزمنة بـ HBV وحده [56].

ويُظهر المرضى المصابون بالعدوى المزمنة تطوراً أسرع نحو تليف الكبد، ومخاطر أعلى لحدوث فشل كبدي، وزيادة احتمال الإصابة بسرطان الكبد (HCC)، واحتمالية أكبر للحاجة إلى زراعة كبد، إضافة إلى ارتفاع خطر الوفيات. وتشمل المؤشرات الرئيسية للنتائج الأسوأ وجود تليف الكبد منذ البداية، والتقدم في السن، والجنس الذكوري، والنمط الجيني 1 لفيروس التهاب الكبد الوبائي، وبلد المنشأ [52] [57].

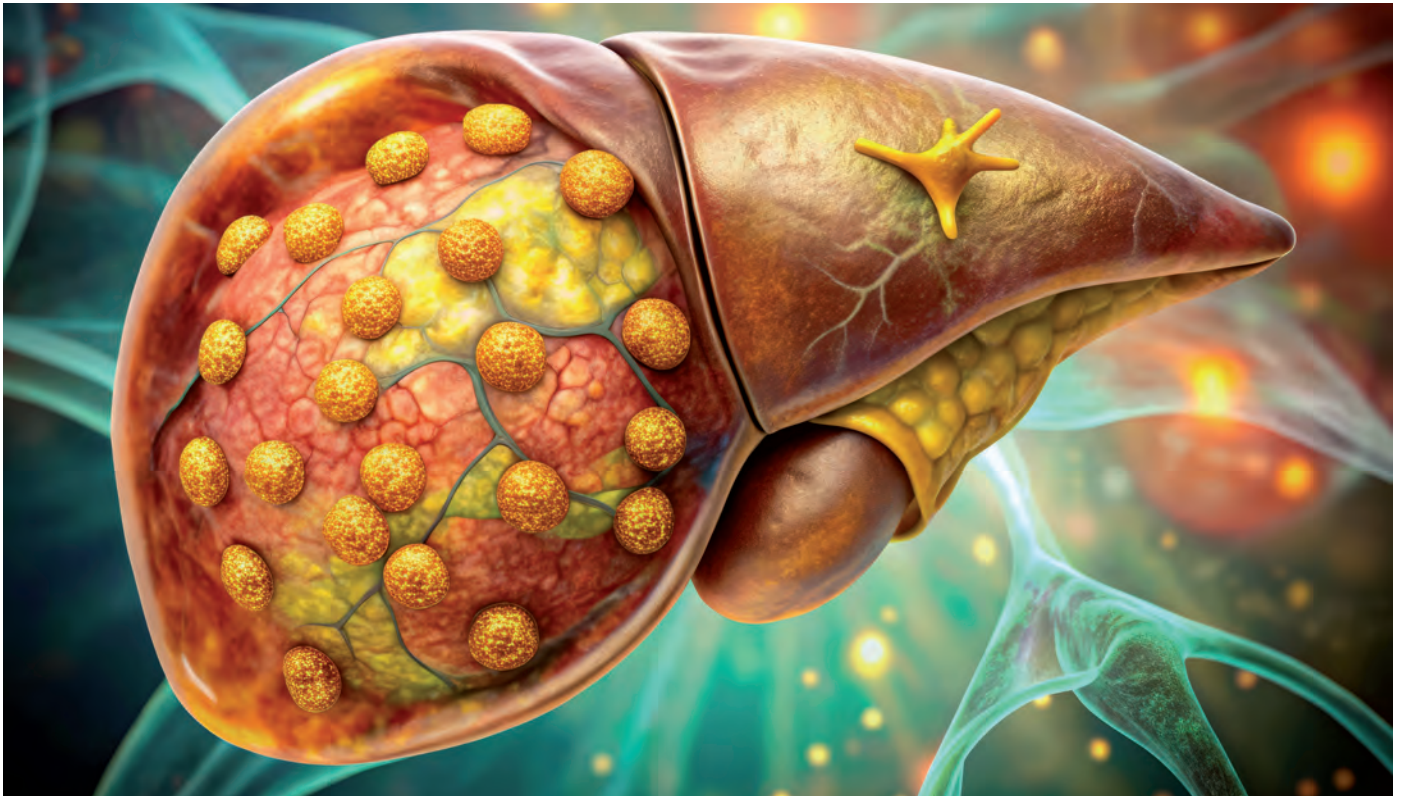


تطور العدوى ومضاعفاتها المحتملة الناجمة عن التهاب الكبد ب و د

تعتمد تنبؤات سير العدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد ب (HBV) أساسًا على مستوى تكاثر الفيروس ودرجة تلف الكبد الموجودة. فحوالي 50% من المرضى المصابين بعدوى مزمنة يُظهرون تكاثرًا فيروسيًا نشطًا، وغالبًا ما يرتبط ذلك بارتفاع في إنزيمات الكبد (الأنين ترانساميناز)، وفي هذه الحالات يكون خطر تطور المرض أكبر، إذ قد تتطور التليفات الكبدية لدى نحو 15-20% من المرضى خلال خمس سنوات. أما المرضى الذين تكون لديهم ناقلات الأنين ترانساميناز طبيعية ونسيج كبدي شبه طبيعي، فإن المرض لديهم يكون مستقرًا دون تقدم ملحوظ، وتكون توقعاتهم الصحية أفضل [58].



