

**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET
INFEKTIVNA KLINIKA**

TERAPIJA HRONIČNIH HEPATITISA
– DIPLOMSKI RAD –

Mentor:
Prof. Dr Velimir Kostić

Autor:
Stevan Vujić

Niš, Aprila 2009. godine

SADRŽAJ

Uvod.....	3
Epidemiologija	4
Etiopatogeneza	7
Hepatitis B virus.....	7
Hepatitis C virus	9
Hepatitis D virus	12
Klinička slika.....	13
Akutni hepatitis.....	13
Hronični hepatitis.....	15
Dijagnostika virusnog hepatitisa	20
Terapija	21
Hepatitis B virus.....	21
Hepatitis C virus	26
Prevenција.....	31
Rezime	32
Abstract	33
Literatura	34

UVOD

Virusni hepatitis je zapaljenje jetre izazvano virusnom infekcijom. Pod ovim pojmom se obično podrazumeva bolest izazvana primarno hepatotropnim virusima, koji su poreklom iz različitih grupa, a označeni su kao virusni hepatitisi A, B, C, D, E, F i G (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV i HGV). Osim primarno hepatotropnih virusa i druge grupe virusa mogu dovesti do oboljenja jetre, uključujući citomegalovirus i Epstein-Barr virus (iz grupe *Herpesviridae*).

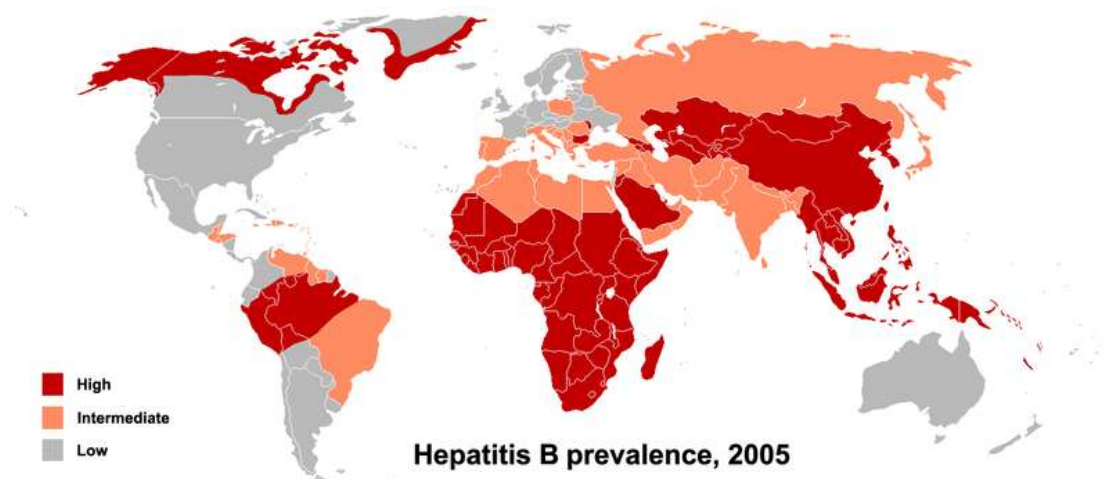
Virusni hepatitis se javlja u dve forme: kao akutni i hronični hepatitis. Akutni hepatitis izazivaju svi gore navedeni hepatotropni virusi, dok hronični hepatitis mogu da izazovu samo HBV, HCV, HDV i (možda) HFV i HGV. Za razliku od ovih virusa, HAV i HEV uvek daju samo akutnu bolest koja je, iako burnog kliničkog toka, benigne prirode i praktično se uvek završava sa *restitutio ad integrum* (izuzetak je infekcija trudnica virusom E, koja se u značajnom procentu slučajeva završava smrtnim ishodom).

Hronični hepatitisi su zadnjih dekada postali predmet intenzivog istraživanja. Značajan procenat svetske populacije inficiran nekim od virusa – izazivača, oni se prenose najčešće zaraženom krvlju, seksualnim kontaktom i perinatalno sa majke na dete i neleženi mogu da dovedu do teških komplikacija i smrtnog ishoda. Zbog toga se stalno istražuju novi medikamenti i usavršavaju metode lečenja, koji su zadnjih godina značajno poboljšali kontrolu infekcije, a i znatno povećali procenat izlečenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Virusi – izazivači hroničnih hepatitisa su veoma rašireni po svetu i može se reći da su postali prava globalna pandemija.

Procenjuje se da čak 1/3 svetske populacije ima serološke markere koji dokazuju raniju infekciju hepatitisom B. Dalje se procenjuje da 360 miliona ljudi ima hroničnu HBV infekciju, dok 600 000 godišnje umre zbog posledica bolesti.

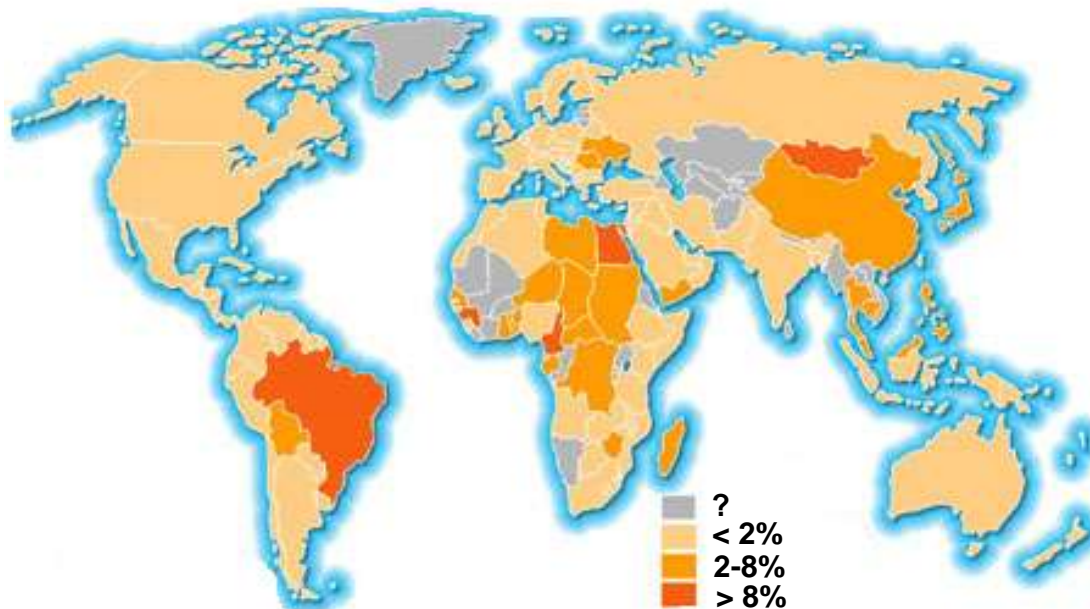


Slika 1. Prevalenca Hepatitisa B u svetu; Legenda: Visoka (High) prevalenca >8%, Intermedijarna (Intermediate) 2 – 8% Niska (Low) <2%

Poznato je osam genotipova HBV i sa mnoštvom podtipova i oni imaju različitu geografsku distribuciju. Takođe različiti genotipovi imaju različit tok bolesti i pokazuju različitu rezistenciju na terapiju. U tabeli je prikazano sedam genotipova HBV sa poznatim podtipovima i njihovom geografskom distribucijom.

Tabela 1. Distribucija genotipova i subtipova hepatitisa B po regionima sveta		
Genotip	Subtip	Regioni
A	adw2, ayw1	severozapadna Evropa, USA, centralna Afrika
B	adw2, ayw1	Tajvan, Japan, Indonezija, Kina, Vijetnam
C	adw2, adr _q +, adr _q -, ayr	istočna Azija, Tajvan, Koreja, Kina, Japan, Vijetnam
D	ayw2, ayw3	Mediterranski bazen, Indija
E	ayw4	zapadna Afrika
F	adw4q, adw2, ayw4	centralna i severna Amerika
G	adw2	Francuska, USA

Hepatitisom C je inficirano oko 170 – 200 miliona ljudi u svetu (blizu 3% populacije), sa incidencom od 3 – 4 miliona svake godine. Oko 250 000 ljudi godišnje umre od posledica HCV infekcije.



Slika 2. Prevalenca HCV infekcije u svetu.

Do sada je identifikovano šest različitih genotipova virusa (označenih brojevima od 1 do 6) sa preko 74 podtipova. Utvrđivanje genotipa je veoma značajno za planiranje terapije i ima prognostički značaj. U Srbiji se sreću obično HCV genotipovi 1 – 4.

Procenjuje se da hepatitis D virus ima nešto nižu prevalencu, i da je oko 20 miliona ljudi širom sveta inficirano ovim virusom. Međutim, ovaj virus najčešće izaziva najteže oblike bolesti.

Virus hepatitisa G, tj GB virus – C, je najskorije otkriveni virus i procenjuje se da 2 – 5 % svetske populacije nosi ovaj virus, a prevalenca se kreće od 1 – 1.4 % u razvijenim do 8 – 14.6 % u zemljama u razvoju.

Za virus hepatitisa F nema validnih podataka.

Virusi se prenose parenteralno. Glavni tip transmisije je putem kontakta sa inficiranom krvlju i preparatima spravljenim od krvi, bilo iz medicinskih razloga ili zaraženim špricovima i iglama pri i.v. narkomaniji (glavni put prenošenja HCV). Bitan put prenošenja je seksualni kontakt – horizontalna transmisija (značajan za HBV ali veoma

redak za HCV, manje od 5 % slučajeva). Na žalost, u zemljama sa visokom prevalencom virusa čest put prenošenja sa majke na dete u perinatalnom periodu – vertikalno prenošenje.

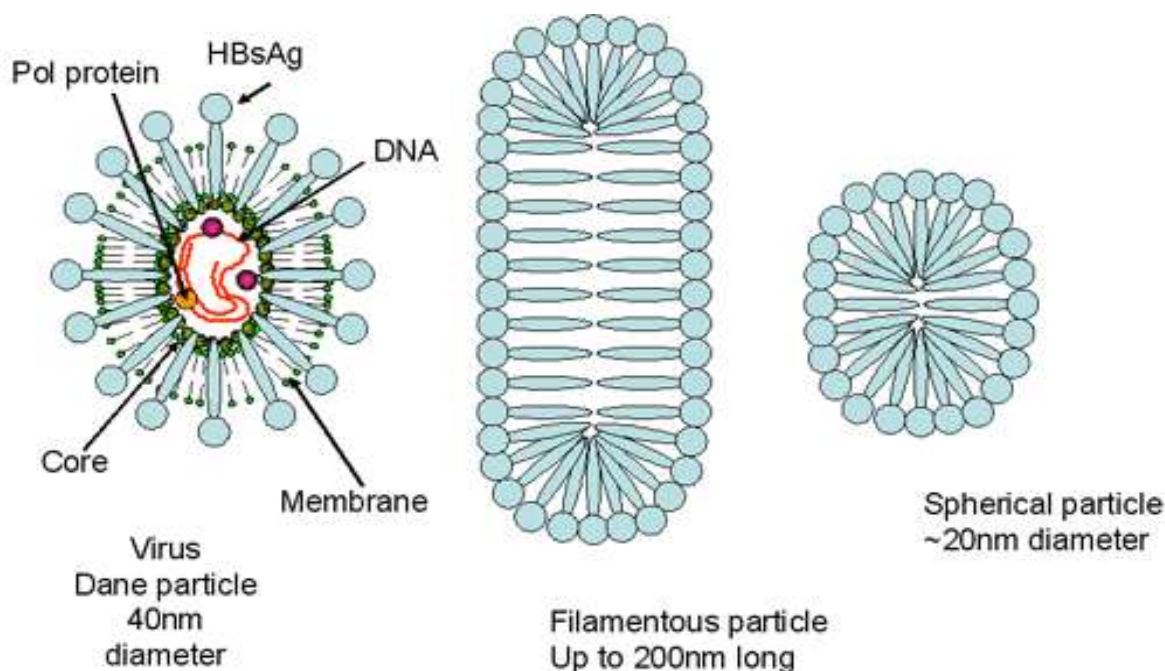
Rizične grupe se praktično preklapaju za sve uzročnike. Najugroženije su osobe koje intravenski unose narkotike, pacijenti na hemodijalizi, zaposleni na hemodijalizi, na hirurgiji i na hematologiji. Rizična grupacija su i pacijenti koji često primaju preparate spravljene od ljudske krvi (kao npr osobe sa hemofilijom), ali nakon što su uzročnici identifikovani i započeto testiranje davaoca krvi (početkom zadnje decenije 20. veka) broj novoobolelih je počeo da opada.