أحد الأخطار الكبيرة بشكل خاص لدى المرضى الذين يعانون من تلف الكبد المزمن هو تطور سرطان الكبد (HCC). إذ يمكن أن يظهر الورم الكبدي ليس فقط على كبد متليف، بل أيضًا على كبد مصاب بالتهاب دون تليف، وذلك بسبب قدرة فيروس HBV على الاندماج في الحمض النووي لخلايا الكبد وتغيير آلية تكاثرها، مما يعزز تكوّن الخلايا السرطانية. ولهذا السبب، فإن الفحوص الدورية، بما في ذلك تحاليل الدم والتصوير بالموجات فوق الصوتية للكبد، تُعد ضرورية لاكتشاف أي أورام في مراحل مبكرة والتدخل في الوقت المناسب [59]. يُعتبر التهاب الكبد دلتا (HDV) أكثر أشكال التهاب الكبد الفيروسي شدةً وخطورةً. وبمجرد الإصابة به، تقلّ احتمالات الشفاء مع تقدم المرض: إذ يتمكّن فقط 35% من المصابين بالعدوى الحادة وحوالي 10% من المصابين بالعدوى المزمنة من الشفاء. أما المرضى الذين لا يتعافون في المراحل المبكرة، فإن عدوى HDV تؤدي إلى تقدم سريع نحو التليف الكبدي، وفشل كبدي مبكر مع تشكل تليف متقدم، وزيادة خطر الإصابة بسرطان الكبد، مما يؤدي إلى ارتفاع معدل الوفيات المرتبطة بالكبد مقارنة بعدوى HBV أو HCV. وبالمقارنة مع فيروس HBV، الذي غالبًا لا يسبب تلفًا كبديًا كبيرًا، فإن فيروس HDV يؤدي إلى تطور التليف في نحو 70% من المرضى خلال 5 إلى 10 سنوات من العدوى، مما يجعل خطر المضاعفات لدى المصابين المزوجين بـ HBV/HDV ثلاثة أضعاف مقارنةً بالمصابين بـ HBV وحده [60]. كما أن أكثر من نصف المرضى المصابين بعدوى حادة بـ HDV يتطور لديهم المرض إلى الشكل المزمن. وفي بعض الحالات، تكون وتيرة تقدم المرض نحو التهاب كبد مزمن متقدم سريعة جدًا. ويسبب هذا التقدم السريع وظهور مضاعفات الكبد الخطيرة تأثيرًا سريريًا كبيرًا لدى المرضى المصابين بعدوى HDV المزمنة، بما في ذلك الوفيات الناتجة مباشرة عن التهاب الكبد [61].



كيفية متابعة العدوى بفيروس HBV و HDV

يمكن أن يكون تطور مرض الكبد في حالات العدوى بفيروس التهاب الكبد (HBV) و (HDV) متفاوتاً جداً. وتُعَرِّض العدوى المزدوجة بـ HDV المريض إلى خطر أكبر بكثير من المضاعفات، بما في ذلك تطور تليّف الكبد وسرطان الكبد [62].

الفحوصات والمتابعة الدورية

يجب على الطبيب تقييم مرحلة المرض بشكل دوري للكشف عن أي تغييرات محتملة، وذلك باستخدام اختبارات الدم وأدوات التشخيص الخاصة بمراقبة تليّف الكبد.

تشمل الفحوصات المستخدمة عادةً ما يلي: التقييمات غير الجراحية بالأجهزة، مثل التصوير بالموجات فوق الصوتية للبطن وتصوير مرونة الكبد (مثل فحص FibroScan)، ومراقبة المؤشرات الرئيسية لوظائف الكبد (ALT و AST، والبيلبيروبين، وناقلة الببتيد غاما غلوتاميل، والفسفاتاز القلوي، والبروتينات الكلية)، وفي بعض الحالات، أخذ خزعة من الكبد عند الحاجة. يضع الطبيب خطة مراقبة مخصصة تحدد تواتر الفحوصات بناءً على مرحلة المرض وشدة الأعراض، ويقيم مدى الاستجابة للعلاجات المضادة للفيروسات إن وُجدت [63].

تتيح هذه الفحوصات تحديد جانبين رئيسيين: مرحلة المرض، لمعرفة ما إذا كانت الحالة قد شخّصت في مرحلة مبكرة أو متقدمة، وفعالية العلاج، من خلال متابعة تحسّن المؤشرات المخبرية أو خطر تفاقم المرض. في المرضى الذين يعانون من تلف الكبد المتقدم أو تليّف الكبد، تصبح المتابعة أكثر تكراراً، بشكل عام كل ثلاثة إلى ستة أشهر، وذلك للكشف المبكر عن المضاعفات، خاصة ظهور العُقَد المشتبه بها كمؤشر على سرطان خلايا الكبد (HCC) [64].

مراقبة المريض المصاب بتليّف الكبد

يحتاج المرضى المصابون بتليّف الكبد إلى برنامج مراقبة دقيق لتشخيص المضاعفات مبكراً. في حالات تليّف الكبد المعوّض والمستقر، تكون الفحوصات المخبرية والتصويرية بشكل عام نصف سنوية وتشمل: تقييم وظائف الكبد والكلية (الترانساميناز، وناقلة الببتيد غاما غلوتاميل، والفسفاتاز القلوي، ومخطط البروتينات، والبيلبيروبين والكلية والمجزأ، والنسبة المعيارية الدولية (INR)، وتعداد الدم الكامل، والكرياتينين، ومستويات الصوديوم والبوتاسيوم) إضافة إلى التصوير بالموجات فوق الصوتية للجزء العلوي من البطن. أما في حالات التليّف المتقدم أو غير المعوّض، فتُجرى الفحوصات على فترات أقصر (كل 3-4 أشهر)، وتشمل أيضاً مراقبة ارتفاع ضغط الدم البابي باستخدام الإيكو دوبلر الملون وربما التنظير الداخلي للمريء والمعدة. أي تغيير جوهري في المؤشرات الحيوية أو الصور فوق الصوتية يستدعي إعادة تقييم عاجلة من قبل الأخصائي. وفي حال ظهور فشل كبدي أو مضاعفات طبية، قد يصبح من الضروري تنظيم رعاية منزلية لتقليل الحاجة إلى دخول المستشفى بشكل متكرر [65].

إدارة مخاطر العدوى

يلعب طبيب الرعاية الأولية دوراً أساسياً في دعم المريض وأفراد الأسرة المقيمين معه، من خلال تقديم التوعية حول السلوكيات المحفوفة بالمخاطر وتجنّب حالات القلق المفرط. ينتقل فيروسا HBV و HDV أساساً عبر ملامسة الدم مباشرة، أو من خلال الأدوات الحادة الشخصية الملوثة، أو عبر العلاقات الجنسية غير المحمية. ولذلك يجب تجنب الاستخدام المشترك للأدوات الحادة الشخصية (شفرات الحلاقة، والمقصات، وما إلى ذلك)، والحرص على إجراء الوشوم أو التّقب في أماكن مرخّصة ونظيفة، وممارسة العلاقات الجنسية الآمنة، خاصةً عند وجود شركاء متعدّدين أو من الفئات المعرّضة للخطر [66].

التطعيمات الموصى بها

يجب إخضاع جميع المرضى المصابين بتليّف الكبد لفحص التهاب الكبد أ (HAV IgG)، وإذا لم يكونوا قد تعرّضوا له، يجب تطعيمهم. كما يُنصح بتطعيم المرضى المصابين بتليّف الكبد أو الذين خضعوا لزراعة كبد، ما لم يكن هناك مانع، ضد الإنفلونزا الموسمية وضد المكورات الرئوية [67].

توجيهات لأفراد العائلة والمقيمين مع المريض

يجب أن تشمل الاستشارة الذي يقدّمها طبيب الرعاية الأولية أفراد الأسرة والمقيمين مع المريض؛ إذ ينبغي أن يخضع الجميع للفحص المصلي لفيروس HBV، ومن لم تظهر عليه دلائل على التعرّض للفيروس يجب أن يتلقّى التطعيم. كما ينبغي تلقي أفراد أسرة المرضى المصابين بتليّف الكبد أو الذين خضعوا لزراعة كبد اللقاحين ضد الإنفلونزا والمكورات الرئوية [68].

كيفية إدارة المضاعفات المرتبطة بالعدوى بفيروس HBV و HDV والوقاية منها

يُعدّ تليّف الكبد التطور السلبي الرئيسي للعدوى المزمنة في الكبد. وبمجرد حدوثه، يمكن للأشخاص المصابين بالتهاب الكبد ب و/أو د أن يصابوا بفشل كبدي ومضاعفات مثل الاستسقاء، أو الاعتلال الدماغي الكبدي، أو نزيف الدوالي (انفجار الدوالي المرينية) [69].

تُعدّ نشأة دوالي المريء أول نتيجة سريرية مهمة لارتفاع ضغط الدم البابي. وقد تظهر الدوالي أيضًا في قاع المعدة والمستقيم، وغالبًا ما تكون بدون أعراض. ومع ذلك، فإن تمزق هذه الدوالي قد يؤدي إلى نوبات خطيرة ومتكررة تستلزم دخول المستشفى، ويبلغ خطر الوفاة في غضون ستة أسابيع على الأقل 20% [70].

أما الاستسقاء، الذي يتطور لدى 50-60% من المرضى خلال عشر سنوات من تشخيص التليّف، فيُعدّ علامة على فشل الكبد. إن تراكم السوائل في التجويف البطني يؤدي إلى انتفاخ وألم في البطن، وفي الحالات الأكثر خطورة يمكن أن يظهر التهاب الصفاق الجرثومي العفوي [71].

ويمثل الاعتلال الدماغي الكبدي أحد أخطر مظاهر التليّف، حيث تصل نسبة الوفيات بعد عام إلى نحو 64%. وتُعدّ هذه الحالة قابلة للعكس من حيث المبدأ، وتظهر على شكل أعراض عصبية ونفسية واضطرابات في الجهاز العصبي العضلي بدرجات متفاوتة [72]. ويُقدّر معدل حدوث الفشل الكبدي السنوي بين المصابين بـ HBV و HDV الذين يعانون من تليّف الكبد بنسبة تتراوح بين 2.6% و 3.6%. ويمكن أن تتسارع وتيرة تطور التليّف نحو مرحلة الفشل الكبدي نتيجة مضاعفات إضافية مثل النزيف الهضمي، أو الفشل الكلوي الحاد (مع أو بدون متلازمة الكبد والكلية)، أو المتلازمة الكبدية الرئوية، أو ارتفاع ضغط الدم الرئوي البابي، أو اعتلال عضلة القلب الناتج عن التليّف، أو العدوى البكتيرية، أو سرطان الخلايا الكبدية (HCC) [73].