ETIOPATOGENEZA

Tri virusa izazivaju hronični hepatitis kod ljudi i to su HBV, HCV i HDV. Iako je otkriveno da još dva virusa mogu da izazovu infekciju (HFV i HGV) i prolongirano kliconoštvo, nije dokazano da oni zapravo izazivaju hepatitis niti bilo kakvo oštećenje jetre *per se*. Postoje istraživanja u kojima je utvrđeno prisustvo HGV (tj. GBV – C) kod pacijenata sa verifikovanim oštećenjem jetre i kod osoba sa kriptogenom cirozom, međutim nema dokaza da je sama bolest izazvana G virusom. Mnogi slučajevi su imali koinfekciju virusima hepatita B, C i D koji su verovatno izazvali bolest, dok je HGV bio samo „prolaznik“.

HEPATITIS B VIRUS

Virus hepatitisa B je DNK virus iz familije *Hepadnaviridae*, red *Orthohepadnavirus*. Virusni je građen od nukleokapsida, koji sadrži virusnu DNK i virusnu DNK polimerazu i izgrađen je od „core“ antigena – HBcAg, i omotača koji se formira zahvaljujući prisustvu površinskog antigena – HBsAg. Virsuna DNK sadrži 3020 – 3320 nukleotida u delimično hibridizovanoj cirkularnoj formi, gde je (-)-vlakno (antisense) kompletno, a (+)-vlakno (sense) delimično kompletno. Za 5'-kraj (-)-vlakna je vezana DNK polimeraza.



Slika 3. Struktura Dane-ove partikule i slobodnih HBsAg partikula

Kompletan HBV virion (jezgro + omotač) ima veličinu od otprilike 42 nm i naziva se Dane partikula. Veoma je stabilan u spoljnoj sredini i prilično otporan prema organskim rastvaračima. Pretpostavljalo se da virus postoji još od 1883. godine, kada je u Bremenu, Nemačka 15 % radnika vakcinisanih protiv velikih boginja dobilo žuticu u narednih nekoliko nedelja. Da „serumski hepatitis“ izaziva neki novi virus utvrđeno je 1960. godine, a 1970. godine Dane (u čiju čast je virion dobio ime) i saradnici su utvrdili strukturu virusa.

Postoji osam poznatih genotipova hepatitisa B, označenih slovima A – H, a nove studije sugerišu da je otkriven i deveti (genotip I). Osim genotipa, postoje i različiti podtipovi virusa, a zna se sada da različiti genotipovi reaguju na terapiju na različiti način, pa će u budućnosti možda genotipske analize biti rađene rutinski u dijagnostici HBV.

Virus se nalazi u krvi i telesnim tečnostima obolelog i viremija je veoma visoka kod aktivne infekcije: $10^7 - 10^{10}$ kopija/ml krvi, a brzina produkcije virusa $10^{11} - 10^{13}$ cp/dan. Zbog ovoga samo 0.1 ml krvi može biti dovoljan da izazove infekciju, a verovatnoća transmisije pri ubodu iglom je čak 30 %. Vreme poluživota virusa u serumu je 1 – 2 dana, a brzina nastanka mutacija $1 - 3 \times 10^{-5}$ /mesta/godišnje.

Virus pokazuje tropizam prema hepatocitima i vezuje se za membranu hepatocita pomoću neidentifikovanog receptora. Fosfolipidni omotač (sa HBsAg) se gubi i zatim se otvara i kapsid i oslobađa virusnu DNK. Istovremeno, virusna DNK polimeraza kompletira (+)-vlakno i DNK ulazi u jedro gde se krajevi spajaju i formiraju epizomalnu kovalentno zatvorenu cirkularnu DNK (covalently closed circular DNA – cccDNA).

Proces replikacije virusa je interesantan i dugo je bio nerajzjašnjen jer se ispostavilo da ima velike sličnosti sa replikacijom retrovirusa. Genom HBV sadrži četiri gena (C, S, P i X) koji se delimično preklapaju i kodiraju virusne proteine. Epizomalna virusna cccDNA se ne ugrađuje u genom napadnute ćelije već se kao takva transkribuje pomoću ćelijske RNK polimeraze II. Pošto virusna DNK sadrži četiri promotora transkripcijom se dobijaju četiri informacione RNK različite dužine koje imaju isti kraj i poliadenilirani „rep“ (poly A rep). Najduža od ove četiri iRNK je duža od genomske DNK istovremeno je i pregenomska RNK (pgRNK) i model za sintezu proteina jezgra. Dve manje iRNK daju površinske proteine (HBsAg), imaju tri različita startna kodona pa mogu da se prevedu u tri proteina različite veličine (L, M i S), ali sa istim C-krajem. Najmanja iRNK (samo 700 baza) je odgovorna za sintezu HBx proteina čija je funkcija nedovoljno istražena.

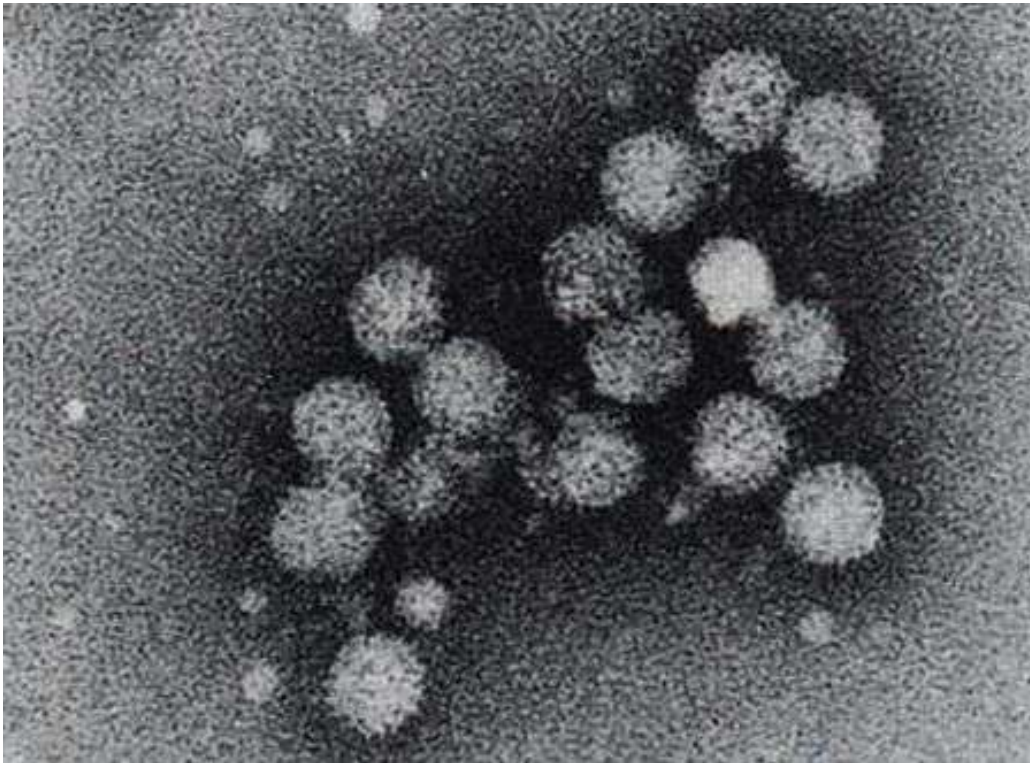
Pregenomska RNK napušta jedro i u citoplazmi zadobija kapsid. Virusna DNK polimeraza sada pokazuje da ima i osobine reverzne treanskriptaze (kao kod retrovirusa) i na osnovu pgRNK sintetise (-) DNK vlakno. Virusna DNK polimeraza je sama istovremeno i prajmer za DNK i istovremeno vrši i razaranje pgRNK, osim nekih 15 baza na 5'-kraju koje će poslužiti kao prajmer za (+) DNK gde ostaje i u kompletnom virionu. Sama polimeraza se na kraju vezuje za 5'-kraj (-)-vlakna gde i ostaje. Još u toku reverzne transkripcije gotovi kapsidi HBV dobijaju i HBsAg zatim se vezuju za membranu hepatocita i napuštaju ćeliju, odnoseći deo membrane kao svoj omotač. Zato se u krvi nalaze i virioni sa još uvek prisutnim većim delovima pgRNK i (+)-vlaknom DNK različite dužine.

Paralelno sa stvaranjem novih viriona formira se višak HBsAg (uglavnom od S proteina) koji se slobodno sekretuje u krvotok gde gradi tubularne i sferične strukture veličine 20 – 200 nm. U cirkulaciji se nalaze i virioni čija su jezgra prazna. Prisustvo slobodnog HBsAg objašnjava tzv. period „prozora“, kada ne može da se detektuje HBV u krvi ali ni anti-HBsAt. Takođe, zahvaljujući prisustvu „pre-core“ promotera postoji i alternativno čitanje gena za proteine kapsida, a to rezultuje sintezi HBeAg koji se ne ugrađuje u virion već se oslobađa u rastvorljivom obliku i pokazatelj je aktivne infekcije kod „divljih“ sojeva virusa. U hroničnom hepatitisu B kod nekih genotipova dolazi do „pre-core“ mutacije i prestanka sinteze HBeAg, što je udruženo sa težim oblikom bolesti i manjom verovatnoćom spontane remisije i remisije nakon terapije.

HEPATITIS C VIRUS

Virus hepatitisa C je RNK virus iz familije *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus*. Osim HCV familiji *Flaviviridae* pripadaju i virus hepatitisa G, virus žute groznice i denga virus. Hepatitis C je mali virus, veličine 50 – 65 nm i sastoji se od fosfolipidnog omotača (ćelijskog porekla) sa virusnim glikoproteinima i ikozaedralnog kapsida u kome se nalazi „sense“ tj (+) RNK vlakno dužine oko 9600 baza. Virus napada samo ljude, a može da inficira još samo šimpanze.

Virus hepatitisa C je otkriven 1989. godine, ali treba napomenuti da se njegovo postojanje naslućivalo i ranije, jer se i pre ove godine znalo da u više od polovine slučajeva post-transfuzijskog hepatita uzrok nije ni HAV ni HBV, već neki nepoznati uzročnik, tada kolokvijalno nazivan non-A, non-B hepatitisom.