يرتبط التهاب الكبد دلتا بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية مقارنة بعدوى HBV وحدها. ووفقاً لبيانات AIRTUM 2020 (الجمعية الإيطالية لسجلات الأورام)، تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات بين مرضى سرطان الكبد في إيطاليا 20%، بينما تنخفض إلى 10% خلال 10 سنوات. في المتوسط، يتطور سرطان الكبد (HCC) لدى المصابين بعدوى مزدوجة بـ HBV/HDV في غضون عشر سنوات من الإصابة [74].

وبالنسبة للأشخاص الذين يعانون من أمراض الكبد في المرحلة النهائية، تُعدّ زراعة الكبد الاستراتيجية العلاجية الوحيدة الفعالة. وبالمقارنة مع مرضى HBV فقط، يحتاج المصابون بالتهاب الكبد د إلى زراعة الكبد بوتيرة أعلى. ومع ذلك، يمكن أن تحدث إعادة العدوى بفيروس HDV و HBV بعد عملية الزرع في ما يصل إلى 81% من الحالات لدى حاملي مستضد HBsAg الذين يعانون من تليّف الكبد في المرحلة النهائية [75].

وعلى الرغم من التقدّم في أمان وانتشار إجراء الزرع، إلا أن هناك حدودًا موضوعية له، منها قلة توفر الأعضاء، وطول قوائم الانتظار، وتدهور حالة المرضى أثناء الانتظار. فضلًا عن ذلك، فإن الأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة لمنع رفض العضو المزروع قد تؤدي إلى مخاطر إضافية [76].

بشكل عام، يواجه المصابون بالتهاب الكبد د عبئًا سريريًا كبيرًا؛ إذ يتطور المرض بسرعة، مع ارتفاع في معدلات الإصابة والوفيات، ويكون خطر الوفاة لديهم أعلى مقارنةً بالمصابين بعدوى HBV وحدها [77].

علاج التهاب الكبد الوبائي ب

العدوى الحادة

في معظم الحالات، يشفى التهاب الكبد الحاد تلقائيًا بفضل قدرة الجسم على التخلص من الفيروس [78][79]. لذلك، يكون العلاج بشكل عام داعماً، مع مراقبة دقيقة لفحوصات الدم، مثل عدد الصفائح الدموية ومستويات البيليروبين، والتي تسمح بتقييم وظائف الكبد [80]. في حال حدوث تغيرات كبيرة أو إذا كانت الحالة شديدة بشكل خاص، قد تكون هناك حاجة إلى مراقبة أكثر دقة في المستشفى، لأن هناك خطرًا – وإن كان نادرًا – من تطور الحالة إلى شكل خبيث قد يكون مميتاً وفي بعض الأحيان يمكن علاجه فقط عن طريق زرع الكبد [81][82]. في السنوات الأخيرة، يتم تطوير مقاربات دوائية حتى في المرحلة الحادة بهدف تسريع التخلص من الفيروس [83][84]. إلا أنه لا توجد بعد بيانات سريرية كافية تؤكد فعالية هذه العلاجات في الممارسة اليومية [85][86][87].

العدوى المزمنة

فيما يتعلق بالتهاب الكبد المزمن، لا يوجد حتى الآن علاج شافٍ نهائي. الهدف الرئيسي من العلاج هو الوقاية من مضاعفات الكبد، مثل التليف وسرطان الخلايا الكبدية (HCC)، بينما الهدف الثانوي هو تقليل احتمال نقل العدوى. يعتمد اختيار العلاج على معرفة التاريخ الطبيعي للعدوى، ودرجة التكاثر الفيروسي، ومستوى تلف الكبد الموجود [88].

يعتمد علاج التهاب الكبد المزمن بشكل أساسي على فئتين من الأدوية: نظائر النوكليوسيد/النوكليوتيد والإنترفيرون المؤتلف.

تعمل نظائر النوكليوسيد/النوكليوتيد، مثل الإنتيكافير و التينوفوفير، على منع تكاثر الفيروس داخل خلايا الكبد [89]، وتؤخذ عن طريق الفم عادةً مرة واحدة يوميًا، وتعدّ جيدة التحمل في أغلب الحالات [89][90]. غالبًا ما يكون العلاج طويل الأمد، لأن الفيروس يمكن أن يعود إلى التكاثر عند إيقاف الأدوية [90]. يقوم الطبيب بمراقبة الاستجابة من خلال قياس مستويات الفيروس في الدم ووظائف الكبد [89][90].