Slika 4. Virioni hepatitisa C na elektronskom mikroskopu

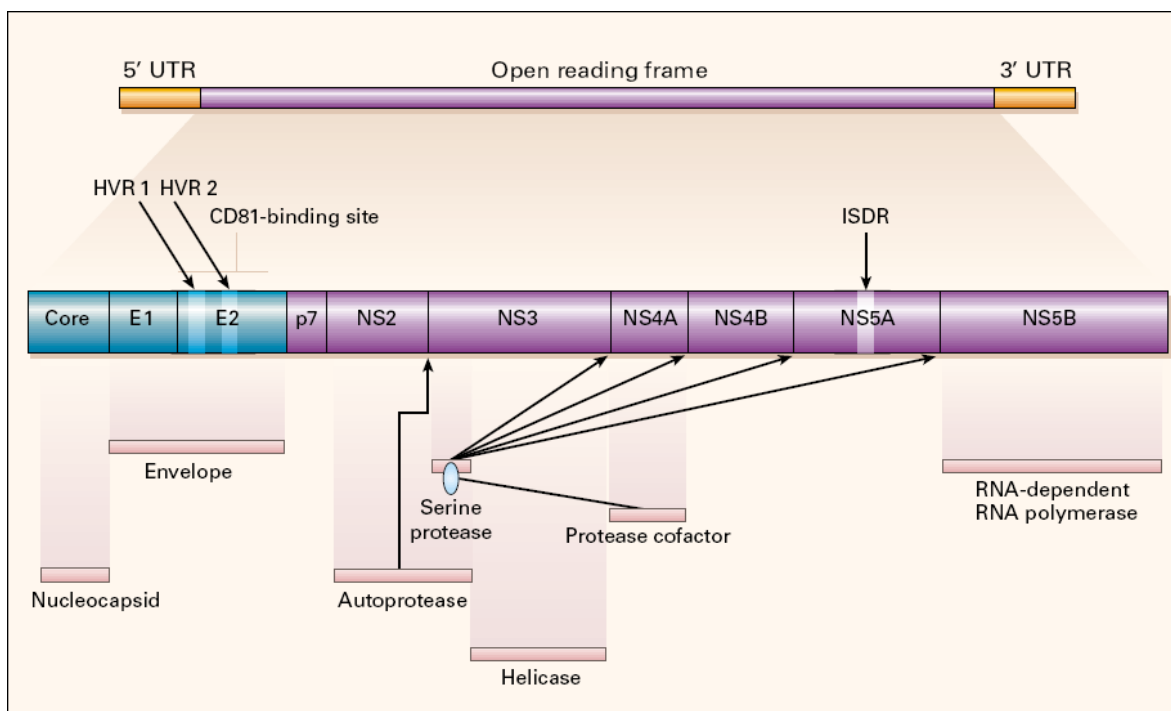
Do sada je otkriveno šest genotipova virusa hepatitisa C, označenih brojevima 1 – 6, kao i preko 74 podtipova, označenih malim slovima abecede. Određivanje genotipa ima dijagnostički i terapijski značaj jer ima direktan uticaj na uspešnost terapije. Genotipovi 1 i 4 su rezistentniji na terapiju i zahtevaju duže i upornije lečenje.

Viremija je u slučaju HCV infekcije niža nego u slučaju HBV infekcije, zbog brzog uklanjanja virusa iz cirkulacije, iako je produkcija viriona oko 10^{12} – 10^{13} kopija dnevno. Interesantno je i to da i pored ovako intenzivne replikacije nije bilo uspešnog uzgajanja virusa u kulturi ćelija sve donedavno. Virus hepatitisa C je znatno manje otporan u spoljnoj sredini i inaktivira se za 16 sati do 4 dana na sobnoj temperaturi, a UV zraci, toplota i dezinfekciona sredstva ga brzo ubijaju. Procenjuje se da je rizik za nastanak infekcije pri ubodu iglom manji od 10 %. Vreme poluzivota HCV u serumu je 2 sata 42 minuta, a brzina nastanka mutacija $0.2 - 7.5 \times 10^{-3}$ /mesta/godišnje.

Ćelija koju HCV primarno napada je hepatocit, mada postoje podaci da se razmnožava i u nekim drugim ćelijskim linijama, pre svega B-limfocitima i makrofagima. Virus se vezuje za površinu hepatocita preko CD81 receptora a pomoću svog površinskog E2 glikoproteina. Izvesno je da postoji i neki za sada nepoznati kofaktor u prepoznavanju receptora, jer se CD81 nalazi na mnogim ćelijama organizma, a virus je hepatotropan.

Nakon vezivanja sledi fuzija membrane hepatocita i omotača virusa i jezgro virusa ulazi u citoplazmu. Virusni kapsid se otvara i virusna RNK se oslobađa.

Sama replikacija virusa je brza i efikasna. Odmah nakon oslobađanja iz kapsida RNK se vezuje za ribosome pomoću 5'-UTR regiona i započinje translaciju jednog jedinog polipeptidnog lanca dužine 3011 aminokiselina. Sama „sense“ RNK može se podeliti na strukturni (S) i nestrukturni (NS) deo, koji dalje imaju svoje podregione koji su zaduženi za odgovarajuće proteinske produkte. Strukturni deo kodira proteine kapsida i dva površinska glikoproteina E1 i E2, gde su značajna dva regiona označena kao hipervarijabilni region 1 i 2 (HVR1 i HVR2) zahvaljujući kojima se virus brzo adaptira na virus-specifična antitela. Nestrukturni deo genoma kodira sedam proteina: virusne proteaze, proteazni kofaktor, helikazu, RNK polimerazu, a prisutan je i deo koji određuje osetljivost prema interferonu (ISDR) kao i mali p7 protein čija funkcija nije poznata.



Slika 5. Organizacija genoma HCV.

Virusna RNK polimeraza zatim kopira (+) RNK u (-)-vlakna, koja će poslužiti kao „template“ za sintezu novih (+)-vlakana. Novostvorena (+)-vlakna se ugrađuju u novostvorene kapside i nakon zadobijanja omotača napuštaju ćeliju. Značajno je to da virusna RNK polimeraza nema mogućnost samokontrole i popravke pri replikaciji, što rezultuje ogromnim brojem replikacionih grešaka i posledičnim brzim mutacijama virusa. Moguća je frejmsift mutacija u regionu jezgra koja dovodi do alternativnog čitanja

informacija nishodno, što rezultuje stvaranjem alternativno pročitano­g proteina (Alternate Reading Frame Protein – ARFP).

HEPATITIS D VIRUS

Virus hepatitisa D (ili delta virus) je otkriven 1977. godine kada je novi Ag-At kompleks izolovan iz krvi osoba sa hepatitisom B. Novi antigen je nazvan delta antigen. Virus hepatitisa D je najmanji virus koji inficira ljude, veličine oko 35 nm, i zapravo je sličniji biljnim viroidima nego virusima. Kao i viroidi HDV ima cirkularnu jednolančanu (-) RNK, male dužine (1679 baza) koja ima 70 % uparenih baza pa zato ima izgled štapa i koristi RNK polimerazu II ćelije-domaćina za svoju replikaciju.

Virus se sastoji od kapsida koji sadrži RNK a omotan je fosfolipidnim omotačem i HBsAg koji ujedno određuje i tropizam virusa. Kao što se vidi HDV je inkompletni „virus“ koji za sopstvenu replikaciju zahteva prisustvo HBV u inficiranoj ćeliji.

Virus se replikuje u jedru ćelije uz pomoć RNK pol II koja ovde vrši RNK zavisnu replikaciju. Replikacija se odvija cirkularno („rolling circle“) i nastala RNK je znatno duža od genomske ali ima sposobnost samoisecanja u (+)-lance odgovarajuće dužine (kao kod viriona). Nastali (+)-lanci (antigenomska RNK) se i sami replikuju identičnim mehanizmom. Za razliku od viriona čija RNK ne kodira nikakve proteine, genom hepatitisa D kodira dva proteina označena kao HDAg-S i HDAg-L, koji imaju istih 195 aminokiselina ali je L-antigen ima za 19 aminokiselina duži C-kraj zbog mutacije koja nastane u stop-kodonu. Međutim ova dva proteina imaju veoma različitu funkciju.

Manji antigen je snažan stimulator virusne replikacije i sintetiše se intenzivno u početnim stadijumima infekcije. Antigen L je jak inhibitor replikacije i stvara se tek u odmakloj infekciji i zahvaljujući njemu počinje pakovanje novostvorenih molekula genomske RNK u nove virione.

Infekcija hepatitisom D ima inhibitorno dejstvo na replikaciju HBV, ali dovodi do veće učestalosti teškog oštećenja jetre nego sama HBV infekcija.

KLINIČKA SLIKA

Virusni hepatitis imaju dva oblika: akutni i hronični. Virus A i E nikada ne izazivaju hronične hepatitise već samo akutne, dok HBV, HCV i HDV izazivaju i akutni i hronični oblik bolesti. Smatra se da je hepatitis hroničan ako nije došlo do izlječenja nakon 6 meseci trajanja akutnog hepatitisa. Radi potpunog uvida razvoj bolesti treba znati kliničku sliku i akutnog i hroničnog hepatitisa.

AKUTNI HEPATITIS

Tipično, klinička slika akutnog virusnog hepatitisa proziče kroz četiri faze: inkubacija, preikterusni stadijum, ikterusni stadijum i rekonvalescencija.

- Period inkubacije počinje ulaskom virusa, i pacijenti su za ovo vreme bez tegoba. Dužina ovog perioda je različita u zavisnosti od vrste virusa, ali jako varira i kod istog izazivača. Virus izazivači hroničnih hepatitisa mogu imati jako dug period inkubacije, koji se kreće od 14 do 160 dana za hepatitis C (najčešće 50), zatim 14 do 180 dana za hepatitis B i 14 do 70 dana za hepatitis D. Hepatitis A i E imaju kraći period inkubacije, ali je i u njihovom slučaju potrebno nekoliko nedelja. Na kraju perioda inkubacije javljaju se prvi klinički znaci bolesti.
- Preikterični stadijum počinje postepeno kod HBV, HCV i HDV (ali najčešće naglo kod HAV i HEV). Ovaj stadijum najčešće traje do 7 dana, a retko 2 – 3 nedelje. Karakterišu ga nekoliko grupa simptoma: neurovegetativni (umor, slabost, malaksalost, nesаница/pospanost, neraspoloženje), dispeptični (mučnina, gađenje, povraćanje, dijareja, ređe zatvor, gubitak apetita, naduvenost trbuha, bol pod desnim rebarnim lukom), gripoidni – „flu-like“ (subfebrilna, ređe febrilna temperatura, znojenje, bolovi u mišićima i zglobovima – ponekad veoma jaki, znaci kataralnog zapaljenja respiratornog sistema) i alergijski (urtikarijalna osipa praćena svrabom). Objektivnim pregledom u toku ovog stadijuma uočava se obložen jezik, meteorističan trbuh i uvećana, palpatorno osetljiva jetra (a neretko i slezina). Laboratorijski nalazi se porast ALT, AST i LDH, javljaju se serološki markeri infekcije (osim za HCV) a izazivač se može dokazati PCR tehnikom. Na kraju preikteričnog stadijuma stolica postaje aholična a mokraća dobija boju tamnog piva. Bolest se zbog nerazvijene tipične kliničke slike retko otkriva u ovoj fazi, a pacijenti su najinfektivniji.