أما الإنترفيرون المؤتلف فيعمل على تحفيز الجهاز المناعي لمحاربة الفيروس [89]، ويُعطى عن طريق الحقن مرة واحدة أسبوعيًا، وقد يؤدي إلى استجابة مستدامة حتى بعد انتهاء العلاج [90]. ومع ذلك، قد يسبب الإنترفيرون آثارًا جانبية أكثر وضوحًا، مثل الحمى أو التعب أو آلام العضلات، لذا يعتمد اختياره على الحالة الصحية العامة للمريض وعلى درجة تحمّله الفردي للعلاج [90][91].

يعتمد الاختيار بين العلاجين ومدة العلاج على عدة عوامل، منها مستوى التكاثر الفيروسي، ودرجة التهاب الكبد، ووجود أمراض أخرى مرافقة [89][91]. وفي جميع الحالات، تُعدّ المتابعة الدورية المنتظمة أمرًا أساسيًا لتقييم فعالية العلاج والوقاية من المضاعفات على المدى الطويل [89][90].

من يجب علاجه

يُوصى بالعلاج في الحالات التالية:

- جميع المرضى المصابين بتليف الكبد (سواء كان معوضًا أو غير معوض)، بغض النظر عن مستويات ALT أو HBeAg أو HBV-DNA؛
- المرضى الذين لا يعانون من تليف الكبد ولكن أعمارهم فوق 30 عامًا، مع ارتفاع مستمر في ALT وناقلات أمين الألانين أكبر من 20,000 وحدة دولية/مل؛
- المرضى المصابين بعدوى مزدوجة HBV/HIV.

من تتم متابعته دون علاج

في المرضى الذين لا يعانون من تليف الكبد، ولديهم مستويات طبيعية من ALT وناقلات أمين الألانين منخفضة (> 2000 وحدة دولية/مل)، يمكن تأجيل العلاج. وينطبق الأمر ذاته على المرضى الشباب (> 30 سنة) الذين لا يعانون من تليف الكبد والذين يعانون من ALT متقطع أو ناقلات أمين الألانين معتدلة. في جميع هذه الحالات، تُعدّ المراقبة المستمرة ضرورية لتقييم أي تغيير قد يستدعي بدء العلاج لاحقًا.

علاج التهاب الكبد دلتا

حتى اليوم، لا يوجد علاج نهائي للمرضى المصابين بالتهاب الكبد دلتا (HDV) [92]. لسنوات عديدة، اعتمد العلاج المرجعي على الإنترفيرون ألفا (IFN α)، الذي تم إدخاله في الممارسة السريرية بشكل تجريبي منذ أكثر من 30 عامًا [92]؛ ومع ذلك، كانت فعاليته محدودة، ولم تُظهر إضافة مضادات الفيروسات الموجهة ضد HBV، مثل الإنتيكافير أو التينوفوفير، أي فوائد تُذكر [92][93].

في الآونة الأخيرة، ظهرت استراتيجيات علاجية جديدة واعدة للمرضى المصابين بالتهاب الكبد دلتا، بعضها متاح بالفعل، والبعض الآخر لا يزال قيد التطوير [93][94]. من بين هذه الاستراتيجيات، تبرز جزيئتان رئيسيتان:

البوليفيرتايد: تمت الموافقة عليه من قبل وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) لعلاج التهاب الكبد دلتا المزمن لدى البالغين الذين يعانون من أمراض الكبد التعويضية والحمض النووي الريبي الفيروسي الإيجابي. يرتبط البوليفيرتايد بمستقبل يسمح بدخول الفيروس إلى خلايا الكبد، مما يمنع العدوى والتكاثر الفيروسي، ويحد من تأثيرات HDV على الجسم [94].

اللونافارنيب: مثبط فموي لعملية البرنلة، تم تقييمه في البداية في دراسة من المرحلة الثانية (2a) على 14 مريضًا مصابًا بـ HDV. أظهرت الدراسة انخفاضًا في المستويات الفيروسية، مع وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين انخفاض التكاثر الفيروسي ومستويات الدواء في المصل. لا يزال اللونافارنيب قيد التجارب السريرية، بما في ذلك في إيطاليا، ويتم دراسته حاليًا بالاشتراك مع الريتونافير أو الإنترفيرون المؤتلف [95][96].

تمثل هذه الخيارات العلاجية الجديدة تحولًا مهمًا في إدارة فيروس HDV، إذ توفر آفاقًا مملوسة للسيطرة على التكاثر الفيروسي وتحسين التنبؤ بمآل المرضى [92][96].



حقوقكم كمريض مصاب بمرض كبدي مزمن



إذا كنت مصابًا بمرض كبدي مزمن، مثل التهاب الكبد المزمن أو تليف الكبد، فإن القانون يتيح لك بعض الحقوق والتسهيلات. إن معرفة هذه الحقوق تُمكنك من الحصول على الرعاية والفحوصات والدعم المالي دون تكاليف إضافية، وتنظيم إدارة صحتك بأفضل طريقة ممكنة [97][98].

الإعفاءات بسبب المرض. إذا كان لديك تشخيص بالتهاب الكبد المزمن النشط، يمكنك طلب الإعفاء رقم 016 من هيئة الخدمات الصحية المحلية (ASL)، والذي يُعفيك من دفع تكاليف الخدمات الصحية المرتبطة بمرضك. أما في حالة تليف الكبد (غير المرتبط بالكحول)، فيمكن طلب الإعفاء رقم 008، الذي يشمل الخدمات المتعلقة بتليف الكبد [98]. بالإضافة إلى ذلك، من يحق له الحصول على تعويض بموجب القانون رقم 1992/210 يمكنه الحصول على الإعفاء رقم N01، الذي يشمل جميع خدمات التشخيص، والتحليل المخبرية، والخدمات التخصصية الأخرى المرتبطة بالمرض [99].

الإعاقة المدنية. قد يضمن الاعتراف بدرجة الإعاقة المدنية الإعفاء من بعض أو كل الخدمات الصحية [99]. وبشكل عام:

- للحصول على إعفاء كامل من الخدمات الصحية (الرمز C03) يجب أن تكون نسبة الإعاقة 67% على الأقل؛
- من لديه تشخيص بالتهاب الكبد المزمن النشط يمكنه الحصول على نسبة إعاقة 51%؛
- في حالة تليف الكبد المصحوب بارتفاع ضغط الدم البابي، تتراوح نسبة الإعاقة بين 71% و 80%.

اعتبارًا من 1 يناير 2010، يتم تقديم طلبات الإعاقة المدنية إلكترونيًا إلى المعهد الوطني للضمان الاجتماعي (INPS) [100].

التعويض عن التعرض لدم ملوث (القانون رقم 1992/210). إذا أصبت بعدوى نتيجة دم أو مشتقات دم ملوثة وتم تشخيصك بالتهاب الكبد، يمكنك طلب تعويض وفقًا للقانون رقم 210 لسنة 1992. للحصول على جميع المعلومات العملية ومتابعة الإجراءات الصحيحة، يمكنك زيارة موقع جمعية EpaC-ETS على الرابط التالي: <https://www.indennizzolegge210.it> [101].

فوائد أخرى. قد تؤدي الإعاقة المدنية إلى الحصول على مزايا مالية، وإعفاءات من الرسوم (التذاكر الصحية)، وإجازات عمل، وتسهيلات أخرى، أيضًا وفقًا للقانون رقم 104 لسنة 1992. نظرًا لأن القوانين قد تكون معقدة، يُنصح بالتوجه إلى مكاتب الرعاية الاجتماعية، أو المهنيين المتخصصين، أو الجمعيات مثل EpaC-ETS للحصول على معلومات مفصلة ومُحدثة حول حقوقك [101].

ما الفرق بين العدوى المزروجة والإضافية لـ HDV؟

العدوى المزروجة تعني الإصابة في الوقت نفسه بفيروس التهاب الكبد ب (HBV) و د (HDV). أما العدوى الإضافية فتعني إصابة شخص مصاب مسبقاً بالتهاب الكبد المزمن ب بعدوى جديدة بفيروس التهاب الكبد المزمن د.

هل يمكن أن ينتقل التهاب الكبد دلتا عن طريق اللعاب، مثلًا من خلال قبلة؟

لا. ينتقل فيروس HDV مثل فيروس HBV، أي عبر الدم وسوائل الجسم الأخرى مثل السائل المنوي والإفرازات المهبلية. ولا توجد أدلة على انتقاله عن طريق اللعاب.

هل يُعد الوشم في مكان غير آمن أو باستخدام أدوات غير معقمة خطرًا للإصابة؟

نعم. أي ممارسة تتضمن استخدام أدوات حادة أو ملوثة — مثل الوشم، أو ثقب الجسم، أو بعض تدخلات الأسنان الصغيرة غير المعقمة — قد تسهل انتقال فيروسات مثل HBV و HCV و HIV. في حالة التعرض، يُنصح بإجراء فحوصات محددة.

إذا كنت مصابًا بفيروس HBV وأجريت علاقة جنسية غير آمنة، هل يجب أن أجري اختبار HDV؟ ومتى؟

يُجرى اختبار HDV فقط للأشخاص المصابين بعدوى مزمنة بفيروس HBV أو غير المحصنين ضده. في هذه الحالات يمكن إجراؤه فورًا إذا ظهرت أعراض حادة أو تدهور في حالة التهاب الكبد المزمن ب. ويتم تأكيد التشخيص من خلال الكشف عن الحمض النووي لـ HDV، بينما تشير الأجسام المضادة anti-HDV فقط إلى اتصال سابق مع الفيروس. ومع ذلك، من الأفضل أن يخضع المصابون بالتهاب الكبد المزمن ب ممن لديهم سلوكيات محفوفة بالمخاطر لفحوصات دورية لـ HDV بإشراف الطبيب المعالج.

هل الشخص الإيجابي للأجسام المضادة لـ HDV يعاني تلقائيًا من التهاب الكبد المزمن د؟

لا. تشير إيجابية الأجسام المضادة فقط إلى التعرض للفيروس. يتطور التهاب الكبد المزمن دلتا فقط إذا:

- كان الشخص مصابًا بعدوى نشطة بفيروس HBV، و
- لم يكن محصنًا ضد HBV سواء بالتطعيم أو بعدوى سابقة.

ويُشخص المرض بدقة فقط من خلال الكشف المباشر عن الفيروس بواسطة HDV-DNA أو HDV-Ag.