-
- Ikterusni stadijum počinje pojavom žutila (rubin tipa) i ima fazu uzlaznog (7 dana), fazu maksimalnog (3 – 5 – 7 dana) i fazu silaznog ikterusa (14 dana). Ikterus se prvo javlja na beonjačama i sluzokoži usne duplje, a potom se širi na kožu lica, trupa i ekstremiteta. U toku ove faze subjektivni simptomi bolesti se obično smanjuju. Palpatorno, prisutna je hepatomegalija (1 – 4 cm ispod desnog rebarnog luka) praćena bolnom osetljivošću. Vrednosti aminotransferaza su uvećane 10 – 40 puta, a vrednosti faktora koagulacije, albumina i lipoproteina su snižene. Vrednosti bilirubina su jako visoke i u krvi i u mokraći. U teškim formama bolesti mogu se javiti bradikardija, hipotenzija, pomećaji svesti pa čak i psihomotorni nemir. Na kraju ovog stadijuma opše stanje pacijenta počinje da se popravlja, uz smanjenje ikterusa popravlja se diureza, urin postaje svetliji a stolica vraća boju.
 - Stadijum rekonvalescencije traje 1 – 2 nedelje za lake forme, ali po nekoliko meseci kod težih oblika bolesti. Uobičajeno je da se u toku ovog stadijuma stanje pacijenta brzo popravlja, ikterus iščezava, jetra i slezina se vraćaju u normalnu veličinu. Laboratorijske analize krvi i urina se popravljaju, mada se patološki proteinogram i pozitivne timolske probe duže zadržavaju. Međutim, stanje može opet da se pogorša ako pacijent prestane da se pridržava stroge dijete (potpuna zabrana unosa masti, alkohola i hrane sa veštačkim aditivima) i zabrane fizičkog rada.

Ovo je tipična klinička slika akutnog virusnog hepatitisa (karakteristična za HAV i HEV), ali kod izvesnog broja pacijenata (a naročito kod onih gde su uzročnici HBV, HCV i HDV) nalaze se nešto drugačije kliničke forme bolesti, pa tako nalazimo anikterusnu formu, fulminantni hepatitis,olestazni hepatitis, edemo-ascitnu formu i relapsirajući akutni hepatitis.

Anikterusna forma često ostaje neprepoznata jer se ne javlja karakteristično žutilo. Kliničkom slikom dominiraju u manjoj ili većoj meri neurovegetativni, dispeptični, gripoidni i alergijski sindromi. Kod hepatitisa B najčešće je izraženiji gripoidni sindrom, dok je kod hepatitisa C klinička slika najčešće jako blaga ili potpuno asimptomatska, pa se bolest retko otkriva u akutnoj fazi i dolazi do razvoja hronične bolesti. Ovaj oblik bolesti može da se prezentuje i jako teškom kliničkom slikom, naročito kod HDV + HBV koinfekcije.

Fulminantni hepatitis (akutna masivna nekroza jetre) se najčešće javlja kod koinfekcije HDV + HBV i ponekad kod samog HBV (ali je jako čest oblik bolesti kod

trudnica inficiranih hepatitisom E). Ovo je najteži oblik bolesti, zbog masivne nekroze i smanjivanja veličine jetre većina pacijena pada u hepaticnu komu i umire, a manji broj se potpuno opрави. Hepatitis C ne daje ovaj oblik bolesti, ali pacijenti sa hroničnom HCV infekcijom u slučaju superinfekcije virusom hepatita A mogu da razviju fulminantni hepatitis u značajnom procentu, pa je preporučena vakcinacija protiv HAV kod ovih pacijenata.

Holestazni hepatitis označava stanje jako produženog ikterusnog stadijuma bolesti koji postaje vodeći znak oboljenja. I u ovom slučaju najčešći je uzročnik HDV, ali ponekad ovaj oblik može izazvati i HCV. Karakteristično je to da je skok aminotferaza manji, dok su vrednosti 5'-nukleotidaze, γ GT, holesterola i bilirubina jako povišene, pa bolest treba izdiferencirati od žutice izazvane obstrukcijom žučnih puteva.

Edemo-ascitna forma se razvija najčešće na terenu prethodnog oštećenja jetre, nepridržavanja higijensko-dijetnog režima u toku bolesti i u toku recidiva bolesti.

Relapsirajući akutni hepatitis je protrahovana forma bolesti koja traje više meseci i odlikuje se zapaljenjskim „naletima“. Dešava se da traje i do 12 meseci (oboljenje ne ide ni ka ozdravljenju a ne prezentuje se ni kao hronična bolest), a obično je izazvana hepatitisima B i C. Prethodna slabost organizma, unošenje narkotika i alkohola doprinosi ravoju ove forme. Relaps je praćen epizodama malaksalosti, gubitka apetita i promena raspoloženja, što je praćeno skokom aminotferaza i LDH.

Infekcija hepatitisom B kod odraslih, kao i koinfekcija HBV + HDV daju najčešće izraženu kliničku sliku pa se ovi virusi mogu otkriti u akutnoj fazi. Međutim, akutni hepatitis C je najčešće asimptomatska bolest, ili su simptomi veoma blagi, pa se ovaj virus veoma retko otkriva u akutnoj fazi, već najčešće slučajno u hroničnoj fazi. Slična je situacija i sa HBV infekcijom kod dece, gde je takođe tipična klinička slika retka.

HRONIČNI HEPATITIS

Hronični virusni hepatitis se danas smatra veoma ozbiljnim zdravstvenim problemom. Virus hepatitisa B, C i D imaju dokazani potencijal da izazovu hronični hepatitis, dok virus GBV-C (HGV) nema dokazanu sposobnost da izazove bolest jetre.

Već je pomenuto da pod hroničnim virusnim hepatitisom podrazumeva perzistiranje virusa u organizmu duže od 6 meseci. Nije sasvim jasno zašto se virus zadržava u organizmu, izgleda da je problem u nemogućnosti celularnog imuniteta da drži

infekciju pod kontrolom i ukloni virus iz inficiranog organa. Zbog ovoga, virusna replikacija se održava, imuni sistem nastavlja da reaguje na prisustvo virusa u hepatocitima, što dovodi do hroničnog zapaljenja. Stalno prisustvo zapaljenjskog infiltrata u portnim i periportnim prostorima, uz ponavljanu nekrozu i regeneraciju hepatocita dovodi do poremećaja u strukturi parenhima jetre. Na mestu nekrotičnih hepatocita razvija se ožiljno tkivo (centro-centralna i porto-centralna nekroza) koje okružuje regenerativne nodule. Razvojem fibroze i regenerativnih nodula arhitektonika jetre se narušava u potpunosti i nastaje ciroza jetre.

Infekcija hepatitisom B se kod kod 90 % odraslih pacijenata završava u akutnoj fazi potpunim izlečenjem uz gubitak HBV DNK i serokonverziju HBsAg u anti-HBsAt. Međutim, 25 – 30 % dece i preko 90 % novorođenčadi će razviti hronični hepatitis. Kod 15 – 40 % inficiranih razvija se progresivni hronični hepatitis. U slučaju hepatitisa C kod čak 70 – 85 % inficiranih razvija se hronična bolest.

Evolucija bolesti je veoma duga (20 – 30 pa i više godina), i čak i tada izgleda da se u manjem broju slučajeva razvije ciroza. Mnoštvo faktora utiče na tok bolesti, između ostalog prethodno zdravstveno stanje pacijenata, režim života, unos alkohola i drugih hepatotoksičnih supstanci, koinfekcija drugim hepatotropnim virusima i HIV virusom, ali i vrsta virusa koja je izazvala infekciju i genotip virusa izazivača. Inače, nijedan od pomenutih virusa nema direktni citopatogeni efekat na hepatocite (i pored intenzivne replikacije virusa litičkim ciklusom), već su sva oštećenja imunološki posredovana i posledica su reakcije organizma na virus.

Kada se razvije ciroza jetre prognoza se pogoršava, a mogu nastati nove komplikacije. Proces oštećivanja jetre može da se nastavi i da dovede do dekompenzacije ciroze jetre, kada se gase biosintetske i detoksikacione funkcije jetre i ovo stanje sigurno dovodi do smrtnog ishoda (petogodišnje preživljavanje je ispod 14 %). Sama ciroza jetre je pak prekancerozno stanje prelazi u hepatocelularni karcinom u 1 – 4 % slučajeva godišnje. Međutim, hepatocelularni karcinom se može razviti i u odsustvu ciroze jetre, što sugeriše da HBV i HCV imaju onkogeni potencijal iako se nijedan od virusa ne ugrađuje u ćelijski genom u toku replikacije. Neka istraživanja su pokazala da se delovi genoma HBV ipak nalaze u genomu značajnog broja hepatocelularnih karcinoma, i da je ugradnja HBV genoma moguća dejstvom malog HBx proteinskog produkta čija se tačna uloga još uvek istražuje. Takođe, izgleda da neki produkti translacije HCV genoma imaju sposobnost vezivanja sa produktom *p53* kancer-supresorskog gena (koji se smatra „čuvarem ćelijskog

genoma“), pa da tim mehanizmom objašnjava onkogenost hepatitisa C. Procenjuje se da u 20 – 40 % slučajeva ciroza jetre prelazi u hepatocelularni karcinom.

Sama klinička slika hroničnog hepatitisa je dosta nespecifična i najčešće blaga sve dok se ne razvije značajnije oštećenje jetre, a mnogi pacijenti su potpuno asimptomatski. Uobičajeni simptomi na koje se pacijenti žale su brže zamaranje i malaksalost, gubitak apetita, sporadične mučnine, tup bol ispod desnog rebarnog luka, bolovi u zglobovima i mišićima. U slučaju aktivnije bolesti mogu biti prisutni sanjivost, produženo krvarenje, prolazna žutica, subfebrilne temperature.

Kliničkim pregledom može se naći hepatomegalija, pa čak i splenomegalija, „kožno-jetreni“ sindrom (paukoliki i zvezdasti angiomi na koži), a u laboratoriji blago povišene vrednosti aminotferaza sa koeficijentom De Rites < 1 koji obično imaju periode uvećanja i smanjivanja do normale, a ponekad su i u potpunosti normalne. U težim slučajevima mogu se naći i snižene vrednosti faktora koagulacije protrombinskog kompleksa, povišen bilirubin i alkalna fosfataza i pad broja trombocita.

Patohistološki razlikuju se dve histološke slike:

- Hronični neaktivni hepatitis i hronični hepatitis sa minimalnom aktivnošću. Podela je izvršena na osnovu prisustva minimalnih nekroinflamatornih promena, tj. njihovog odsustva. Ovo je blaži oblik bolesti sa dugom evolucijom, pacijenti imaju blage simptome i moguća je spontana rezolucija bolesti sa nestankom virusa (mada veoma retko). Ali, moguća je i aktivacija i prelazak u drugi oblik hepatitisa.
- Hronični aktivni hepatitis koji karakteriše gust zapaljenjski infiltrat periportalno sa nekrozom periportne ploče i takozvanim „bridging“ nekrozama koje dovode do centro-centralne i porto-centralne fibroze. Ovo je teži oblik bolesti i praćen je izraženijom simptomatologijom i vidljivim promenama u laboratorijskim analizama. Ovaj oblik bolesti ima česte periode smirivanja i reaktivacije koji vode u progresivno oštećenje i cirozu jetre.

Hronični hepatitis B ima neke osobenosti u svom prirodnom toku. Sama infekcija prolazi kroz više faza koje su označene kao imunotolerantna, imunoeliminaciona i latentna faza.

-
- Imunotolerantna faza (replikaciona) se odlikuje intenzivnom replikacijom virusa sa visokom viremijom, prisustvom HBsAg i HBeAg u krvi i slabo izraženim nekroinflamatornim promenama u jetri (uz niske vrednosti ALT)
 - Imunoeliminaciona faza se odlikuje intenzivnijom imunom reakcijom, pa dolazi pada broja kopija virusa (pa i do nemerljivih vrednosti), gubitka HBeAg i naknadnom serokonverzijom u anti-HBeAt i intenziviranjem nekroinflamatornih promena u jetri (praćenim skokom nivoa ALT)
 - Latentna faza se odlikuje odsustvom HBV DNK u krvi, prisustvom anti-HBeAt i odsustvom nekroinflamatornih promena u jetri (uz normalan ALT), ali je HBsAg i dalje prisutan, što se označava kao stanje „neaktivnog nosioca HBsAg“

U daljoj evoluciji moguć je spontani gubitak HBsAg sa serokonverzijom u anti-HBsAt, što se označava kao rezolucija hroničnog hepatita i najpovoljniji je ishod bolesti. Ovaj je ishod redak (0.5 % godišnje) i utvrđeno je da polovina ovih osoba još uvek ima HBV DNK u tragovima i cccDNA u hepatocitima. Međutim, moguća je i reaktivacija hepatitisa sa obnavljanjem nekroinflamatornih procesa i reverziju HBeAg (serokonverzija anti-HBeAt u HBeAg pozitivno stanje). Čak postoje i slučajevi reaktivacije hepatitisa B kod osoba koje su postigle serokonverziju u anti-HBsAt. Moguća je i pojava mutantnog oblika HBV (pre-core mutacija) sa prestankom sinteze HBeAg, što se manifestuje znacima virusne replikacije u odsustvu HBeAg. Ovo je teži oblik bolesti, sklon čestim egzacerbacijama, otporniji na terapiju i sa malom verovatnoćom spontane konverzije u anti-HBsAt. Naročito je često kod genotipa D, a u Srbiji preko 60 % obolelih ima ovaj oblik hroničnog hepatita.

Hepatitis D takođe ima neke karakteristike, u zavisnosti od toga da li je infekcija nastala istovremeno sa infekcijom HBV (koinfekcija) ili kod već postojećeg hroničnog hepatitisa B (superinfekcija). Koinfekcija obično dovodi do težeg oblika akutnog hepatitisa i češćeg razvoja fulminantnog hepatitisa nego kod same HBV infekcije, ali prelazi u hronični hepatitis u svega 5 % slučajeva. Superinfekcija delta virusom dovodi do reaktivacije latentnog hroničnog hepatita B, ili do pogoršanja aktivnog hepatitisa sa bržom progresijom bolesti.

Treba pomenuti na kraju da postoje i ekstrahepatične manifestacije bolesti u hroničnom hepatitisu, a naročito su izražene kod HCV infekcije. Ovde se mogu sresti

različiti poremećaji na svim organskim sistemima, a naročito se izdvajaju anemija i trombocitopenija, glomerulonefritis, vaskulitisi, artritis, periferni neuritis, pojava limfoma, različite kožne promene i endokrinološke manifestacije (anti-tireoidna antitela, gubitak libida i amenoreja kod žena). Moguća je pojava i anksioznosti i depresije.

Iako se hronični virusni hepatitis završava smrtnim ishodom u svega nekoliko procenata slučajeva, bolest ipak treba smatrati ozbiljnom. Ako se uzme u obzir ogroman broj obolelih širom sveta i broj smrtnih slučajeva od virusnih hepatitisa na godišnjem nivou dobija značajne razmere, što opravdava veliki napor koji se čini u proučavanju, suzbijanju i lečenju ovih podmuklih bolesti.

DIJAGNOSTIKA VIRUSNOG HEPATITISA

Metode koje se koriste u dijagnostici i praćenju virusnih hepatitisa su: hematološke i biohemijske analize, virusološke analize i patohistološke metode.

Pod hematološkom analizom podrazumeva se pregled krvne slike koji ipak nije od velikog značaja u dijagnozi akutnog hepatitisa. Od biohemijskih analiza određivanje nivoa aminotransferaza je od veoma velikog značaja za dijagnostiku i praćenje ovih pacijenata, često povišen nivo ALT/AST ukaže na oboljenje jetre. Povišen γ GT, alkalna fosfataza i bilirubin se veoma retko sreću u hroničnom hepatitisu, dok pad nivoa faktora koagulacije protrombinskog kompleksa ukazuje na dekompenzovanu bolest i hepatocelularnu insuficijenciju.

Serološkim metodama (RIA, ELISA, RIBA) otkrivaju se antitela na komponente virusa i tako indirektno dokazuje njihovo prisustvo. Ovi testovi su jeftini i jednostavni za upotrebu pa su pogodni kao metode skrininga. Međutim, nedostatak im je što su pozitivni kod i osoba koje su preležale infekciju, a lažno negativni su na početku infekcije u tzv. periodu „prozora“ (koji je u slučaju HCV jako dug, i do 9 meseci).

Virusološke metode direktno otkrivaju prisustvo virusa i virusnih produkata u ispitivanom materijalu. Mogu se detektovati i kvantifikovati i proteinski produkti virusa, ali i nukleinske kiseline. Ovo poslednje se postiže PCR tehnikom koja sada neophodna karika u dijagnostičkom lancu, upravo je PCR analiza konačni dokaz prisustva virusa u organizmu. Na osnovu ovog testa se određuje efikasnost terapije.

Perkutana biopsija jetre sa patohistološkim pregledom je jedini zaista pouzdan način za utvrđivanje stvarnog stanja jetre u hepatitisu. Patohistološki se određuje koliko je hepatitis agresivan (staging – određivanje stepena nekroinflamatornih promena) i u kolikoj meri je parenhim jetre trajno izmenjen ožiljnim tkivom (grading – stepen fibroze parenhima jetre izražen od 0 do 4, gde je 4 ciroza jetre).

TERAPIJA

Lečenje hroničnih virusnih hepatitisa je znatno napredovalo poslednjih 10 godina. Kada su hronični hepatitisi otkriveni, lekari nisu imali mnogo izbora u lečenju, i uglavnom je pacijentima savetovano da se pridržavaju dijeta bez životinjskih masti, veštačkih boja i konzervanasa, kao i da se uzdržavaju od iscrpljujućih fizičkih aktivnosti. Unos alkohola je najstrože zabranjen. Pacijentima je savetovano da unose velike količine vitamina i da koriste hepatoprotektivne supstance koje su imale za cilj da pospeše regeneraciju jetre. Iako pridržavanje ovakvom režimu ponašanja i danas ima svoju vrednost, terapija se zasniva na upotrebi sve veće palete medikamenata koji deluju na same izazivače bolesti i na patogenetske mehanizme koji dovode do oštećenja jetre. Ovde se pre svega misli na interferonsku terapiju i terapiju analogima nukleotida. Lečenje će biti objašnjeno za svaki pojedinačni virus.

HEPATITIS B VIRUS

U lečenju hepatitisa B koristi se nekoliko vrsta nukleozidnih/nukleotidnih analoga i interferon- α 2a, a u novije vreme umesto interferona koristi se pegilovani rekombinantni interferon- α 2a. Od nukleozidnih/nukleotidnih analoga (nadalje NUC) koriste se naredne tri klase lekova:

- L-nukleotidi: lamivudin (LAM), talbivudin (LdT) i entricitabin
- Aciklični nukleozidi: adefovir (ADV) i tenefovir (TDF) i
- Deoksigunozinski analozi: entekavir (ENV)

U Srbiji je registrovan za sada samo lamivudin.

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B mogu se podeliti u dve velike grupe: HBeAg pozitivne i HBeAg negativne, gde druga grupa ima teži oblik bolesti, rezistentniji na terapiju. Kriterijumi za uključivanje u terapiju se donekle razlikuju kod ove dve grupe, ali je zajedničko to da se pacijenti koji nemaju aktivni hepatitis sa evidentnim nekroinflamatornim promenama jetre ili fibrozom i normalnim nivoima ALT nisu kandidati za lečenje. Ovakvi pacijenti se samo prate.

Pacijenti koji su HBeAg pozitivni uključuju se u lečenje ukoliko postoji dokazana replikacija virusa: HBV DNK $\geq 10^5$ cp/mL i nivo ALT $\geq 2x$ normalne vrednosti.

Pacijenti koji su HBeAg negativni, slično prethodnom slučaju, uključuju se u lečenje ukoliko postoji dokazana replikacija virusa: HBV DNK $\geq 10^4$ cp/mL i nivo ALT $\geq 2x$ normalne vrednosti.

Pacijenti koji imaju dokazanu replikaciju virusa uz normalan ALT su takođe kandidati za lečenje. Poželjno je uraditi biopsiju jetre uz patohistološki nalaz (ne radi se kod hemofilije) radi dokazivanja nekroinflatornog procesa i fibroze pre početka terapije, a radi upoređivanja sa stanjem nakon terapije. Takođe, biopsija jetre i dokaz progresije bolesti može poslužiti kao kriterijum za uključivanje u terapiju čak iako replikacija virusa nije laboratorijski dokazana (prema gore navedenim kriterijumima). Naravno, u svim slučajevima lečenje se sprovodi ukoliko nema kontraindikacija za primenu medikamenata.

Primarni cilj lečenja je svakako izlečenje pacijenta, a pod time se podrazumeva eradikacija virusa, zaustavljanje progresije bolesti, smanjenje simptoma bolesti (poboljšanje kvaliteta života) i prevencija daljeg širenja infekcije. Može se reći da je eradikacija virusa postignuta ukoliko nestane sva HBV DNK u organizmu uz HBsAg – anti-HBsAt serokonverziju, ali je ovaj cilj danas još uvek teško ostvariv. Terapija se obično smatra uspešnom ako je postignuta dugotrajna supresija virusne replikacije (pad HBV DNK na nemerljive vrednosti tj ispod 200 cp/mL, smanjenje količine cccDNA u hepatocitima i HBeAg – anti-HBeAt serokonverziju kod inicijalno pozitivnih) uz kliničku, biohemijsku i patohistološku remisiju.

Sekundarni ciljevi lečenja su sprečavanje nastanka ciroze, prevencija dekompenzacije bolesti jetre i prevencija nastanka hepatocelularnog karcinoma.

Izbor vrste medikamenta: imunomodulatori (interferon i pegilovani interferon) ili lekovi sa direktnim antivirusnim dejstvom (inhibitori virusne DNK polimeraze – NUC) zavisi od stanja u kome se pacijent nalazi. Pacijente koji su imunosuprimirani, imaju razvijenu cirozu jetre ili dekompenzovanu bolest ili nisu reagovali na raniju terapiju interferonom tj peg-interferonom treba lečiti nukleozidnim analogima. Mlađe pacijente koji imaju kompenzovanu bolest, manji broj kopija HBV DNK, nivo ALT dva i više puta veći od normale, genotipove A i B i one za koje se očekuje da će imati stabilan virusološki odgovor i nakon terapije treba lečiti imunomodulatornom terapijom. Ovo su ujedno i prediktori boljeg odgovora na interferonsku terapiju.