متى يجب الاشتباه في عدوى HDV لدى من يعانون من HBV؟

إذا أظهر مريض مصاب بالتهاب الكبد المزمن ب تدهورًا غير مبرر في وظائف الكبد، يجب التحقق من احتمال وجود عدوى بفيروس HDV.

هل يمكن أن تنتقل المرأة المصابة بالتهاب الكبد دلتا الفيروس إلى مولودها؟

نعم، هذا ممكن. في هذه الحالات، يجب أن تتابع الأم حالتها لدى أخصائي كبد أو أمراض معدية وأيضًا لدى طبيب نساء وتوليد. ويُعطى المولود مصل مناعي (بالغلوبولين المناعي) ولقاح ضد HBV، مما يقلل خطر انتقال HDV بشكل كبير، لأن هذا الفيروس يحتاج إلى وجود HBV ليستمر في الجسم ويصبح مزمنًا.

هل تُجرى فحوصات HBV/HDV أثناء الحمل؟

نعم. وفقًا للقانون، يجب على جميع النساء الحوامل إجراء اختبار HBsAg خلال الثلث الثالث من الحمل. يزداد خطر انتقال العدوى في حال الإصابة الحادة بالفيروس في نهاية الحمل، أو الولادة أثناء فترة حضانة الفيروس، أو وجود HBeAg لدى الأمهات المصابات بعدوى مزمنة.

كيف يمكن تقليل خطر العدوى لدى المولود إذا كانت الأم مصابة بـ HBV؟

يتلقى المولود مناعة سلبية (أجسام مضادة) ومناعة إيجابية (لقاح مضاد لـ HBV)، مما يوفر حماية فعالة بنسبة تتراوح بين 90% و 95% أيضًا ضد HDV.

هل يوجد لقاح ضد فيروس HDV؟

لا. لا يوجد حاليًا لقاح محدد ضد فيروس HDV. ومع ذلك، فإن التطعيم ضد فيروس HBV يقي تلقائيًا من التهاب الكبد دلتا، لأن فيروس HDV لا يمكنه أن يستمر في الجسم إلا بوجود فيروس HBV.

- 1 World Health Organization (WHO). Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2022–2030. 2022. Available from: <https://www.who.int/health-topics/hepatitis/elimination-of-hepatitis-by-2030>.
- 2 Stroffolini T, Morisco F, Ferrigno L, Pontillo G, Iantosca G, Cossiga V, et al.; SEIEVA Collaborating Group. Effectiveness of hepatitis B vaccination campaign in Italy: towards the control of HBV infection for the first time in a European country. *Viruses*. 2022;14(2):245.
- 3 Loglio A, et al. Diagnosed patients with chronic hepatitis B and delta virus coinfection in Italy: a nationwide study. *J Hepatol*. 2025;63(1):110–118.
- 4 Salpini R, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in central Italy: a longitudinal study. *J Clin Virol*. 2024;158:105–112.
- 5 Stroffolini T, et al. Five decades of HBV infection in Italy: a continuous decline in prevalence and incidence. *J Viral Hepat*. 2023;30(7):1035–1042.
- 6 Boccalini S, et al. Sero-epidemiology of hepatitis B markers in the population of Italy: impact of universal vaccination. *Vaccine*. 2013;31(2):263–269.
- 7 Brierley R, et al. Elimination of viral hepatitis by 2030: ambitious, but achievable. *Lancet Glob Health*. 2019;7(3):e301–e302.
- 8 Hiebert-Suwondo L, et al. A 2024 global report on national policies, programmes, and progress towards hepatitis elimination. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(1):12–24.
- 9 Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatol Int*. 2017;11(2):500–508.
- 10 Lamontagne RJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Infect Dis Rep*. 2016;8(2):239–247.
- 11 Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol*. 2009;51(4):604–607.
- 12 Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a021576.
- 13 Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int*. 2016;36(1):7–12.
- 14 Rizzetto M. Hepatitis D (DELTA). *New Microbiologica*. 2022;45(3):149–154.
- 15 Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epatite B: trasmissione, prevenzione e gestione del rischio. Roma: ISS; 2025.
- 16 Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epatite D: epidemiologia, coinfezione e prevenzione. Roma: ISS; 2025.
- 17 World Health Organization (WHO). Global hepatitis report. Geneva: WHO; 2017.
- 18 World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Fact Sheet [updated 2023].
- 19 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B – annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
- 20 Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523–532.
- 21 Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012;32(3):211–219.
- 22 Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epidemiologia dell'epatite Delta in Italia. Roma: ISS; 2022.

- 23 Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol.* 2003;39(Suppl 1):S212–S219.
- 24 Wedemeyer H, Negro F. Devil hepatitis: still a matter of debate. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):10–12.
- 25 Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sorveglianza epidemiologica delle epatiti virali acute in Italia. Rapporto 2022. Roma: ISS; 2023.
- 26 Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):211–219.
- 27 Legge 27 maggio 1991, n. 165. Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite B. *Gazzetta Ufficiale* n. 127 del 1° giugno 1991.
- 28 Mele A, Tosti ME, Spada E, Mariano A, Bianco E, Moiraghi A, et al. Epidemiology of acute viral hepatitis: twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature. *Eur J Epidemiol.* 2002;18(9):801–807.
- 29 Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol.* 2003;39(Suppl 1):S212–S219.
- 30 Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1629–1638.
- 31 Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523–532.
- 32 World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.
- 33 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398.
- 34 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-16):1–31.
- 35 Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine.* 2008;26(49):6266–6273.
- 36 Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
- 37 Ministero della Salute. Vaccinazione anti-epatite B: obbligatorietà e calendario vaccinale in Italia. Roma: Ministero della Salute; 2022.
- 38 ECDC. Hepatitis B vaccination in Europe – 2021 review. Stockholm: ECDC; 2021.
- 39 Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1983;2(8359):1099–1102.
- 40 World Health Organization (WHO). Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(27):369–392.
- 41 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B vaccination: what everyone should know. Updated 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/vaccination/index.htm>.
- 42 World Health Organization (WHO). Information sheet: observed rate of vaccine reactions – hepatitis B vaccine. Geneva: WHO; 2012.
- 43 Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):68–75.
- 44 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63:261–283.

- 45 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
- 46 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373:582–592.
- 47 Rizzetto M. Hepatitis D virus: epidemiology and clinical impact. *J Hepatol.* 2015;63:283–295.
- 48 Wedemeyer H, et al. Management of hepatitis B virus and hepatitis delta virus coinfection. *J Hepatol.* 2011;54:170–180.
- 49 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261–283.
- 50 World Health Organization (WHO). Hepatitis B fact sheet. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- 51 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398.
- 52 Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Epidemiology, diagnosis and management of hepatitis D: update and future perspectives. *Gut.* 2011;60(12):1847–1857.
- 53 Rizzetto M, Ciancio A, Brancaccio G, et al. Hepatitis D virus: immunopathogenesis and clinical outcome. *J Hepatol.* 2010;53(2):211–220.
- 54 Farci P, Niro GA. Clinical features and natural history of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):228–236.
- 55 Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011;378(9785):73–85.
- 56 Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a021550.
- 57 Rizzetto M, Rosina F. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol.* 2009;50(5):1043–1050.
- 58 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661–662.
- 59 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398.
- 60 Ringelhan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160274.
- 61 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
- 62 Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):211–219.
- 63 Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):31–40.
- 64 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335–352.
- 65 Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1629–1638.
- 66 Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol.* 2010;53(5):834–840.

- 67 Abbas Z, Afzal R, Abbas M, et al. Natural history of hepatitis D: a long-term follow-up study of hepatitis D virus infection in Pakistan. *Liver Int.* 2014;34(6):825–830.
- 68 Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011;378(9785):73–85.
- 69 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599.
- 70 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1–98.
- 71 Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2022 Clinical Practice Guidelines on hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2023;78(1):89–127.
- 72 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020–1022.
- 73 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the AASLD. *Hepatology.* 2018;68(2):723–750.
- 74 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the AASLD. *Hepatology.* 2017;65(1):310–335.
- 75 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–460.
- 76 Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749–1761.
- 77 Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015;386(10003):1546–1555.
- 78 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50:661–662.
- 79 Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560–1599.
- 80 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
- 81 Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1486–1500.
- 82 Chen CJ, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65–73.
- 83 Zoulim F, et al. Novel antiviral strategies for chronic hepatitis B. *Gut.* 2016;65:1522–1534.
- 84 Lok AS, et al. Hepatitis B therapy: current and future. *Clin Liver Dis.* 2016;20:631–646.
- 85 Yuen MF, et al. Hepatitis B virus infection: treatment and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:67–73.
- 86 Terrault NA. Management of acute hepatitis B in adults. *Hepatology.* 2009;49(Suppl):S85–S91.
- 87 Liaw YF, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2000;31:130–133.
- 88 Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560–1599.
- 89 Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560–1599.

- 90 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
- 91 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50:661–662.
- 92 Wedemeyer H, et al. Current and emerging therapies for hepatitis D. *J Hepatol.* 2020;72:1047–1059.
- 93 Yurdaydin C, et al. Interferon lambda for treatment of chronic hepatitis D virus infection: recent developments. *Liver Int.* 2021;41:1451–1462.
- 94 Heidrich B, et al. Bulevirtide for the treatment of chronic hepatitis D in adults: EMA approval and clinical perspectives. *Hepatology.* 2021;73:1061–1072.
- 95 Koh C, et al. Lonafarnib and prenylation inhibition as therapy for chronic hepatitis D: clinical trial evidence. *Gastroenterology.* 2015;148:103–114.
- 96 Asselah T, et al. New perspectives in the management of hepatitis D virus infection. *J Viral Hepat.* 2022;29:845–856.
- 97 Ministero della Salute. Linee guida per la gestione delle malattie croniche del fegato. Roma: Ministero della Salute; 2022.
- 98 Regione Lazio, ASL Roma. Esenzioni per patologie croniche e cirrosi epatica. Available from: <http://www.salutelazio.it>.
- 99 Legge 210/92. Indennizzo per soggetti con epatite da sangue infetto o emoderivati. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 59, 1992.
- 100 INPS. Invalidità civile e percentuali di riconoscimento. Circolare n. 97/2010.
- 101 EpaC-ETS. Guida pratica ai diritti dei pazienti con epatite e cirrosi. Available from: www.indennizzolegge210.it



جمعية إيبك – المؤسسة غير الربحية (EpaC - ETS)
24 شارع سيرانو، الرمز البريدي 10141 - تورينو
www.epac.it