Tabela 2. Terapija HBeAg(+) hroničnog hepatitisa B				
	konv. IFN α	LAM	ADV	ENV
Doza	3x6 MU/ned	100 mg/dan	10 mg/dan	0,5-1 mg/dan
Primena	subkutana	oralna	oralna	oralna
Dužina lečenja	16-24 nedelje	Nepoznata (najkraće 1 godina)	Nepoznata (najkraće 1 godina)	optimalna dužina Th nije poznata
HBV DNK (-)	37%	44%	21%	91%
HBeAg(-)	33%	17%	12%	6%
ALT normal.	25-40%	41%	48%	
Histološko poboljšanje	U 80-90% respondera	52%	53%	72%
Rezistencija	Nije dokazana	~ 20% godišnje	5,9% za 144 nedelje	5,8% ranije lečenih LAM

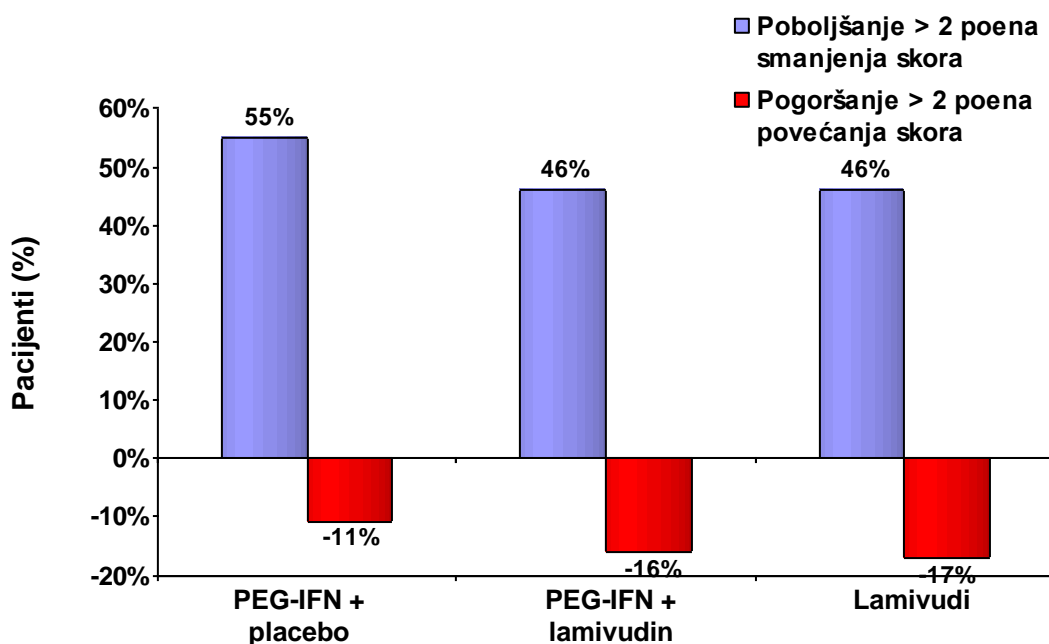
Prednost NUC leži u jednostavnoj primeni (oralna), malom broju nusfektata i dobroj toleranciji, i veoma snažnoj supresiji virusne replikacije koja se ogleda u brzom gubitku HBV DNK iz krvi kod većine pacijenata. Takođe, NUC su pogodni za upotrebu kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre, imunosupresijom i koinfekcijom HIV virusom.

Tabela 3. Terapija HBeAg(-) hroničnog hepatitisa B				
	konv. IFN α	LAM	ADV	ENV
Doza / primena	3x 6-9MU/ ned subkutana	100 mg/dn oralno	10 mg/dn oralno	1 mg/dn oralno
Trajanje lečenja	12-24 meseca	> 1 god. (moguće doživotno)	> 1god. (moguće doživotno)	optimalna dužina Th nije poznata
HBV DNK (-)	15%-25%	68%, posle 1g ~40%	51%	91%
ALT norm.	29%	96%, posle 1g ~ 40%	72%	78%
Histološko poboljšanje	U većine SR	~50%	64%	70%
Rezistencija	Nema rezistencije	Za 4 g. 60% Čest relaps	< 3% posle 2 g.	5,8% samo posle Th LAM

Međutim, lečenje ovim lekovima je dugotrajno (do 5 godina i više) a bolest je pod kontrolom samo dok traje terapija, stopa HBeAg serokonverzije je niska: 12 – 23 % u zavisnosti od leka (kod HBeAg pozitivnih), i praktično nema mogućnosti za serokonverziju u anti-HBsAt tj izlečenje. Problem je i to što se kod primene ovih lekova javlja rezistencija, oko 20 % godišnje na LAM (YMDD mutanti), dok je kod ostalih NUC reda – ispod 6 % godišnje, ali postoje slučajevi rezistencije na više lekova. Nukleozidni analozi nemaju efekta na količinu virusne cccDNA u jedrima hepatocita. Histološko poboljšanje se može zabeležiti kod 50 – 70 % lečenih, u zavisnosti od leka. Prediktori

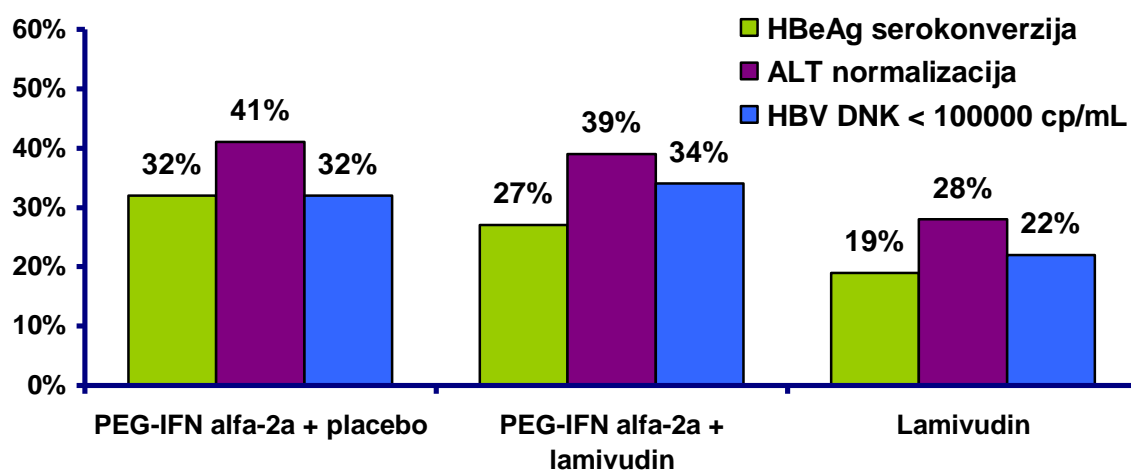
dobrog odgovora su mali broj kopija virusa, nivo ALT dva i više puta iznad normale, nestanak HBV DNK unutar prve godine lečenja (zbog manje verovatnoće nastanka rezistencije) dok genotip nema uticaja.

Prednost interferonske terapije (a naročito peg-interferona) u tome što terapija ima ograničeno trajanje (24 – 48 nedelja) i ima odloženo dejstvo, tako da većina pacijenata koji pozitivno odgovore ima dobru kontrolu bolesti i bez terapije. Ovome treba dodati da pacijenti lečeni interferonom imaju značajno višu stopu serokonverzije u anti-HBeAt (i do 40 % kog peg-interferona) kod HBeAg pozitivnih, većina pacijenata ostaje u ovom stanju i nakon prekida terapije, a određen broj pacijenata razvija serokonverziju nakon godinu i više dana od prestanka tretmana zbog odloženog efekta terapije. Velika prednost pegilovanog interferona je i u tome što ima najveću učestalost HBsAg – anti-HBsAt serokonverzije (3 – 7 % nakon godinu dana lečenja), a dugoročnim praćenjem utvrđeno je da nakon 4 godine od prekida terapije ovaj procenat se penje na 11 %. Efikasnost zavisi od genotipa virusa (genotipovi A i B daju bolji odgovor). Supresija virusne replikacije je osrednja (30 – 60 % lečenih, u zavisnosti od studije i ostalih faktora) mada bolja od monoterapije LAM, normalizacija ALT se postiže u više od polovine lečenih (PEG-IFN) kao i poboljšanje histološke slike u jetri, a svi se ovi efekti održavaju dugo i nakon prestanka terapije.

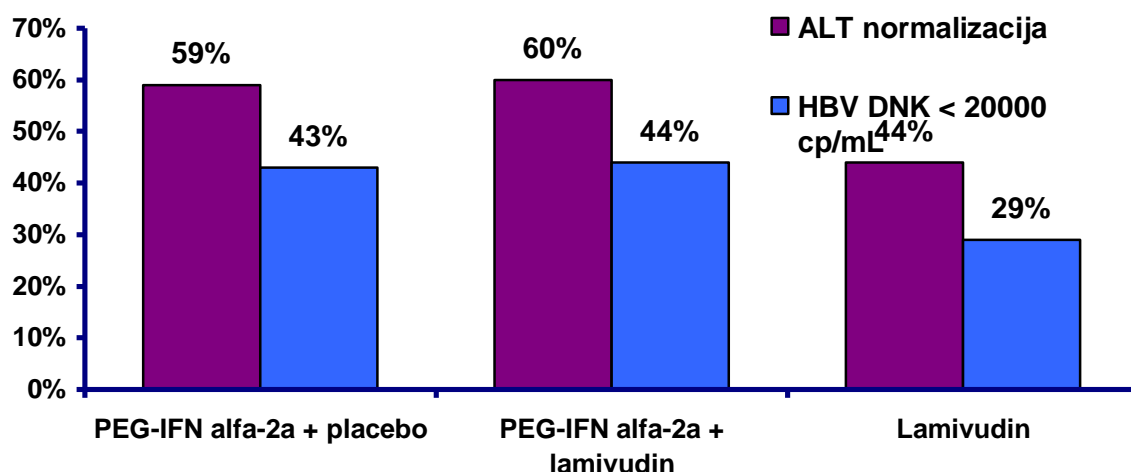


Grafikon 1. Patohistološka slika 24 nedelje nakon završetka lečenja

Nedostatak interferonske terapije je u tome što je kontraindikovana kod sumnje na autoimuno oboljenje, dekompenzacije bolesti jetre i imunosuprimiranih pacijenata. Nusfekti interferonske terapije su naročito brojni i ponekad zahtevaju i obustavu. Najčešći nusfekti su gubitak apetita i telesne mase, stalni umor i malaksalost, opadanje kose, subfebrilne temperature, pojava raša na koži, nesаница, pa čak i pojava depresije i promene ličnosti. Česta je i pojava neutropenije i trombocitopenije (prolazne srećom). Svi nusfekti su izraženiji kod peg-interferona. Ovome treba dodati i neophodnost subkutanog unošenja leka.



Grafikon 2. Stabilan odgovor HBeAg pozitivnih pacijenata 24 nedelje po završetku lečenja



Grafikon 3. Stabilan odgovor HBeAg negativnih pacijenata 24 nedelje po završetku lečenja

Kombinovanje dva leka iz grupe NUC sa različitim mehanizmom dejstva smanjuje verovatnoću nastanka rezistencije, pa stoga popravlja efikasnost ovakve terapije. Međutim,

kombinovana terapija peg-interferonom i lamivudinom nije pokazala nikakve prednosti u odnosu na PEG-IFN monoterapiju. Da li je ovo slučaj i sa novijim nukleozidnim analogima ostaje da se utvrdi.

Lečenje HDV infekcije se postiže izlečenjem HBV infekcije, jer je HBV neophodan za replikaciju delta virusa, pa je terapija ista.

HEPATITIS C VIRUS

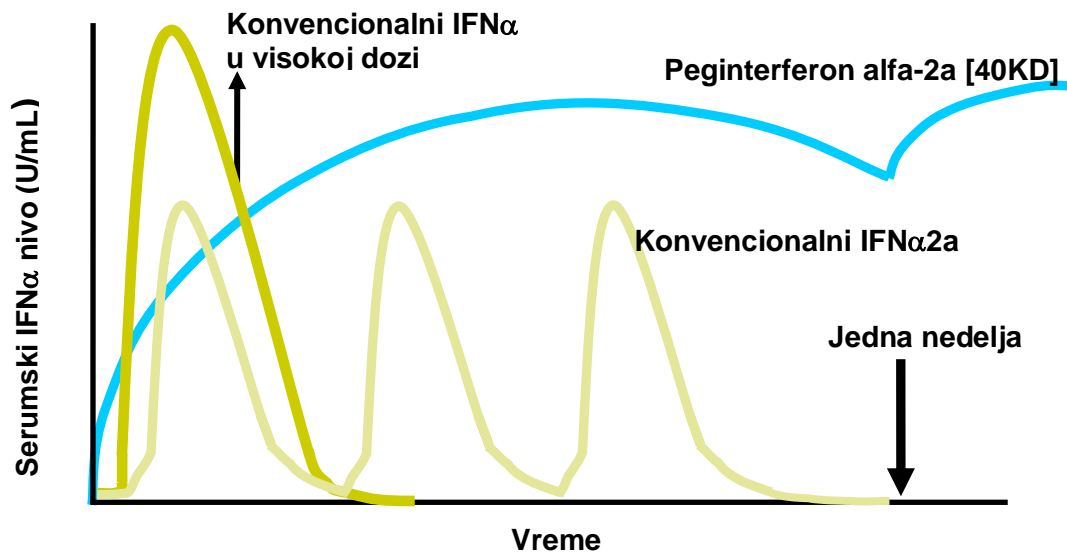
Terapija hepatitisa C je značajno napredovala od uvođenja pegilovanog interferona, pa je lečenje HCV infekcije sada veoma zahvalno.

Cilj terapije hepatitisa C je postizanje stabilnog virusološkog odgovora (SVR), a pod ovim se podrazumeva gubitak HCV RNK iz krvi nakon završetka terapije i održavanje ovog stanja 24 nedelje nakon prestanka lečenja. Ovo je praćeno normalizacijom nivoa ALT i prestankom nekroinflamatorne aktivnosti u jetri. Sekundarni cilj je usporavanje progresije bolesti i odlaganje nastanka ciroze jetre, dekompenzacije i hepatocelularnog karcinoma.

Prvi lek koji je korišćen je rekombinantni interferon- α 2a, ali je stopa postizanja SVR bila jako niska, oko 20 %, pa se HCV smatrao tada za infekciju sa kojom „mora da se živi“.

Uvođenje ribavirina (nukleozidni analog) u terapiju je znatno popravilo izgled za izlečenje, u kombinovanoj terapiji stopa SVR je bila dvostruko veća nego kod monoterapije interferonom. Takođe klinička, biohemijska i patohistološka slika bolesti bi se poboljšale u znatno većem procentu pacijenata, čak i u odsustvu SVR. Interesantno je da sam ribavirin ima vrlo slabo dejstvo na HCV infekciju ako se primeni sam.

Uvođenje pegilovanog rekombinantnog interferona- α 2a je označilo pravu revoluciju u lečenju hroničnog hepatitisa C. Kombinovana terapija peg-interferonom i ribavirinom je značajno efikasnija od svih prethodnih terapijskih opcija, pa su pacijenti sa hroničnom HCV infekcijom dobili pravu šansu za izlečenje. Novi peg-interferon deluje na isti način kao i konvencionalni interferon- α 2a, ali se zadržava znatno duže u organizmu (zahvaljujući dodatim lancima politeilen-glikola) i zbog toga mu je koncentracija praktično konstantna, a time i efikasnost mnogo veća.



Grafikon 4. Terapijske koncentracije konvencionalnog interferona- α 2a i pegilovanog interferona- α 2a u uobičajenim terapijskim dozama

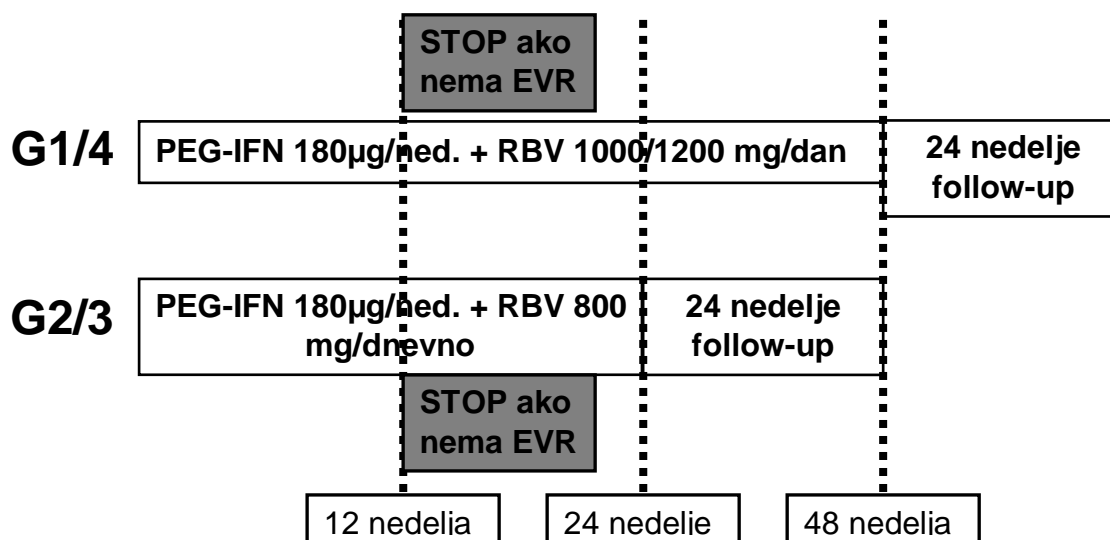
Da bi bila uključena kombinovana peg-interferon + ribavirin terapija, moraju biti zadovoljeni kriterijumi: dokazana HCV infekcija PCR tehnikom uz određivanje genotipa virusa i broja kopija, patohistološki nalaz fibroze jetre u G2 stadijumu, analiza hormona štitne žlezde i TSH, a u odsustvu antinuklearnih (ANA), antiglatkomišićnih (ASMA ili AGMA), antimitohondrijalnih (AMA), antiLKM i antitiroidnih antitela. Osim ovoga, potrebne su i sledeće analize: krvna slika, biohemijske analize krvi (ALT, AST, γ GT, bilirubin, LDH, alkalna fosfataza, holesterol, ukupni proteini, alfa-fetoprotein), ultrazvuk jetre i detaljni podaci o eventualnim ostalim bolestima. Kod i.v. narkomana i alkoholičara neophodna je i potvrda nadležne psihijatrijske ustanove o apstinenciji.

Režim lečenja se određuje na osnovu genotipa virusa hepatitisa C, čije je određivanje, kako je već pomenuto, od esencijalnog značaja za početak terapije. Uopšteno uzevši, genotipovi 2 i 3 su veoma pogodni za lečenje, dok je genotip 1 znatno otporniji na terapiju i zahteva upornije i dugotrajnije lečenje sa značajno nižom stopom postizanja SVR. Takođe, lečenje je uspešnije i kada je broj kopija HCV manji od 2×10^6 cp/mL, dok je postizanje SVR teže ako je HCV RNK $> 2 \times 10^6$ cp/mL krvi.

Lečenje HCV genotipova 2 i 3 se sprovodi u trajanju od 24 nedelje. Pacijenti primaju jednom nedeljno subkutanu injekciju peg-interferona u dozi od 180 μ g i uzimaju 800 mg ribavirina dnevno (podeljeno u 2 – 3 doze). Nakon završetka terapije radi se PCR analiza (EOT – end of treatment), a 24 nedelje nakon prestanka terapije radi se i kontrolni PCR (follow-up) na osnovu koga se određuje da li je postignut SVR. Uspešnost

kombinovane terapije kod genotipova 2 i 3 je veoma visoka, 78 % u prvim istraživanjima, pa čak i do 90 % u nekim studijama.

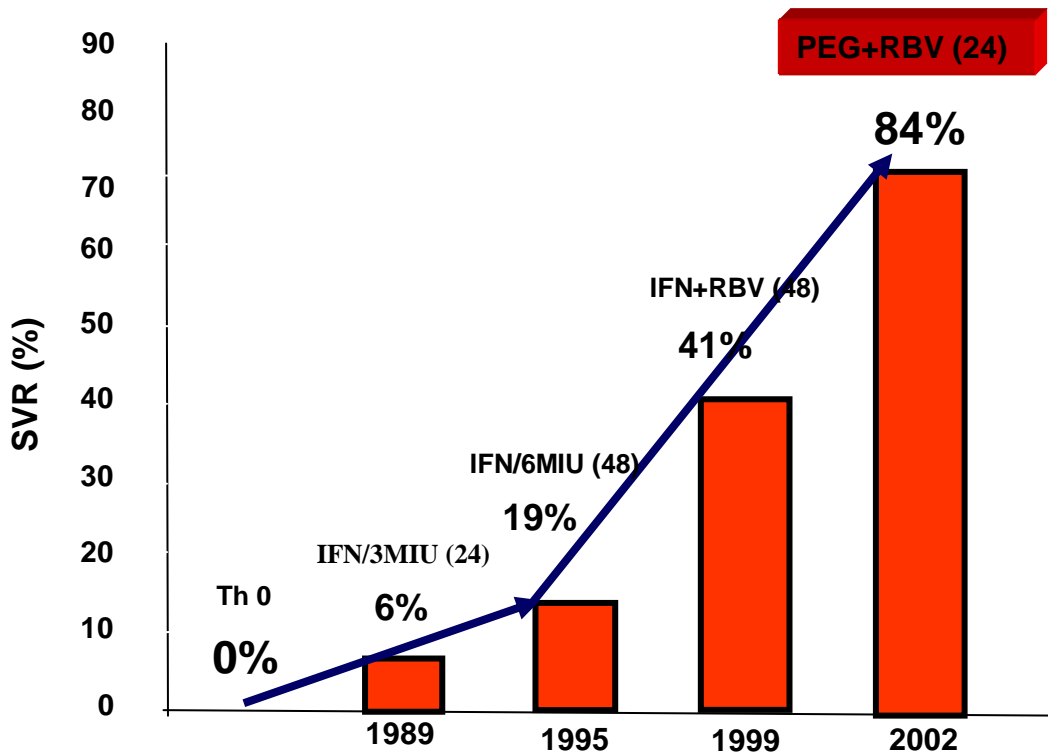
Genotipovi 1 i 4 zahtevaju lečenje u trajanju od 48 nedelja. Lečenje se sprovodi peg-interferonom u dozi od 180 µg/nedeljno u subkutanoj injekciji i ribavirinom u dozi od 1000 ili 1200 mg/dnevno (u zavisnosti od telesne mase). Kao i kod genotipa 2/3, pacijentima se radi PCR analiza na po završetku lečenja i 24 nedelje nakon kraja terapije. Uspešnost terapije u postizanju SVR kod genotipova 1/4 je oko 61%, dakle niža nego u prethodnom slučaju, ali i dalje veoma dobra.



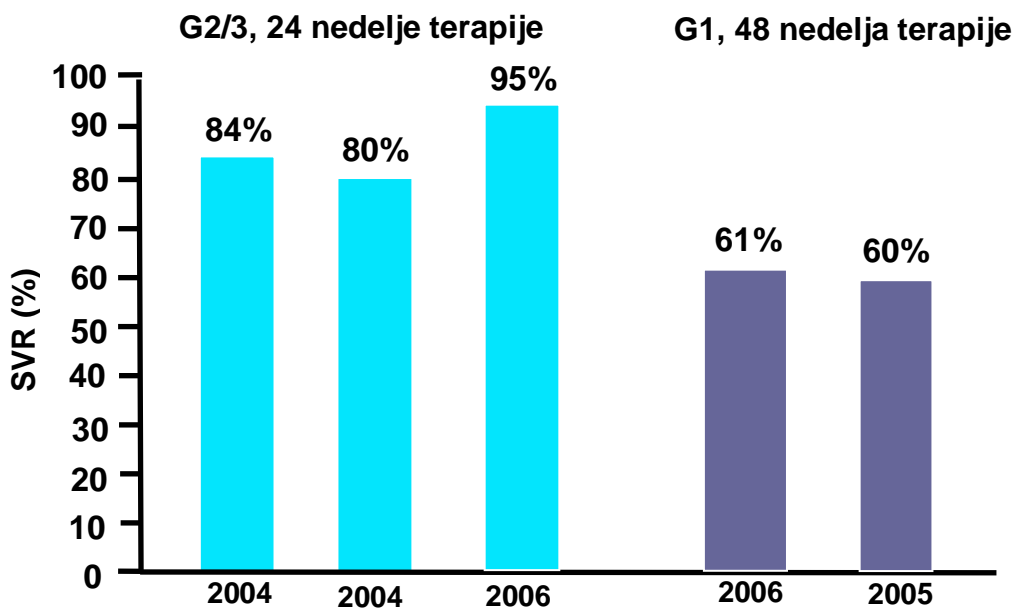
Dijagram 1. Sadašnje terapijske preporuke u lečenju HCV

I jedna i druga grupa pacijenata se prate klinički i laboratorijski u toku lečenja. Takođe, nakon 12 nedelja lečenja (kod oba režima lečenja) pacijentima se radi kvantitativna PCR analiza radi procene ranog odgovora na terapiju (EVR – early virological response). Pod dobrim ranim odgovorom podrazumeva se pad HCV RNK za više od 2 logaritamske jedinice ($2 \log_{10}$ HCV RNK) u mililitru krvi, i preporuka je da pacijenti koji ne postignu EVR budu isključeni iz terapije jer najverovatnije neće odreagovati na terapiju.

Pacijenti koji nisu odreagovali na interferon (non-responders) se ne uključuju ponovo u terapiju po današnjim protokolima lečenja. Pacijenti koji su postigli SVR ostaju HCV RNK negativni u više od 99 % slučajeva narednih 5 godina, ali se postavlja pitanje da li je kod pacijenata sa relapsom zaista u pitanju reaktivacija stare HCV infekcije, ili je u pitanju nova infekcija.



Grafikon 5. Razvoj terapije hroničnog hepatitisa C i njena uspešnost



Grafikon 6. Efikasnost kombinovane terapije pegilovanim interferonom- α 2a i ribavirinom u postizanju SVR u zavisnosti od genotipa; prikazani su podaci iz različitih studija

Prisustvo HIV ili HBV koinfekcije otežava lečenje hepatitisa C. U slučaju HIV infekcije preporučuje se prvo tretman HCV infekcije, pa nakon izlečenja hepatitisa

uključivanje pacijenta na anti-retrovirusnu terapiju (tretman za HIV može znatno da pogorša hepatitis).

Pacijenti sa terminalnom bubrežnom bolešću ne smeju da uzimaju ribavirin, što komplikuje lečenje i smanjuje njegovu uspešnost.

Neželjeni efekti terapije peg-interferonom su opisani u terapiji hepatitisa B, ali treba napomenuti da je pojava depresije značajno češća kod pacijenata sa HCV infekcijom. Moguće je da je uzrok HCV infekcija centralnog nervnog sistema, a postoji mogućnost da pacijenti sa hroničnim hepatitisom C kao grupa imaju veće predispozicije za razvoj depresije. Neželjeni efekti ribavirina su hemolitička anemija i teratogenost, pa se osobama koje primaju terapiju savetuje da obavezno koriste kontracepcione metode u toku tretmana i bar 6 meseci nakon završetka tretmana. U toku terapije potrebno je praćenje krvne slike 2 do 4 puta mesečno, zbog otkrivanja neutropenije (najčešći neželjeni efekat), trombocitopenije i anemije. U slučaju pada broja neutrofila ispod 750 ćelija/mm^3 krvi potrebno je smanjiti dozu peg-iterferona na 135 ili $90 \mu\text{g}$, a u slučaju pada ispod 500 ćelija/mm^3 krvi potrebno je privremeno obustaviti terapiju (ali je ovo retkost).

PREVENCIJA

Obzirom da se radi o podmuklim bolestima koje se teško leče prevencija je veoma važna za njihovu kontrolu. Glavne mere prevencije su opšte epidemiološke mere i stalna zdravstvena edukacija ljudi kao i osoba koje su u rizičnim grupama.

Skriningom davaoca krvi na markere hroničnog hepatitisa, boljom preradom produkata ljudske krvi uz primenu tehnika virusne inaktivacije kao i upotrebom krvi njenih derivata samo u opravdanim indikacijama može se prevenirati veliki broj infekcija virusnim hepatitisima. Takođe edukacijom zdravstvenih radnika i drugih osoba koje su izložene opasnosti infekcije profesionalno može se smanjiti pojavljivanje bolesti u ovakvoj ugroženoj grupi. Suzbijanje intravenske narkomanije je veoma važan cilj u prevenciji širenja bolesti.

Poželjna mera je i skrining trudnica i porodilja, jer se virusi uglavnom prenose na dete u toku porođaja, a znatno ređe u toku same trudnoće. Seksualna edukacija takođe ima svoje mesto u prevenciji.

U slučaju hepatitisa B moćno oružje u suzbijanju infekcije je i mera specifične prevencije – vakcinacija. Vakcina protiv virusa hepatitisa B se je bazirana na HBsAg i pokazala se veoma uspešnom u sprečavanju infekcije jer izaziva stvaranje trajnog imuniteta kod praktično svih recipijenata. Preporuka SZO, koja se primenjuje u velikom broju zemalja (uključujući i Srbiju) je vakcinacija novorođene dece ovom vakcinom. Takođe, potrebno je vakcinisati osobe u rizičnim grupama, pre svega zdravstvene radnike, pacijente na hemodijalizi i pacijente koji često primaju krv i preparate krvi, kao i partnere HBsAg pozitivnih osoba. Sprečavanjem širenja HBV sprečava se i infekcija hepatitisom D.

Za hepatitis C još uvek ne postoji vakcina, tako da je jedina mera prevencije sprečavanje kontakta sa virusom. Za razliku od hepatitisa B, nakon preležanog hepatitisa C ne postoji imunitet i moguća je ponovna infekcija istim genotipom virusa, pa je podizanje nivoa svesti ljudi o ovoj bolesti za sada glavno sredstvo prevencije.

REZIME

Hronični virusni hepatitis je veliki globalni zdravstveni problem jer je stotine miliona ljudi širom sveta inficirano. Primarno hepatotropni virusi koji daju hronični hepatitis su hepatitis B, hepatitis C i hepatitis D. Virus se prenosi putem krvi i seksualnim kontaktom.

Virusi se intenzivno replikuju u hepatocitima i dovode do oštećenja jetre imunološki posredovanim mehanizmima.

Bolest protiče kroz dva stadijuma: akutni i hronični hepatitis. U akutnom hepatitisu glavni znak bolesti je žutica praćena neurovegetativnim, digestivnim, gripoidnim i alergijskim simptomima i znacima. Infekcija hepatitisom B i D ima tipičnu kliničku sliku, dok je u slučaju hepatitisa C najčešće blaga i asimptomatska.

Ispod 10 % inficiranih osoba virusom B i preko 70 % inficiranih hepatitisom C razvija hronični hepatitis. Simptomi hroničnog hepatitisa su najčešće blagi iako bolest može izazvati teško oštećenje jetre. Značajan procenat inficiranih razvija cirozu jetre i hepatocelularni karcinom.

Hronični hepatitis se najčešće otkriva slučajno. Glavna metoda skrininga je ELISA test, dok se prisustvo virusa dokazuje PCR metodom.

Terapija hroničnog virusnog hepatitisa je dugotrajna i naporna. Uvođenjem novih medikamentata uspeh u kontroli bolesti i mogućnosti izlečenja su sve veće. Iako je uvođenje pegilovanog interferona alfa i novih inhibitora virusne DNK polimeraze značajno poboljšalo lečenje hroničnog hepatitisa B, eradikacija virusa je i dalje teško ostvariva. Uvođenje kombinovane terapije pegilovanim interferonom alfa i ribavirinom u terapiju hepatitisa C je znatno povećalo šanse za izlečenje, pa se HCV sada smatra izlečivom bolešću.

Zbog teškoća u lečenju i velikog broja obolelih prevencija je veoma važna u suzbijanju hronično hepatitisa. Prevencija hepatitisa B je olakšana postavljanjem efikasne vakcine, dok je za hepatitis C još uvek jedina mera prevencije sprečavanje kontakta sa virusom.

ABSTRACT

Chronic viral hepatitis is a major health issue of modern world as hundreds of millions of people worldwide are infected. Viruses that cause chronic hepatitis are hepatitis B, hepatitis C and hepatitis D. All of them are blood-borne viruses and can be sexually transmitted.

Viruses replicate inside hepatocytes intensively and cause immune-mediated liver damage.

Natural course of the infection includes two stages: acute and chronic hepatitis. Leading symptom of acute hepatitis is jaundice, accompanied by neurovegetative, gastrointestinal, flu-like and allergological signs and symptoms. HBV and HDV infection shows typical signs of the disease, however acute HCV infection often has mild course or is asymptomatic.

Less than 10 % of HBV infected and over 70% of HCV infected people develop chronic hepatitis. In most cases chronic viral hepatitis shows mild symptoms although the disease may cause severe liver damage. Significant numbers of infected people develop liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Chronic hepatitis is often detected by chance. Main screening technique is ELISA test, whereas PCR test is used to confirm the diagnosis.

Treatment of chronic hepatitis is prolonged and difficult. Introduction of new drugs to the treatment saw better disease control and greater chances of being cured. Although introduction of pegylated interferon alpha and new viral DNA polymerase inhibitors significantly improved the treatment of chronic hepatitis B, eradication of the virus is still very difficult. With the introduction of combined pegylated interferon alpha and ribavirin to hepatitis C treatment chances of successful treatment have significantly increased and HCV is now considered curable.

Due to difficulties in treatment and ever-increasing number of infected effective prevention is crucial to the success of controlling the spread of the disease. HBV prevention is somewhat less difficult due to existence of effective vaccine, whereas only viable method of HCV prevention is to prevent contact with the virus at all.

LITERATURA

1. Heinsen A, Fomsgaard A. Hepatitis G virus or hepatitis GB virus C. *Ugeskr Laeger*. 1999 May 3;161(18):2653-6.
2. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; Vol. 34, No. 6: 1225-1241.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology* 2004; Vol. 39, No. 3: 857-861.
4. Van Nunen AB et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420-424.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227-242.
6. Konstantinović Lj, Krstić M, Kostić V, Ranković Ž, Jovanović M, Vrbić M. Klinička infektologija, odabrana poglavlja za studente medicine i stomatologije. Niš: Univerzitet u Nišu; 2001. 143-164.
7. Abe K. GB virus-C/hepatitis G virus. *Jpn J Infect Dis*. 2001 Apr;54(2):55-63.
8. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e Antigen Seroconversion After Lamivudine Therapy Is Not Durable in Patients With Chronic Hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32 (4): 803-806.
9. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34 (4): 617-624.
10. Mhahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7 (5): 457-464.
11. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-125.
12. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (1): 48-64.
13. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345 (1): 41-52.
14. Kelly D, Skidmore S. Hepatitis C-Z: recent advances. *Arch. Dis. Child*. 2002; 86: 339-343.
15. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*. 1998; 282 (5386): 103-107.
16. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006;344 (1):71-76.
17. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 101-109.
18. Van Zonneveld M et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39 (3): 804-810.
19. Marcellin P et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351 (12): 1206-1217.
20. Fried MW et al. PEGINTERFERON ALFA-2a PLUS RIBAVIRIN FOR CHRONIC HEPATITIS B. *N Engl J Med* 2002, 347 (13): 975-982.
21. Lau GKK et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2682-2695.
22. Koplan JP. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47 No. RR-19.
23. Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis effect of interferon treatment. *Dig Dis*. 2002; 20(3-4): 284-288.
24. Filipovska J, Konarska MM, Specific HDV RNA-templated transcription by pol II in vitro. *RNA* 2000; 6: 41-54